

Keloid와 Hypertrophic Scar (비후성반흔)의 형태학적 관찰

金貞淑 · 柳在德*
延世大學校 醫科大學
病理學教室 · 成形外科學教室*

Electron Microscopic Studies of Human Keloid and Hypertrophic Scars.

Chung Sook Kim, and Jae Duk Lew,*
Department of Pathology and Plastic Surgery*
Yonsei University, College of Medicine

Abstract

Introduction.

The human cutaneous scars manifest themselves many ways in different types according to the factors such as the age, sex, race of the patient as well as the location, kind and healing process of the wound. Among the scars it is quiet difficult to verify the clinical course of the hypertrophic or keloidal scars from the true keloids. However, clinical observations indicate that stress, either mechanical or in the forms of chronic infections, can induce a functional change in the fibroblasts causing an excessive production of collagenous matrix.

In this study, we preliminary attempt to justify any difference of the cellular structure between keloids and hypertrophic scars by using electron microscope.

Material and Methods.

A total of 23 cases : 2 scars, 2 hypertrophic scars and 19 keloids are examined. Immediately, the biopsy tissue was fixed in 10% neutral formalin and 4% glutaraldehyde solution in phosphate buffer for 4 hours, post fixed in 1% osmium tetroxide for two hours, dehydrated with graded alcohol, and embedded in Epon 812. Thick sections were stained with hematoxylin eosin, periodic acid-Schiff (PAS) and Van Gieson stain. Thin sections were cut and uranyle acetate, lead citrate stain and examined with the electron microscope.

Result.

The morphologic features of keloid showed thick, homogenously eosinophilic bands of collagen and numerous large active fibroblasts. The hypertrophic scar and soft scar are more cellular than keloid and composed thinner collagenous fiber. For this paper in the etiology of keloids can not as be defined, but an interesting keloidal tissue fibroblast showed irregular nucleus with irregular shape dense bodies and fibril materials contained in to the cytoplasm.

I. 서 론

Keloid는 피부 외상후에 초래되는 반흔(癍痕)의 성숙과정에서 결체조직의 이상증식으로 인하여 초래되는 심한 반흔을 말하며 Arnold 및 Grauer (1959)에 의하면 Keloid는 단단하고 부정형인 홍색 내지 백색의 두꺼운 조직이 발톱처럼 피부표면상방으로 신전(伸展)되는 것이 특징이라고 보고했다. Keloid가 형성되는 때는 세가지 단계가 있는데 제 1단계와 제 2단계는 각각 fibroplasia 및 fibrosis 단계로서 정상 반흔형성과 큰 차이는 없으며 제 3단계인 교원섬유의 경화증이나 초자양변성시기에 차이가 있다고 Koonin(1964) 및 Domonkos (1971)가 보고한바 있다. Keloid의 초기에는 혈관들의 증식으로 인하여 분홍색을 띄고 압통이 초래되는 것이 보통이며, 시간이 경과하면 갈색을 띄게 되고 감각도 오히려 둔해지나 간혹 압통, 동통 및 소양감을 느끼는 수가 있다. 이러한 소견은 비후성반흔(肥厚性癍痕)에서도 볼 수 있을 뿐 아니라, keloid와 비후성반흔에 있어서 기준이 될 만한 분명한 차이가 없어서 양자의 구별이 매우 까다롭다. Glucksenan(1951)은 심한 소양감이 비후성반흔의 초기 자각증상이며 keloid보다는 훨씬 빨리 소실되나, 외관상 및 현미경상 뚜렷한 차이가 없어서 이 두 질환은 동일질환이라고 주장하였다. 그러나, Blackburn 및 Cosman(1966)은 비후성반흔의 섬유조직증식이 keloid에 미치지 못하고 오히려 일반반흔(一般癍痕)과 같다고 보고하였다. 또한 Koonin(1964)은 단지 그 조직내에 생긴 교원질(膠原質, collagen fiber)이 정상범위를 넘어서 6~8주 이상 오래동안 지속된 것을 keloid라 하고 시간이 경과함에 따라 차차 소실되는 것을 비후성 반흔이라고 하였으나, Conway 등(1960)은 조직배양상에서 결체조직내의 섬유모세포(fibroblast)의 구조가 keloid와 비후성반흔사이에 현저한 차이가 있다고 주장하였다. 병소의 육안적소견과 가능한 발생요인을 보더라도 keloid는 때로는 다발성으로 나타나기도 하지만 보통은 단일병소이며 크기는 칩두대(針豆大)만한 것으로 부터 오렌지만한 것까지 변화가 다양하고, 발생부위로는 흉골부위에 가장 잘 생기는 경향을 보이며 그 외에 안면, 경부, 배부 사지 등 그리고 드물게는 점막에도 발생한다(Fine, 1967). Keloid를 발생시키는 요인에 대하여는 확실히 알려져 있지 않으나 외상(外傷)이 가장 흔한 직접적인 원인으로 생각된다. 그러나 외상은 keloid를 일으킬 수 있는 소질을 갖인 사람에게 이를 유도하는 것에 지나지 않는다는 의견이 지배적인데, 그 이유로는 keloid가 남성보다 젊은 여성에 많이 초

