

## 비폴립점막과 인접 중비갑개점막 및 부비동점막의 비만세포에 대한 관찰

인제대학교 의과대학 이비인후과학교실  
이 현 구 · 박 춘 근

= Abstract =

### An Observation of Mast Cells Distribution in the Mucosa of Nasal Polyp, Adjacent Middle Turbinate, Maxillary Sinus, and Ethmoid Sinus of Patients with Nasal Polyp

Hyeon Koo Lee, M.D., Chun Keun Park, M.D

*Department of Otolaryngology, College of Medicine, Inje University*

The distribution of mast cells in the mucosa, obtained surgically from polyp and adjacent middle turbinate, maxillary antrum, and ethmoid cells of patients with nasal polyp, was observed histopathologically by means of staining with toluidine blue after fixation with 10% formalin or Mota's solution. The purpose of this study was to elucidate the distribution of mast cells in the mucosa of various histopathological types(edematous, glandular, and fibrous) of nasal polyp, and to compare the distribution of mast cells between nasal polyps and adjacent tissues, and to find out any clue about the reason why the mucosa of ethmoid cells was most frequent site of nasal polyp.

The results were as follows :

1. Histopathologic types of nasal polyp were edematous(66.7%), glandular(16.7%), and fibrous(16.7%).
2. Mast cells were distributed significantly more in both edematous and glandular types than in fibrous one( $P < 0.05$ ).
3. Mast cells were distributed more in the mucosa of nasal polyp than in that of middle turbinate, maxillary and ethmoid sinuses( $P < 0.05$ ).
4. Formalin-sensitive mast cells account for more than 30% of all mast cells in various tissues. With the results of this study, it is concluded that mast cells are essentially involved for the formation of nasal polyp. But, as it does not elucidate why nasal polyps occur predominantly in the mucosa around middle or superior meatus, it also can be concluded that there might be another influencing factors as well as mast cells for the formation of nasal polyp, and they should be clarified in the future.

**Key Words** : Formalin-sensitive mast cells · Mast cells · Nasal polyp

## 서 론

비폴립은 부종성 점막의 증상으로 비강의 상측벽의 중, 상비도 근처 점막 특히 사골동 점막에서 호발하는 질환으로 수술적 치료를 필요로 하나 수술 재발이 빈번하여 어려움이 많다.

본 질환의 성인에 관한 연구는 많으나 아직도 뚜렷한 정설은 없으며 일반적으로 감염과 알레르기가 중요한 원인 인자로 알려져 있는데 폴립 형성과정에 있어 비만세포에서 유리되는 histamine 등의 화학적 매개체가 필수적으로 관여하고 있다고 한다.

저자들은 비폴립과 그 인접조직 점막의 비만세포의 분포양상을 병리조직학적 형태에 따라 상호 비교 검토하여 비폴립의 발생원인을 추정하고자 본 연구를 시행하였다.

## 연구 재료 및 방법

### 1. 재료

1994년 1월부터 1994년 2월말까지 인제대학교 부속 부산백병원 이비인후과 교실에서 비폴립 제거술 및 부비동 수술을 동시에 시행한 18례에서 채취한 비폴립 18편, 사골동점막 13편, 상악동점막 6편, 그리고 중비갑개점막 16편을 연구재료로 하였다.

### 2. 방 법

채취된 점막들은 각각 10% 중성 formalin액과 Mota's basic lead acetate 용액(60% ethylalcohol 200ml + glacial acetic acid 1ml + basic lead acetate 2gm, 이하 모두 Mota액이라 함)으로 고정하고 일반 조직표본 제작 방법에 따라 파라핀 포매후 4mm 두께로 연속절편하여 각 조직당 고정액 별로 2장의 슬라이드를 만들었다. 탈파라핀 후에는 hematoxyline-eosin(이하 H-E라 함)염색과 0.5% toluidine blue 염색을 하였다. H-E 염색으로는 병리조직학적 형태를 분류하였고, toluidine blue 염색으로는 점막 고유층의 비

만세포를 관찰하였다. 비폴립의 병리조직학적 형태의 분류는 점막 고유층에 있는 주병변의 양상을 토대로 부종형, 선형 그리고 섬유형으로 분류하였다. 비만세포의 관찰은 400배 확대시야로 각각 5시야를 검경하여 그 수를 세어 평균치 및 편차를 산정하였으며, 통계적인 검증은 PC-SAS의 ANOVA-test를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 비폴립의 병리조직학적 분류

비폴립의 병리조직학적 형태는 부종형 12례(66.7%), 선형 3례(16.7%), 섬유형 3례(16.7%)로 부종형이 가장 많았다(Table 1).

