

근육과 말초신경의 조직 소견



박 영 은

부산대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Histopathology of skeletal muscle and peripheral nerve

Young-Eun Park MD, PhD

Department of Neurology Pusan National University School of Medicine

Biopsy of skeletal muscle and peripheral nerve is not a complex procedure. However, full assessment of clinical manifestation and laboratory findings should be preceded before we decide whether biopsy is needed. Biopsies performed in an appropriate situation can be helpful for making some specific diagnoses of myopathy or peripheral neuropathy. Inspection and interpretation of various pathological changes is required for clinical decisions. Thus, clinicians should be well acquainted with a variety of pathological findings of skeletal muscles and peripheral nerves.

Key Words: Skeletal muscle, Peripheral nerve, Biopsy, Pathology

다양한 선천성 또는 후천성의 근육병증과 말초신경병증의 진단에서 조직 소견을 보는 일은 매우 중요하다. 그러나 조직 소견을 평가하기 이전에 충분한 병력 청취, 자세한 신경학적 진찰이 반드시 선행되어야 하며, 이를 뒷받침 할 만한 검사실 소견과 혈액 검사 또는 영상의학적 평가도 필요하다. 이러한 절차를 거쳐 근육 또는 말초신경의 조직 소견이 필요하다고 판단하게 되면 생검을 하기에 적절한 근육 또는 말초신경을 선택해야 한다. 생검 대상을 잘못 선택하는 경우 조직 소견을 통해 필요한 정보를 전혀 얻을 수 없게 되므로 주의해야 한다.

말초신경병증의 경우 신경학적 진찰이나 검사실 소견을 통해 원인을 충분히 알 수 있는 경우에는 조직검사는 일반적으로 시행하지 않는다. 말초신경의 생검이 필요한 경우는 크게 두 가지인데, (1) 혈관염이 의심되는 경우와 (2) 말초신경병증에서 그 원인을 알기 어려운 경우이다. 혈관염에서 말초신경을 침범하는 경우는 매우 흔하며, 비복신경 생검의 진단적 가치는 매우 높은 것으로 알려져 있다. 또한, 말초신경병증의

원인을 알기 어려운 경우 조직소견이 진단을 위한 중요한 정보를 제공할 수도 있다. 그러나, 이러한 경우아래도 치료의 결정과 같은 중요한 임상적 가치가 있을 때에만 신중하게 고려해야 한다. 한편, 근육 생검은 병력 청취, 신경학적 진찰 소견이 근육병증을 시사하고 근전도검사서 근육성 변화를 보이는 경우 대개 다음 단계로 근육 생검을 결정할 수 있다. 근육병증이 의심될 때 근육 조직 소견을 관찰하는 것은 진단에 도움이 되는 많은 정보를 제공할 수 있기 때문이다. 그러나, 근육 조직에서 관찰할 수 있는 많은 부분이 비특이적 변화이며 생검은 명백하게 침습적 검사에 해당하므로 이를 통해 얻을 수 있는 정보가 충분히 가치가 있을 것으로 판단되는 경우에 그리고 적절한 임상적 판단을 근거로 할 때에만 시행해야 한다는 것은 매우 중요한 사실이다.

근육과 말초신경의 생검 과정은 어렵지 않다. 피부 절개를 통해 작은 크기의 조직을 얻는 것으로 충분하기도 하나 가능한 충분한 양을 획득하는 것이 더 좋다. 기본적으로 조직 염색은 헤마톡실린-에오신 염색, 변형 고모라-트리크롬 염색, NADH-TR (nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase) 염색, SDH (succinic dehydrogenase) 염색, cytochrome oxidase (COX) 염색과 ATPase (adenosine triphosphatase) 염색을 포함하며, 이 외에 필요에 따라 Oil red O 염

Young-Eun Park, MD, PhD

Department of Neurology, Pusan National University Hospital

Gudeok-ro 179 Seo-gu, 49241 Busan

Tel: +82-51-240-7819 Fax: +82-51-245-2783

E-mail: yepark407@gmail.com

색, congo red 염색, PAS (periodic acid-Schiff) 염색, acid phosphatase 염색과 alkaline phosphatase 염색을 추가로 시행할 수 있다. 면역조직화학 염색법을 시행하면 염증성 질환에서 염증세포의 유형을 분석하는데 도움이 되며, 골격근 세포 내 단백질의 존재 유무를 확인할 수 있어서 근육디스트로피 진단의 중요한 수단이 될 수 있다. 전자현미경으로 관찰을 하면 광학현미경 관찰에 비해 10^5 배 이상의 고배율로 미세구조를 확인할 수 있는데 근원섬유(myofibril)의 구조와 말초신경의 수초(myelin), 핵, 미토콘드리아와 같은 세포소기관 등을 관찰하는데 용이하다.