래되고 백인보다 흑인에서 높은 발생빈도를 나타낸다는 것을 들 수 있으며 Koonin(1964)은 외상, 연령, 인종, 성별등이 모두 관여할 것이라고 보고한 바 있다. Trusler 및 Bauer(1958)는 발생빈도가 백인보다 흑인에서 현저하게 높다는 것은 흑인의 피부에 동(銅) 함량이 백인보다 높기 때문이라고 하였으며, 흉골부에 가장 호발하고 젊은층이나 임신부들에 발생율이 높고 폐경기후에는 낮은 것으로 보아 keloid형성에 피부신전(皮膚伸展)의 증가나 내분비요인등이 관여할 것이라고 주장하였다. 이와 같이 keloid는 증상이 다양하고 형성요인 이 복잡한데 비하여 비후성반흔은 창상(創傷)이 피부의 전층을 범하였을때, 불충분한 치료를 하였을 때, 창상에 이차감염이 초래되었을 때, 또는 창상이 피부주름을 직교(直交)하였을 때 등 비교적 국소적인 요인에 의한다고 생각되고 있으며, 이외호 발부위도 피부의 운동이 심한 부위, 즉 팔꿈치, 무릎, 경부, 안면 및 손 등이다. 그러나 임상 및 병리학적으로 위의 두 질환을 구별하기가 어려워 임상에서는 비후성반흔을 keloid에 포함시키는 경우가 많다. 따라서 상기한 두 질환을 광학 및 전자현미경으로 관찰 비교하여 그 차이점을 조사하고자 다음과 같은 연구를 시도하였다.

II. 재료 및 방법

연구재료는 세브란스병원 성형외과에서 수술적으로 제거하여 얻은 19례의 keloid와 비후성반흔 2례 그리고 일반반흔 2례로 총 23예를 대상으로 하였다.

제거된 조직은 즉시 10%중성 formalin에 고정된 다음 paraffin에 포매하고 6 μ 두께로 세절하였다. Hematoxylin-eosin염색을 시행하여 일반적인 검색을 하고 교원질 및 점액성다당류를 검색하기 위하여 periodic acid Schiff(PAS) 염색 그리고 섬유모세포의 분포를 보기 위하여 Van Gieson 염색을 시행하였다.

섬유모세포의 미세구조를 관찰하기 위하여 같은 조직에서 소편을 절취하여 1mm³의 크기로 세절하고 pH 7.4의 phosphate buffer의 1% OsO₄ 용액으로 2시간동안 고정한 후 배수(倍數) alcohol로 탈수하고 Epon 812로 포매하여 400~500 A^o 두께로 세편을 만든 다음 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 Hitachi HU-11E형 전자현미경으로 관찰하였다.

III. 연구성적

광학현미경적소견 :

2례의 일반반흔에서는 광학현미경상 표피가 다

소 위축되어 있었고 섬유모세포가 증가 되어 있었으며 염증세포의 침윤도 볼 수 있었으나 교원질섬유는 비교적 많지 않은 것이 특징이었다. (부도 1) 비후성반흔 2 레에서는 염증세포보다 섬유 모세포 및 교원질섬유가 다소 증가하여 있었으며 keloid의 소견으로는 대부분의 예에서 표피가 얇아지고 rete ridge가 불규칙한 모양을 이루고 있으며 섬유모세포 및 교원질섬유가 다수 분포되어 있었는데, 특히 풍부한 교원질섬유가 서로 엉켜서 불규칙한 배열을 하거나 ribbon-like bundle을 형성하고 있었다. 이러한 교원질섬유의 증가는 11레에서 현저하였으며 표피가 심하게 위축된 경우의 표피직하부에서 더욱 뚜렷하였다. (부도 2) 섬유모세포는 keloid나 비후성반흔에서 보다는 일반반흔에서 오히려 증가하였고 섬유모세포의 증대(增大)는 keloid나 비후성반흔에서 현저하였다. (표 1 참조)

전자현미경적소견 :

전자현미경으로는 표피직하부에 위치하고 있는 결체조직내의 섬유모세포를 대상으로 하였으며 핵, rough endoplasmic reticulum, golgi body, mitochondria, dense fiber 및 vesicle 등의 미세구조들에 중점을 두고 관찰하였다.