Table 1. Histopathologic types of nasal polyp

Type	Number(%)
Edematous	12 (66.7)
Glandular	3 (16.7)
Fibrous	3 (16.7)
Total	18 (100.0)

### 2. 각 점막 고유층의 비만세포 수

비폴립, 중비갑개, 상악동 및 사골동점막 고유층의 비만세포수를 비교하면 비폴립은 formalin 고정조직에서는  $17.5 \pm 8.6$ , Mota 액 고정조직에서는  $24.1 \pm 9.1$  중비갑개점막에서는 각각  $10.1 \pm 4.2$ ,  $15.5 \pm 4.1$ , 상악동점막에서는 각각  $9.0 \pm 5.4$ ,  $15.7 \pm 8.3$ , 사골동점막에서는 각각  $4.5 \pm 2.1$ ,  $8.9 \pm 3.5$ 로 비폴립에서 비만세포가 가장 많았으며 그 다음이 중비갑개점막, 상악동점막이었고 사골동점막이 가장 적었다. 한편 각 조직의 formalin-sensitive 비만세포의 비율은 상악동점막 49.2%, 사골동점막 42.5%, 중비갑개 34.8%, 비폴립 27.4%였다(Table 2).

Table 2. Mast cell distribution in lamina propria of mucosa of various tissues (number / visual field)

	Polyp	Middle turbinate	Maxillary sinus	Ethmoid sinus
Formalin	17.5±8.6	10.1±4.2	9.0±5.4	4.5±2.1
Mota sol*	24.1±9.1	15.5±4.1	15.7±8.3	8.9±3.5
FSC**(%)	27.4	34.8	49.2	42.5

sol\* : solution

FSC\*\* : formalin sensitive cell

Table 3. Mast cell distribution in stroma of nasal polyp according to histopathological types

	Edematous		Glandular		Fibrous	
	Supf*	Deep	Supf*	Deep	Supf*	Deep
Formalin	13.8±5.5	8.0±3.6	10.9±5.8	6.9±4.3	4.6±2.9	4.2±2.6
Mota sol**	16.8±5.6	11.1±4.1	15.6±3.2	11.3±3.1	6.2±1.8	6.6±1.5

Supf\* : Superficial

sol\*\* : solution

### 3. 비폴립점막의 병리조직학적 분류별 비만세포의 수

비폴립의 점막 고유층 내의 비만세포 수는 formalin으로 고정한 조직에서 부종형은 천층에서 13.8±5.5, 심층에서는 8.0±3.6으로 다른 형에 비해 많았으며, 선형의 천층에서는 10.9±5.8, 심층에서는 6.9±4.3이었고, 섬유형의 천층에서는 4.6±2.9, 심층 4.2±2.6으로 가장 적었다(P<0.05).

Mota 액으로 고정한 조직에서는 부종형의 천층에서 16.8±5.6, 심층에서 11.1±4.1로서 선형의 천층은 15.6±3.2, 심층 11.3±3.1, 섬유형의 천층 6.2±1.8, 심층 6.6±1.5에 비하면 많았다(P<0.05)(Table 3).

## 고 찰

비폴립은 부종성 점막으로 형성된 종양으로 비강의 상측벽 특히 중, 상비도 근처에 호발

되며 또한 상, 중비갑개, 사골누구 등에서도 발생한다.

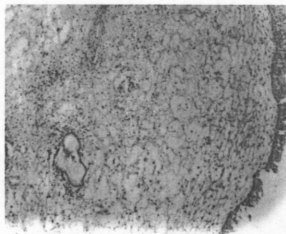


Fig. 1. The nasal mucosa focally shows atrophic epithelium (arrow) and loose edematous stroma revealing scattered inflammatory cells and dilated blood vessels(x100) (edematous type).