1. 근육 조직 소견

1. 정상 근육 조직 소견

골격근은 근외막(epimysium)에 싸여 있으며, 내부에 근주막(perimysium)에 의해 근육세포다발(fascicle)로 분리되고 각각의 근육세포다발은 다수의 근육세포와 이를 둘러싸고 있는 근내막(endomysium) 그리고 내막 사이 조직으로 채워져 있다. 정상 성인에서 근육세포의 크기는 직경이 40 - 80 μ m 정도이며, 횡단면에서 다각형으로 보이고 서로 밀집되어 뾰뾰하게 채워져 있다. 핵은 하나의 근육세포 내에 다수로 존재하는데 정상적으로는 세포의 가장자리에 근세포막 바로 아래에 위치한다. 근원섬유의 구조는 NADH-TR 염색에서 간접적으로 관찰할 수 있는데, 고배율에서 보면 그물망처럼 나타난다. 잘 염색된 조직에서는 혈관과 유수신경섬유(myelinated nerve fiber)를 관찰할 수도 있다. 정상 근육에서는 1형(slow-twitch, oxidative metabolism)과 2형(fast-twitch, glycolytic metabolism) 근육세포의 비율이 근육에 따라 비교적 일정하게 유지되며 ATPase 염색을 했을 때 바둑판 모양(checkerboard) 또는 모자이크 형태의 배열을 보인다. 전자현미경에서 근원섬유는 연속된 근절(sarcomere)로 이루어져 있는데, 각각의 근절은 Z-disk를 중심으로 I 밴드와 A 밴드가 교차로 배열되는 구조이며, 핵은 가장자리에 진하게 보이는 이질염색질(heterochromatin)과 가운데에 진정염색질(euchromatin)이 구별되게 나타난다. 이 외에도 근육세포막, 핵, 핵막과 미토콘드리아와 같은 세포 소기관들을 관찰할 수 있다.

2. 근육 조직의 병리학적 변화; 비특이적 변화

근육병증에서는 정상 소견의 변화가 나타나는데 이들 대부분은 다양한 근육 질환에서 공통적으로 나타날 수 있으며 따

라서 특정 질환을 진단하기에는 부적합하다. 그러나, 이러한 소견들은 근력 저하가 신경병증에서 기인하는지 근육병증에 의한 것인지 감별하는데 도움이 될 수 있다.

1) 근육세포의 크기와 모양 변화

근육병증에서 근육세포는 다각형이 아닌 둥근 모양을 보이게 되며, 크기가 작은 세포(atrophic fibers)와 매우 큰 근육세포(hypertrophic fibers)들을 동시에 관찰할 수 있는데 이 경우 근육세포 크기의 다양성이 증가되었다고 한다. 위축이 심한 근육세포는 세포질이 거의 소실되고 다수의 핵이 뭉쳐져 있는 모습을 보이기도 하며 이것을 핵 응축(nuclear clumps)이라고 부른다. 신경병증에 의해서도 근육세포의 크기 변화가 나타날 수 있는데, 보통 신경병증에 의한 위축 근육세포는 각섬유(angulated fiber)의 형태로 나타난다. 한편, 근육세포의 위축이 근육세포다발의 가장자리에 위치한 세포에서만 뚜렷하게 관찰되는 경우를 perifascicular atrophy라고 하며, 이는 다른 경우와 달리 피부근염(dermatomyositis)을 진단할 수 있는 징후적 가치를 지닌다.