일반반흔의 경우 섬유모세포의 미세구조 소견은 그 표면이 비교적 평활하고 핵은 타원형이었으며, 세포질내에는 rough endoplasmic reticulum, ribosome과 mitochondria가 풍부하였으며, (부도 3, 4) 비후성반흔의 섬유모세포에서는 타원형의 핵과 세포질내의 확장된 rough endoplasmic reticulum 및 다량의 ribosome이 관찰되었고 세포표면이 많은 돌기를 이루고 있어서 세포경계가 불규칙하였다. (부도 5, 6).

Keloid의 경우에는 섬유모세포의 핵이 매우 증대되어 있었고 세포질내에서 rough endoplasmic reticulum 및 ribosome을 볼 수 있었으나 다수의 공포 및 전자밀도가 낮은 미세한 섬유들을 다수 관찰할 수 있었다. (부도 7.8.) 이러한 섬유모세포외에 비후성반흔에서 보는 섬유모세포도 다수 관찰되었다. (표 2. 참조).

IV 총괄 및 고찰

일반반흔과 비후성반흔 및 keloid는 조직학적으로나 또는 임상적으로 뚜렷이 구별이 되나, 비후성반흔과 keloid는 치료방법이 상이함에도 불구하고 임상적 혹은 조직학적으로 구별하기가 매우 어려울 뿐 아니라 원인 및 형성과정에 있어서 분명한 차이를 규명하지 못하고 있다. 임상적으로 반

흔의 양이 많은 것을 keloid, 비교적 적은 것을 비후성반흔이라고 하여 양자를 구별하려는 경향이 있어서 Bernstein(1964)은 교원질섬유의 양이 본래의 상처의 크기 및 모양을 초과하거나 벗어났을 때를 keloid로, 그리고 반흔이 비후하기는 했으나 stable 혹은 regressive하는 것을 비후성반흔으로 구분하고 있다.

본 연구의 결과를 보면 비후성반흔 및 keloid에서는 표피가 위축되면서 교원질섬유가 증가되는 것을 볼 수 있었고, 이러한 교원질섬유는 keloid의 대부분에서 관찰되었는데 이러한 소견은 섬유모세포의 과도한 활성화에 의하여 교원질섬유가 증가 및 축적하여 keloid가 발생된다는 Grillo(1963)의 보고에 일치하는 것으로 생각한다. 그러나 일반반흔 및 비후성반흔에서는 섬유모세포가 비교적 일정한데 반하여, keloid에서는 섬유모세포의 미세구조와 교원질섬유가 증가된 정도가 일정하지 않았으며 이것은 keloid가 형성되는 데는 세가지 단계가 있다는 Lever(1967) 및 Fine(1967)의 보고를 뒷받침하는 것으로 사료된다. 즉 초기의 fibroplasia 단계에는 진피의 중부와 하부에 많은 섬유모세포 및 교원질 섬유들이 모세혈관주위에 결정상태를 이루면서 혈관주위에 다수의 임파구와 형질세포등이 침윤하며 다량의 변색성기질이 관찰되고, 제 2기인 fibrosis 단계에는 섬유모세포와 혈관의 수가 감소하면서 교원질섬유가 증가하고, 제 3기 즉 sclerosis 혹은 hyalinization 단계가 되면 초차양변성을 일으킬 교원질섬유가 미단성으로 그리고 불규칙하게 배열하는 것을 볼 수 있고 진피상부까지 교원질섬유가 증식되기 때문에 표피가 심한 위축을 받게된다는 Lever(1967)의 보고를 고려하면 keloid는 형성되는 과정에 따라 섬유모세포 및 교원질섬유의 양에 약간의 차이가 있을 것으로 생각된다.

비후성반흔과 keloid의 차이를 규명하려고 많은 연구가 거듭되어 왔다. 특히 이에 관련된 조직을 조직배양하면 keloid에서만 비전형적인 섬유모세포가 관찰된다는 Conway(1960)의 보고라던가, keloid에는 교원질섬유가 비정상적으로 증대되고 산성접액성다당류가 풍부하다고 보고한 Blackburn(1966)의 보고들은 주목할 만하다. Holmstrand(1966)는 비후성반흔과 keloid를 X-선 diffraction study로 조사한 결과 keloid에서는 교원질 섬유의 배열상태가 불규칙하게 되는 것을 경험하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 keloid 조직의 미세구조 변화로서는 다수의 섬유모세포의 핵이 현저히 증대되어 있는 것을 관찰할 수 있었고 비후성 반흔에서는 약간 증대되어 있음을 관찰한 것으로 보아 핵

(표 1)

(표 2)