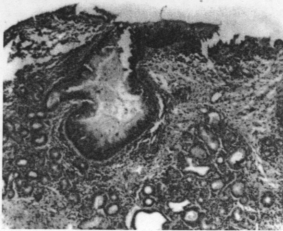


Fig. 2. The mucosa reveals mucous and serous glandular hyperplasia and moderate lymphocytic infiltration in lamina propria (x45) (glandular type).

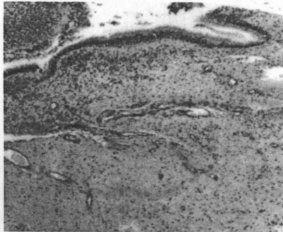


Fig. 3. The stroma of nasal mucosa exhibits mild to moderate fibrosis and mild lymphocytic infiltration with a lymph follicle (arrow) (x45) (fibrous type).

본 질환의 발생기전에 대하여는 allergy<sup>3,13)</sup>, infection<sup>25)</sup>, autonomic imbalance<sup>5)</sup>, mucopolysaccharide abnormality<sup>23)</sup>, enzyme abnormality<sup>21)</sup>, drug sensitivity<sup>19)</sup>, mechanical obstruction<sup>2)</sup> 및 histamine<sup>4,18)</sup> 등 많은 가설이 있는데 어느 것이나 뚜렷한 정설에 해당되는 것은 없으며, 단일 병인적 요인보다는 많은 요인들이 동시에 작용할 것으로 생각된다.

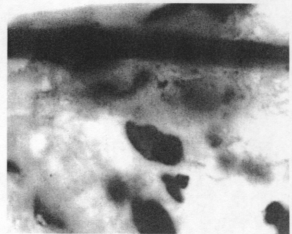


Fig. 4. A mast cell has eccentric oval nucleus and plump cytoplasm (arrow). The cytoplasm is packed with metachromatic coarse purple granules on toluidine blue stain ( $\times 1000$ ).

Eichel<sup>10)</sup>는 allergy 반응이나 화학적 자극으로 생긴 부종은 비점막을 종창시키며 여기에 병존하고 있는 점막의 상처와 섬모운동의 장애는 세균감염을 가능케하여 결과적으로 부비동염을 일으키고, 이 부비동염은 정맥출혈과 점막부종을 더욱 가중시켜서 폴립은 더욱 커지게 된다고 하였다. Drake-Lee 등은 비폴립의 세포외액에 histamine이 대량 존재함을 관찰하고<sup>8)</sup> 또한 전자현미경 검경에서 비만세포의 대부분이 탈과립(degranulated) 되어있음을 보고<sup>6)</sup> histamine이 비폴립형성에 필요한 요인이라고 하였다.

Histamine은 비만세포 및 호염기성 세포내에 이미 형성되어 저장되어 있다가 이들 세포에서 유리되는데, 비만세포는 조직 histamine의 주공급원이며, 호염기성 세포는 체액성 histamine의 주공급원이다<sup>18)</sup>.

조직 histamine의 주공급원인 비만세포는 주로 신체의 외부 환경과 접하는 부위 즉 피부, 호흡기 및 소화기계 점막의 특히 많이 존재하며 조직 내에서는 주로 혈관과 신경 주위 소성 결합조직에 분포되어 있다. 비만세포는 세포질 내에 아닐린계 색소에 의해 이염성 염

색(metachromatic staining)을 보이는 호염기성 과립을 함유하고 있으며 주위 환경에 잘 변형되는 10-20  $\mu\text{m}$ 크기의 난형 혹은 타원형의 세포이다. 핵은 난형으로 세포의 중앙에 위치하지만 간혹 많은 과립으로 인해 불명확하게 보이는 경우도 있다. 반면 호기성 세포는 다형 백혈구의 한 구성원으로 비만세포보다 크기가 작으며 핵은 다엽성(multilobed)이고 과립은 비만세포의 것보다 적어<sup>26)</sup> 이염색성소에 비만세포보다 덜 진하게 염색된다.