2) 근육세포의 괴사와 재생

괴사된 근육세포(necrotic fibers)는 모든 염색에서 세포질이 열게(pale staining) 나타나며, 때로 세포질의 염색이 거의 소실된 유령세포(ghost fibers)로 보이기도 한다. 괴사 세포는 흔히 탐식작용(phagocytosis)을 동반한다. 재생 세포(regenerating fibers)는 RNA의 합성되는 양이 많아져 헤마톡실린-에오신 염색에서 푸른 자색(bluish purple)을 띠게 되므로 호염기성 세포(basophilic fibers)라고 부르기도 한다. 재생 세포에서 핵은 세포의 가장자리가 아니라 내측에 위치하는 경우를 자주 볼 수 있으며, 핵이 매우 커지고 내부에 핵인(nucleoli)이 관찰되는 경우도 있다.

3) 근육세포 유형의 변화

근육세포 유형의 변화는 ATPase 염색을 통해서 관찰할 수 있다. 1형과 2형 근육세포가 일정 비율을 벗어나 특정 유형이 수적으로 우세해지는 경우가 있는데 1형 근육세포의 우세(type 1 fiber predominance)는 선천성 근육병증(congenital myopathies)을 포함한 다양한 근육병증에서 흔히 관찰되며, 2형 근육세포 우세(type 2 fiber predominance)는 주로 신경병증에 의한 변화에서 나타난다. 또한, 1형과 2형 섬유가 바둑판 모양으로 배열되지 않고 특정 유형의 근육세포가 밀집되어 있는 형태를 근육세포 유형의 집단화(fiber type group-

ing) 라고 하는데, 이는 신경병증에 의한 변화이며 특히 ALS (amyotrophic lateral sclerosis)와 SMA (spinal muscular atrophy)와 같은 운동신경세포질환에서 자주 관찰할 수 있다. 이 때 집단화된 근육세포가 동시에 위축되기도 하는데 이를 군집위축(grouped atrophy)이라고 한다.

4) 핵의 변화

핵은 정상적으로 근육세포의 가장자리에 위치하는데 세포 내측에 위치한 경우를 내측핵(internal nuclei)이라고 한다. 정상 근육세포에서도 1% 미만의 내측핵을 관찰할 수 있으나 근육병증 또는 신경병증에 의한 근육 조직 변화에서 내측핵의 빈도가 매우 증가할 수 있다. 선천성 근육병증 중 중심핵 근육병(centronuclear myopathy)은 대다수의 근육세포 핵이 세포의 정중앙에 위치해 있는 것(central nuclei)이 특징이다.

5) 섬유화와 지방조직의 대체

정상 근육조직에서 섬유조직은 근육세포 사이에 매우 소량으로 존재하며, 근주막 주변과 근 외막에 다양한 정도로 분포되어 있다. 근육병증에서는 대개 근내막 사이에 섬유조직의 침윤이 두드러지게 관찰되며 이 때 지방조직의 침윤과 지방조직에 의한 근육세포의 대체가 함께 동반된다.

3. 근육 조직의 병리학적 변화; 특징적 변화

근육 조직에서 나타나는 특징적 변화들은 일부 특정 질환을 진단하는데 필요충분조건이 되기도 하며, 다른 질환들과 감별하는데 도움이 되는 소견들이다.

1) 염증세포의 침윤

다양한 근육병증에서 염증세포 침윤을 관찰할 수 있으나 염증성 근육병증에서 주로 볼 수 있다. 염증성 근육병증에서 근내막에서 염증세포를 관찰할 수 있으며, 다발성근염에서 염증세포가 근육세포 내부로 침투하는 경우도 있다. 피부근염에서는 특히 혈관 주위 염증세포 침윤이 특징적이다. 간혹 듀센근디스트로피나 얼굴어깨위팔근디스트로피, 팔다리아음근디스트로피 2B형에서 염증세포 침윤이 나타나는데 이 경우 염증성 근육병증으로 오인하기도 한다.

2) 근원섬유의 구조적 변화

정상적으로 근원섬유와 근원섬유사이조직(intermysofibrillar network)은 규칙적으로 배열된 균일한 조직이다. 이러한 배열이 흐트러지게 되면 마치 '벌레가 갉아먹은' 모양으로 보

인다 하여 'moth-eaten appearance'라고 하는데 이러한 소견은 염증성 근육병증을 포함한 다양한 종류의 근육병증에서 나타날 수 있다.