광학현미경적 소견							섬유모세포의 전자현미경적 소견						
		표피	교원질섬유	섬유모세포	섬유모세포	염증세포	핵	핵막	RER	Ribosome	golgi	Dense bodies	Dense fiber
		위축	증가	증가	증대	증가	증대	불규칙	확장	증가	확장	증가	증가
Soft Scar	1	+	+	##	-	##	-	-	##	+	+	-	+
	2	+	+	##	+	##	-	-	+	+	+	-	-
Hypertrophic Scar	1	##	+	+	+	+	##	+	##	##	+	-	+
	2	##	##	+	+	+	+	+	##	##	+	+	-
Keloid	1	##	##	+	##	-	##	##	##	##	+	##	##
	2	##	##	##	##	-	##	##	##	##	+	##	##
	3	##	##	##	##	-	##	##	+	+	-	+	##
	4	##	##	+	##	+	##	##	+	+	-	+	##
	5	##	##	+	##	+	+	+	+	+	-	##	##
	6	##	##	##	##	-	+	+	+	+	+	##	##
	7	##	##	+	##	-	##	##	+	+	-	+	##
	8	##	##	+	+	+	##	##	+	+	+	+	##
	9	##	##	+	##	-	##	##	##	-	+	+	##
	10	##	##	+	##	+	##	+	+	+	+	+	##
	11	##	##	##	##	-	##	+	-	-	-	+	+
	12	##	##	+	##	+	##	##	##	+	+	##	##
	13	##	##	##	##	-	##	##	+	+	-	+	##
	14	##	##	+	+	-	##	##	+	+	+	+	##
	15	##	##	+	##	+	##	##	##	+	-	##	##
	16	##	##	+	##	-	##	##	+	+	+	##	##
	17	##	##	+	##	+	##	##	+	+	-	##	##
	18	##	##	+	##	-	##	##	+	+	+	##	##
	19	##	##	+	##	-	##	##	+	+	+	##	##

- : 정상, + : 경도, ## : 중등도, ### : 심한

의 증대가 keloid의 특이적변화라고는 생각하기 어려우나 핵막의 심한 굴곡은 keloid에서 분명히 현저하게 관찰되었다. Rough endoplasmic reticulum의 확장 및 ribosome의 증가는 keloid나 비후성반흔보다 일반반흔에서 더욱 현저하게 관찰되었는데 이것은 반흔의 재생기에 세포의 기능이 매우 왕성해진다는 Grillo (1963)의 보고를 뒷받침하는 것으로 생각된다. 섬유모세포내의 전자밀도가 높은 bodies 및 fibers 등이 5 예를 제외한 14예의 keloid에서 뚜렷한 변화로 관찰되었다. 섬유모세포내의 교원질섬유의 형성과정을 보면 일반 단백질합성과 마찬가지로 핵내의 messenger RNA에 의하여 형성하여 세포질내로 이동하면서 polyribosome 위에서 합성이 되어 rough endoplasmic reticulum에 운반되어 세포외로 방출되는 것이라고 Kretsinger (1964), Peacock 및 Van Winkle (1971) 등이 보고하였고 Ross 및 Benditt (1965)가 실험적으로 투여한 proline- H^3 가 투여 15분후에 rough endoplasmic reticulum cisterna에 극대량으로 달하는 것을 자기방사법(Autoradiography)에 의하여 증명하므로써 collagen이 섬유모세포내에서 합성된다는 근거를 굳혔다. 그러나 Randall (1954) 및 Chapman (1962), Gross 및 Schmitt (1967)은 섬유모세포내에서 합성된 교원질은 topocollagen 또는 protofibril로서 이것이 세포외로 방출하여 서로 집합하면서 교원질섬유로 형성되는 것이라고 보고하였고, Rich 및 Crick (1961)은 특수한 조건하에서나 병적인때에 섬유모세포내에서 교원질섬유의 구조를 관찰할 수 있다고 보고한 것으로 보아 본 연구에서 관찰된 다수의 dense bodies 및 dense fiber는 교원질섬유의 일종이라고 생각되며 이것은 섬유모세포내에서 교원질의 과도한 산출(産出)에 의하여 교원질물질이 축적되었거나 또는 collagenolytic activity가 감소되어 교원질물질을 세포외로 배출되지 못하여 잔유되어 있는 것이라고 생각된다.

본 연구에서 연구대상의 수는 적으나 섬유모세포의 핵막의 불규칙성, 다수의 dense fiber 및 dense bodies 등이 keloid에서 뚜렷한 반면 rough endoplasmic reticulum cisterna의 심한 증창과 세포표면의 굴곡이 비후성반흔에서 더욱 심하였던 것은 전자현미경을 이용한 또하나의 차이점인 것으로 사료된다.

본 연구의 연구비 일부는 연세대학교 의과대학교수연구비에서 보조하였음을 감사드립니다.