비만세포는 IgE와의 결합에 의한 활성화(mast cell activation)로 탈과립이 일어나지만(IgE)의 의존성 반응 비특이성(비면역성) 자극 즉 ① 감염, 특히 virus 감염, ② 찬 공기의 흡입, ③ 운동(exercise), ④ cocaine, morphine 및 ACTH 등의 약물 투여, ⑤ 보체성분 활성화, 특히 C3a 및 C5a, ⑥ substance P 등에 의해서도 탈과립이 일어난다. 이때 과립에 함유되어 있는 histamine을 비롯하여 proteolytic enzyme, heparin, chemotactic factors 등의 일차 화학적 매개체가 유리된다. 그리고 비만세포의 세포막에서는 arachidonic acid가 cyclo-oxygenase 및 lipoxygenase에 의해 2차 화학적 매개체가 형성되어 유리되는데 즉, 전자에 의해서는 prostaglandin G2가 형성되며 여기에서 prostaglandin E1, F2 및 thromboxane A2 및 B2가 생성되고 후자에 의해서는 slow-reacting substance A를 형성하는 leukotriene C4, D4, E4와 chemotactic leukotriene B4가 생성된다<sup>14)</sup>.

비만세포는 그들의 조직분포, 고정 및 염색 특성, 미세구조, 수명, 세포화학(cytochemistry), 방사선 감수성(radiosensitivity), 탈과립 약제에 대한 반응 및 흉선의존성(thymus dependence)에 따라 결합조직 비만세포와 점막 비만세포로 나누어진다. 결합조직 비만세포는 크기가 크고, histamine함유량이 많고 과립수도 많으며 주로 피부나 복강, 장점막하층 결합조직 내에 존재하는데 흉선에 대한 의존성이 없고, compound 48/80, disodium cromoglycate 등과 같은 탈과립 약제에 대해

반응을 한다. 이에 반해 점막 비만세포는 결합조직 비만세포보다 크기가 작고 과립의 함유량도 적으며, 호흡기나 소장 및 방광의 점막 고유층에 존재하고 흉선에 대한 의존성이 있다. 그리고 탈과립 약제에 대한 반응이 없고 formalin에 sensitive하여 이 액에 고정시킨 후에는 염색이 되지 않는다<sup>115)</sup>.

비만세포의 염색성은 세포과립 내의 acid mucopolysaccharide(glycosaminoglycan)에 대한 양이온 색소(cationic dye)의 친화력에 의해 나타나므로 좋은 고정방법은 acid mucopolysaccharide를 침착시켜 색소가 결합할 수 있는 음이온성(anionic site)을 만들어야 한다. 실제로 결합조직 비만세포는 고정액이나 색소에 구애를 받지 않으나 점막 비만세포는 고정액과 색소에 감수성이 높으며 formalin에 고정시는 toluidine blue와 같은 아닐린계 색소에 염색이 되지 않으나 Carnoy 용액이나 Mota 용액과 같은 산성 고정액에서는 toluidine blue에 염색이 잘 된다.

점막 비만세포는 그의 조직화학적 특성에 의해 쥐의 소장에서 최초로 확인되었는데 사람의 점막에서는 쥐의 점막 비만세포와 비슷한 형태와 분포를 가지는 비만세포가 존재하며 쥐의 비만세포와 성질(properties)은 같다고 할 수 없으나 적어도 formalin 고정으로 양이온 색소결합능력(cationic dye-binding capacity)이 감소된다는 것은 공통적으로 같다. 그리고 사람의 비점막에 존재하는 점막비만세포는 쥐 소장점막의 비만세포처럼 이주능력(migratory capacity)이 있어 어떤 상태하, 예를 들면 allergen에 노출되든지 혹은 감염이 되면 상피층으로 이동하여 분포한다고 한다<sup>15)</sup>.