REFERENCES:

1. Arnold, H. L. Jr. Grauer F. H. (1959): Keloid: Etiology and management by excision and intensive prophylactic radiation. Arch Dermat. 80: 772.
2. Atkinsin W. B. (1954): Treatments of keloid. J. Histochem. 2: 479.
3. Bernstein, H. (1964): Treatment of keloids by steroids with biochemical tests for diagnosis and prognosis. Angiology 15: 253.
4. Blackburn W. R. and Cosman, B. (1966): Histologic basis of keloid and hypertrophic scar differentiation clinicopathologic correlation. Arch. Path. 82: 65.
5. Chapman, J. A. (1962): Fibroblasts and Collagen. Brit. Med. Bull., 18: 233-237.
6. Conway, H. Gillette, R., Smith, J. and Findley, A. (1960): Differential Diagnosis of keloid and hypertrophic scars by tissue culture technique with notes on therapy of keloid by surgical excision and decadron. Plastic and Reconst. Surg. 25: 117-132.
7. Conway, H., Gillette, R., and Findley, A. (1960): Observations on the behavior of human keloids in vitro. Plast. and Reconstruct. Surg. 24: 229.
8. Domonkos, A. N. (1971): Etiology of Keloid Disease of the skin 720-722.
9. Fine, H. C. (1967): Keloids containing hair and sebaceous glands. Arch. Derm. 6: 185.
10. Fischer, E. and Bauer, T. B. (1957): Keloids and hypertrophic scars. A. M. A. Arch. Surg. 57: 539.
11. Glucksenan A. (1951): Local factors in the histogenesis of hypertrophic scars. Brith. J. Plast. Surg. 4: 88.
12. histogenesis of hypertrophic scars. Brith. J. Plast. Surg. 4: 88.
13. Grillo, H. C. (1963): Origin of Fibroblasts in wound healing: Ann. Surg. 157: 453.
14. Gross, J. and Schmitt, F. O. (1947): The structure of human skin collagen as studied with the electron-microscope. J. Exp. Med., 88: 555-568.
15. Holmstrand, U. (1966): The ultrastructure of collagen in skin and keloids. Plast. Reconst. Surg. 27: 597.

15. Lever, W. F. (1967) : Histopathological findings of keloids. *Histopathology of the skin* 521.
16. Koonin, A. J. (1964) : The etiology of keloids : *A. Med. J.* 38 :13.
17. Kretsinger, R. H., Manner, G, Gould, B. S. and Rich A. (1964) : Synthesis of collagen on polyribosomes. *Nature*, 202, 438.
18. Peacock and Van Winkle. (1971) : Repair of skin wound. *Surg. and Biology of wound repair* 200-236.
19. Randall, J. T. (1954) : Observation on the collagen system. *Nature*, 174 :853.
20. Rich, A. and Crick, F. H. C. (1961) : The molecular structure of collagen. *J. Molec. Biol.*, 3,482.
21. Ross, R. and Benditt, E. P. (1965) : Wound healing and collagen formation. V. Quantitative electron microscope radioautographic observation of Proline- H^3 utilization of fibroblast. *J. Cell Biol.* 27 :83.
22. Trusler, H. M. and Bauer, T. B. (1958) : Keloids and hypertrophic scars. *A. M. A. Arch. Surg.* 57 :539.

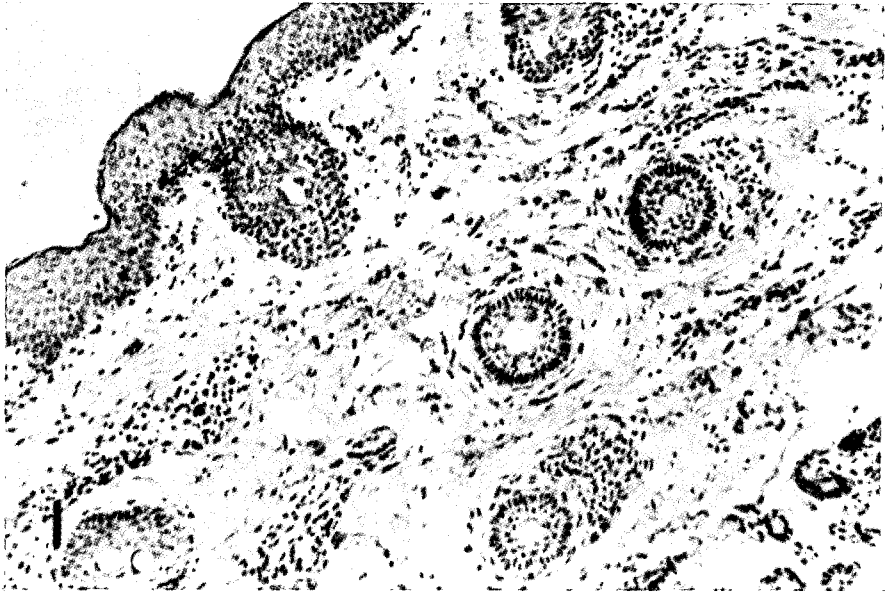


Fig. 1. Soft scar epidermis showing normal appearance with moderately inflammatory cells in the dermis. Hematoxylin eosin x. 450

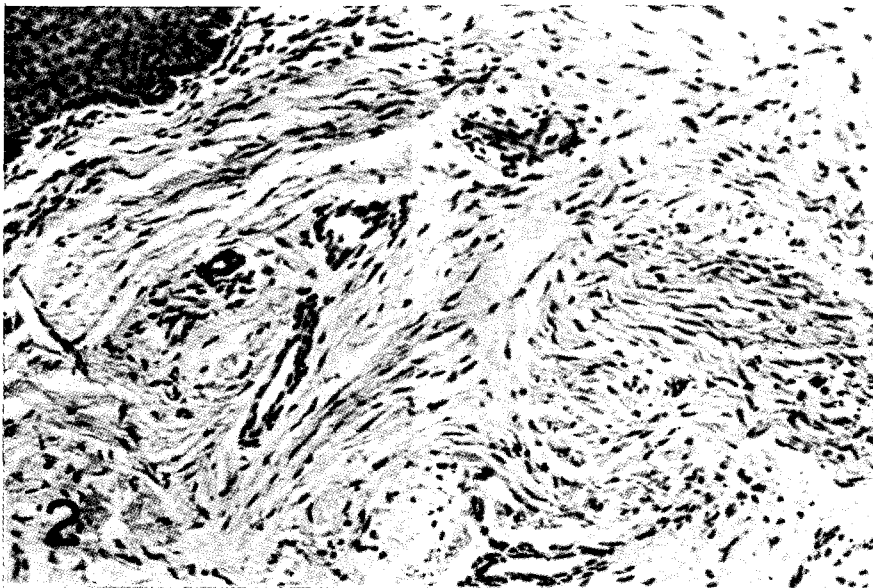


Fig. 2. Section of the keloidal tissues. The lesion composed thick, intertwining bundles of collagen. Hematoxylin eosin x. 450

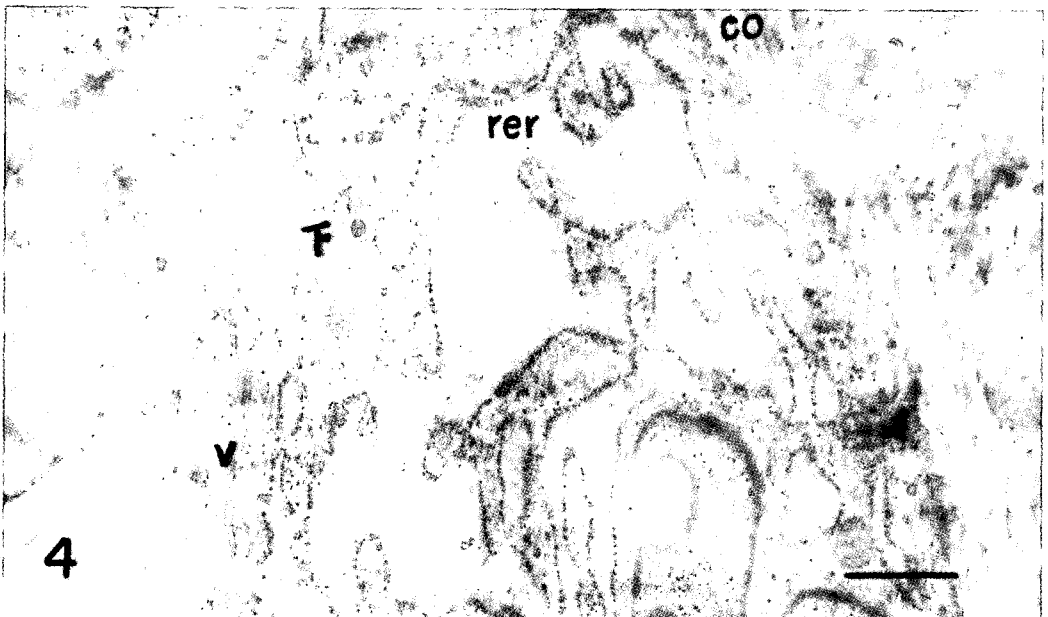
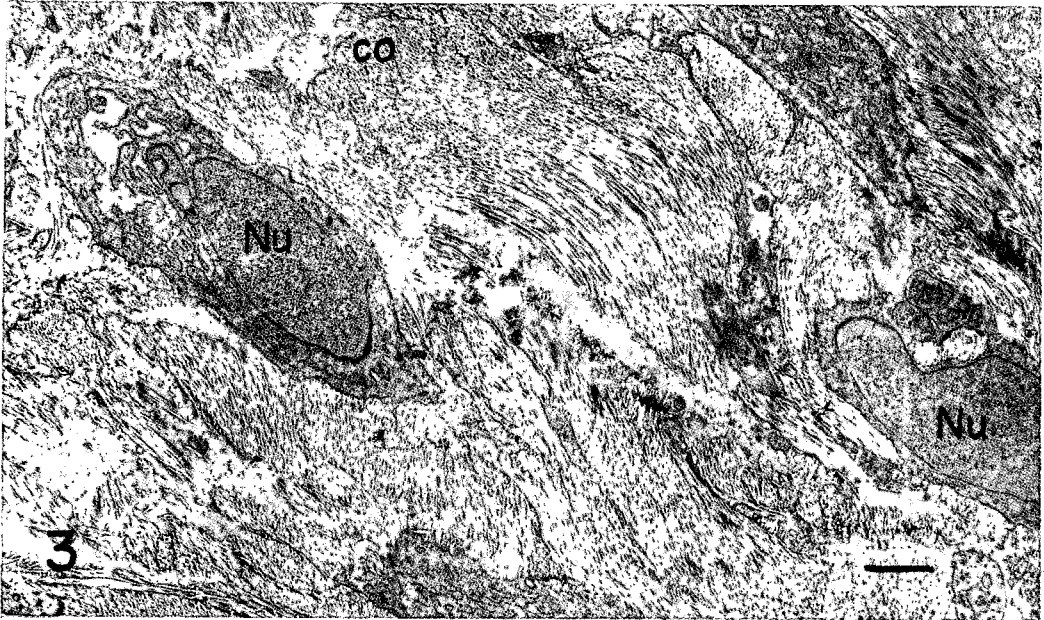