Ohnisch 등<sup>16)</sup>은 비폴립 표면으로부터 얻은 활과 도말표본에서의 비만세포는 95%가 formalin-sensitive이었다고 하였으며, 關 등<sup>22)</sup>은 비폴립조직에서 분리한 세포에서 formalin-sensitive 비만세포가 약 93%이었다고 하였고, Drake-Lee 등<sup>9)</sup>은 비폴립조직 및 인접한 하비갑개조직에서의 비만세포는 모두 상피보다 결합조직내에 현저하게 많았고, formalin

고정액에서 보다 Carnoy 고정액에서 더 많이 관찰되었다고 하였다. Kawabori 등<sup>12)</sup>은 비폴립 조직에서 상피비만세포의 91%, 간질비만세포의 30%가 formalin sensitive 였다고 하였고 Otsuka 등<sup>17)</sup>도 비갑개점막에서 같은 결과였다고 하였다. 본 연구에서는 비폴립, 중비갑개, 상악동 및 사골동점막의 고유층에서 formalin-sensitive 비만세포가 27~49%로서 Kawabori 등<sup>12)</sup>은 연구보고와 비슷하였다.

비폴립 형성에 있어서 비만세포 탈과립으로 인한 점막조직 내로 화학적 매개체의 유입이 중요한 요인으로 작용하는데, 비폴립 조직 내에서 탈과립된 비만세포는 상피층에서보다 간질에 더 많이 존재한다고 하였으며<sup>9)</sup> 이 사실은 비만세포 탈과립이 주로 IgE 의존반응에 의한, 즉 흡입공기매개 allergen으로 인한 것보다는 비면역성 자극에 의해서 이루어짐을 뜻한다.

비폴립 조직 내에는 여러 세포들 즉 림프구, 단핵세포, 대식세포, 호중구, 및 호산구 등이 존재하며 이들 세포에서 유리되는 cytokine<sup>24)</sup>, histamine-release factor<sup>20)</sup>, eosinophil product<sup>11)</sup> 등에서도 탈과립이 이루어지고 또한 비폴립이 발육된다고도 한다.

비폴립 조직중 부종형과 선형에서는 섬유형에 비해 비만세포가 많이 증가되어 있는데 이는 부종형과 선형에서는 활발한 염증과정이 진행중이며 섬유형에서는 회복과정 혹은 회복된 상태로 활동성인 염증이 없기 때문인 것으로 생각된다.

주위조직과의 관계를 살펴보면 비폴립점막에서는 인접한 중비갑개, 상악동 및 사골동점막에서보다 비만세포가 더 많았으며 이는 이들 점막의 염증정도가 상이한 것을 반영하는 것으로 생각된다. 그러나 사골동점막에서 비만세포가 대단히 적은 것은 비만세포의 대부분이 탈과립된 상태로 존재하는 비폴립기저부나 염증정도가 적은 인접한 사골동점막을 채워하였기 때문인 것으로 생각된다.

저자는 비폴립 및 부비동염 환자에서 외과적으로 동시에 채취한 조직편 비폴립 18편, 중비갑개점막 16편, 사골동점막 13편, 그리고 상악동점막 6편을 10% 중성 formalin과 Mota 용액에 고정한 후 toluidine blue 염색을 이용하여 점막 고유층 내의 비만세포의 분포양상을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 비폴립의 병리조직학적 형태별 발생빈도는 부종형 12례(66.7%), 선형 3례(16.7%), 섬유형 3례(16.7%)로 부종형이 가장 많았다.
2. 비폴립점막의 비만세포는 부종형과 선형에서 섬유형보다 유의한 차로 더 많았다( $P < 0.05$ ).
3. 비폴립점막의 비만세포는 인접한 중비갑개, 상악동 및 사골동점막에서보다 유의한 차로 더 많았다( $P < 0.05$ ).
4. 각 조직에서 formalin-sensitive 비만세포가 약 30% 이상 존재하였다.