Fig. 3. Fibroblast contains moderately developed cytoplasmic organelles, nucleus (Nu), and mature collagen are seen. From the soft scar. x. 8,300

Fig. 4. High magnification as above. Fibroblast contains rough endoplasmic reticulum (RER) and an abundant number of fibril (F), and secretory vesicles (V). x. 16,000

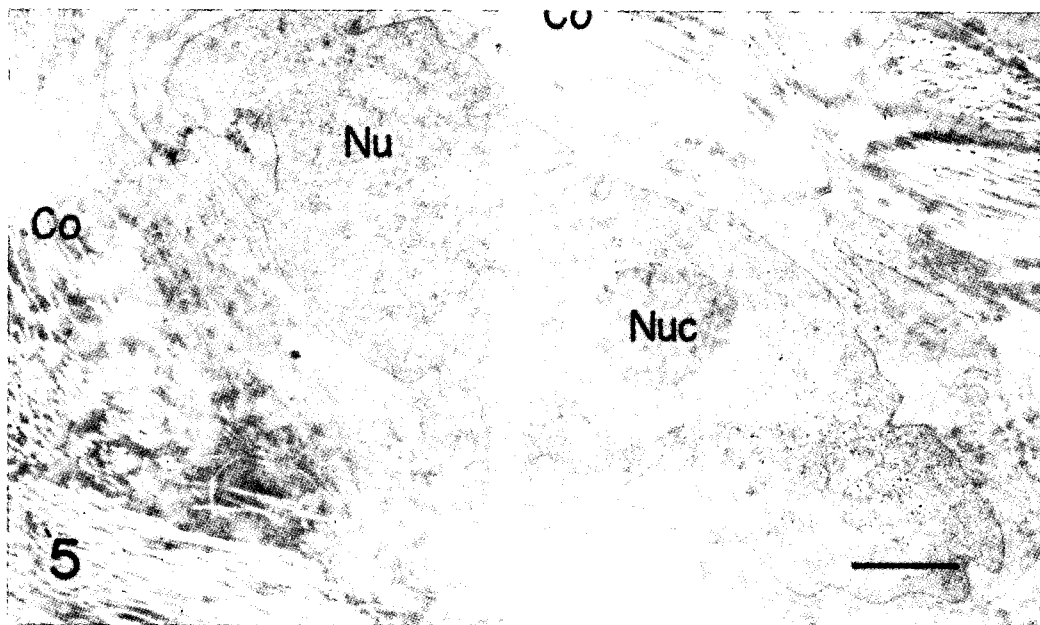


Fig. 5. Fibroblast contains enlarged nucleus (Nu), irregular nuclear membrane with nucleolus (Nuc), and numerous mature collagen (Co) are seen, From the hypertrophic scar. x. 16,000

Fig. 6. Intercellular collagen materials located cell periphery (↓), dilated rough endoplasmic reticulum (RER) lined by ribosome particles. From the hypertrophic scar. x. 22,500

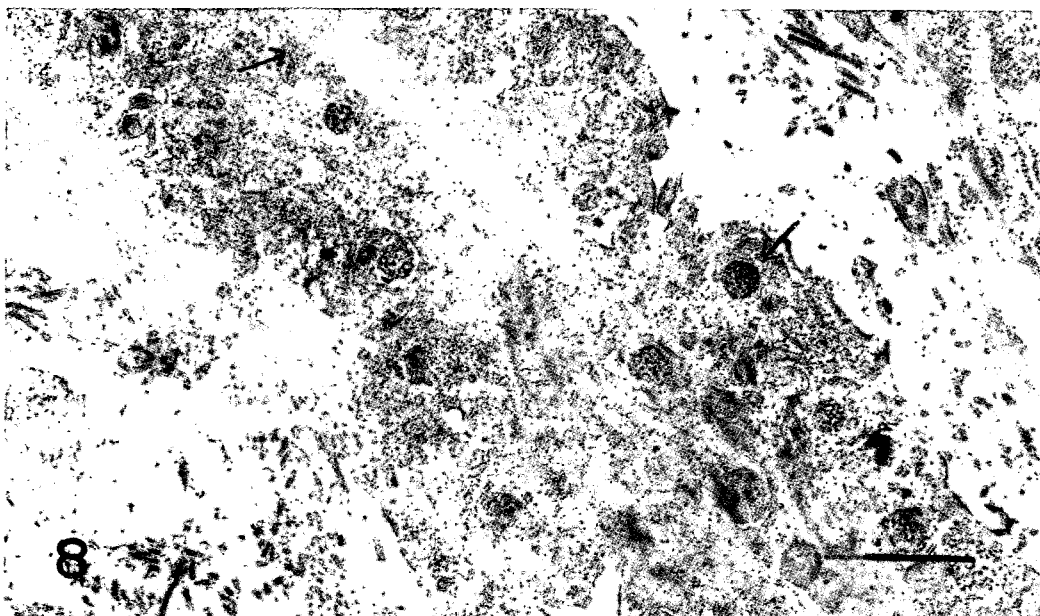
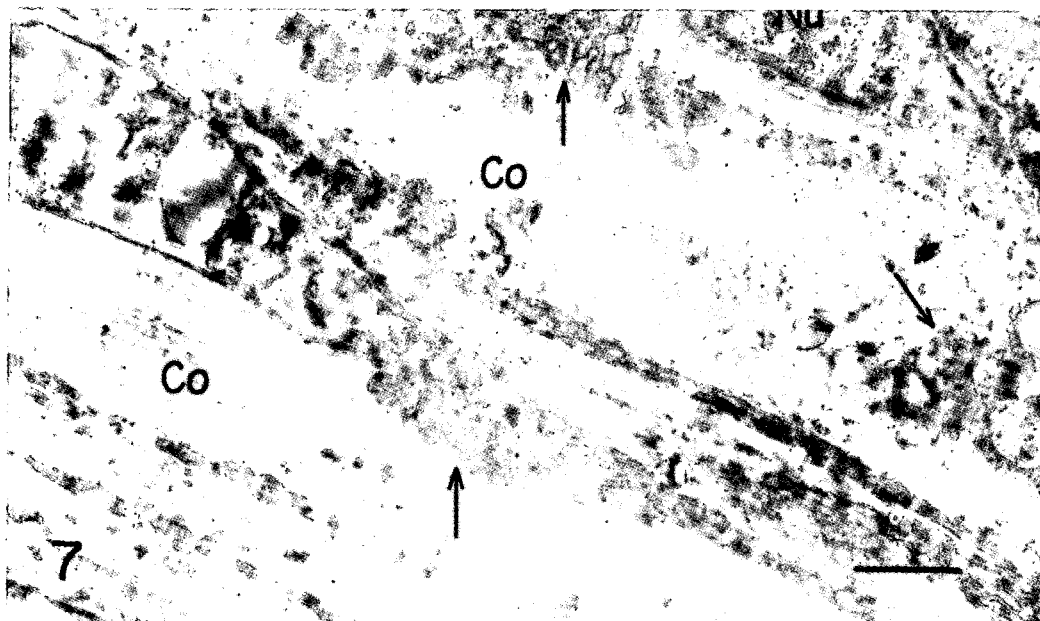


Fig. 7. Fibrocyte with some immature fibroblast such as poorly developed endoplasmic reticulum and lipid materials. This cell is also associated with extracellular collagen. (↑) From the lesion of keloid. x. 16,000

Fig. 8. Fibroblast contains dense matrix (↑), fibrillar intercollagenous material(↓). This fibroblast aggregates of collagen complex are seen. From the lesion of keloid. x. 16,000.