이상의 결과로 보아 비만세포는 비폴립 형성에 필수요인으로 생각되나 비폴립이 중, 상비도 근처의 점막에서 호발하는 이유는 설명할 수 없으므로 그 외의 다른 요인들도 작용할 것으로 생각되며 향후 이들에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

## REFERENCES

- 1) 하대유, Patricia k Crowle, Noman D Reed. 비만세포 기원, 이질성, 조절 및 생물화학적기능을 중심으로, 전북의대는문집 1982;6(2): 1.
- 2) Archer GJ : *Rhinitis and nasal polyps in asthma. Clin Allergy* 4: 323, 1974
- 3) Blumstein GI : *Nasal polyps. Arch Otolaryngol* 83: 266, 1966
- 4) Bumstead RH, El-Ackad T, Smith JM, et al : *Histamine, norepinephrine and*

- serotonin content of nasal polyps. *Laryngoscope* 89: 832, 1984
- 5) Cauna H, Hinderer KH, Manletti GW : *Fine structure of nasal polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol* 81: 41, 1972
  - 6) Drake-Lee AB, Barker T, Thurley K : *Nasal polyps II, Fine structure of mast cells. J Laryngol Otol* 93: 258, 1984
  - 7) Drake-Lee AB, Barker THW, Thurley KW : *Nasal polyps : ① Scanning electron microscopy and ② Fine structure of mast cells. J Laryngol Otol* 98: 285, 1984
  - 8) Drake-Lee AB, Bickerton R, McLaughlin P : *Free histamine in nasal polyp fluid Rhinology* 22: 133, 1984
  - 9) Drake-Lee AB, Chevreton F, Lowe D, et al : *The effect of different fixations on the distribution and num*
  - 10) Eichel B : *Ethmoiditis : Pathophysiology and medical management. Otolaryngol Clin North Am* 18: 43, 1985
  - 11) Henderron WR, Chi EY, Klebanoff SJ : *Eosinophil peroxidase induced mast cell secretion. J Exp Med.* 152 : 265, 1980
  - 12) Kawabori S, denburg JA, Schwartz LB, et al : *Histochemical and Immunohistochemical characteristics fo mast cells in nasal polyps. Am J Respir Cell Mon Biol* 6: 37, 1992
  - 13) Kerin RA, Schenck HR : *Allergy : A constant factor in the etiology of so-called muoous nasal polyps. J Allergy* 4: 485, 1933
  - 14) Maran AGD, Lund VJ : *Clinical Rhinology : Mast cell & Nasal polyp p.40 & p.94. Thiems, 1990*
  - 15) Mygind N, Pipkorn K : *Allergic and vasomotor rhinitis. pathophysiological aspect : mucosal mast cell p.122, Munksgaard, 1987*
  - 16) Ohnishi M, Ruhno J, Bienenstock J, et al : *Human nasal polyp epithelial basophil/mast cells and esinophil colony-stimulating activity. Am Rev Respir Dis* 13: 562, 1988
  - 17) Otsuka H, Denburg JA, Dolovich J, et al.: *Heterogeneity of metachromatic cells in human nose: Significance of mucosal mast cells. J allergy Clin Immunol* 76:695, 1985
  - 18) Riley JF, West GB : *The presence of histamine in tissue mast cells. J Physiol(Lond).* 20: 528, 1953
  - 19) Sameter M, Beers RF : *Intolerance to aspirin : Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med* 68: 975, 1968
  - 20) Schulman ES, McGetting MC, Post TJ, et al: *Histamine releasing factors from culture human monocyte-macrophages. J Immunol* 140 : 2369, 1988
  - 21) Schwachman H, Kulczycki LL, Mueller HD : *Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child* 102: 768, 1961
  - 22) 關なるみ, 大塚博邦, Ruby Pawankar. 鼻耳マスト細胞の機能に関する研究 :日耳鼻 95: 1012, 1992
  - 23) Smith MP, Frable WJ : *Dysfunction of carbohydrate metabolism as an element in the set of factors resulting in the polysaccharide nose and nasal polyps. Laryngoscope* 81: 636, 1971
  - 24) Subramanian N, Bray MA : *Interleukin-1 releases histamine from Human basophils and mast cells in vitro. J Immunol* 138:271, 1987
  - 25) Weille FL, Gohd RS : *The viral theory of nasal polyp etiology and its practical application. Ann Otol Rhinol Lm yngol* 65: 443, 1965
  - 26) Weiss I : *Cell and tissue Biology - A text book of Histology - 6th ed. pp. 183, 1988*