3) 중심코어(central cores)

중심코어는 산화효소염색에서 가장 잘 드러나는데 근육세포의 중심부에 산화효소활성도가 소실되어 염색이 되지 않는 형태로 나타난다. 중심코어병(central core disease)에서 이러한 소견이 대다수의 근육세포에서 관찰된다. 가끔 중심코어보다 작은 크기의 코어가 하나의 근육세포에서 다수로 나타나기도 하는데 이를 minicore라고 부른다. 한편, 중심코어와 유사한 형태를 띠는 표적섬유(target fiber) 또는 표적모양섬유(targetoid fiber)는 산화효소가 결핍된 코어 영역의 가장자리에 진하게 염색되는 중간영역이 존재하는 것이 구별되는 점이다. 표적섬유는 신경원성 변화의 일환으로 나타난다.

4) 네말린 소체(nemaline body)

네말린 소체는 변형 고모리-트리크롬 염색에서 붉은 색으로 염색되는 구조이며, 가는 실 모양과 같다고 하여 붙여진 이름이다. 위치와 형태가 다양하지만 주로 근육세포의 가장자리에 군집되어 있다. 전자현미경에서는 Z-disk와 동일한 전자밀도를 가지는 결정체로 관찰된다. 선천성 근육병증 중 네말린 근육병증에서 이러한 네말린 소체가 가장 특징적으로 나타난다.

5) 테두리 공포(rimmed vacuole)

헤마톡실린-에오신 또는 변형 고모리-트리크롬 염색에서 공포의 가장자리가 붉은색의 과립상으로 나타나는 것이 특징이며 자가탐식공포(autophagic vacuole)로 생각한다. 대표적으로 봉입체근염(inclusion body myositis)에서 관찰되며, 유전적으로는 테두리공포를 가진 원위근육병증(distal myopathy with rimmed vacuoles, DMRV)이 이와 관련된 대표적 질환이다. 이외에도 눈인두근육디스트로피와 팔다리아음근디스트로피 1A형에서도 관찰될 수 있다.

6) 사립체의 변화

비정상 사립체는 변형 고모리-트리크롬 염색에서 호염기성 과립상을 보이며, 산화효소염색에서 특히 진하게 염색된다. 다양한 근육병증에서 관찰할 수 있지만 PEO (progressive external ophthalmoplegia)와 MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), MEERF

(myoclonic epilepsy with ragged red fibers)와 같은 사립체 근육병에서 대표적이다. 변형 고모리-트리크롬 염색에서 비정상적으로 증식 및 확대된 사립체를 가지는 근육세포를 'ragged red fiber'라고 부르며 이 세포는 COX 염색에서 반응이 소실된다. 전자현미경에서 ragged red fiber를 관찰하면 사립체 내에 parking lot 모양의 결정체를 포함하고 있는 것을 볼 수 있다.

7) 글리코겐 축적

글리코겐증(glycogenosis)에서 나타나며 폼페병에서PAS 염색을 통해 가장 잘 관찰할 수 있다. 반면, 근육인산분해효소(myophosphorylas)의 결핍에 기인하는 제 5형 글리코겐증 즉 McArdle's disease에서는 인산화효소염색의 결핍이 나타난다.

8) 지방 축적

카르니틴 결핍과 같은 지방대사질환에서 관찰되며, Oil red O 염색을 하면 붉게 염색되는 것을 관찰할 수 있다.

4. 근육 조직의 병리학적 변화; 면역조직화학염색의 변화

근육 조직의 분석에서 면역조직화학염색은 대상 단백질의 유무와 위치를 파악하기 위한 목적으로 사용된다. 면역조직화학염색은 조직염색과 조직화학염색에 보완적으로 이루어지는 방법이므로 반드시 임상적 특징과 다른 염색에서 관찰되는 형태학적 변화를 기반으로 하여 해석해야 한다. 최근 분자유전학적 발전에 의해 많은 유전성 근육질환에서 원인이 되는 단백질의 규명이 이루어지고 있으며, 특히 상염색체 또는 성염색체 열성유전에 의한 질환의 경우 진단에 많은 도움이 되고 있다. 대표적으로 두센근디스트로피는 디스트로핀 단백질의 결핍에 의한 성염색체 열성질환으로 면역조직화학염색을 통해 단백질 소실을 확인함으로써 진단할 수 있다. 이외에도 다양한 근육세포 단백질에 대한 항체를 사용하여 면역조직화학염색을 할 수 있다.

5. 근육 조직의 병리학적 변화; 미세구조 변화

전자현미경을 통해 근육조직을 관찰하면 광학현미경에서 보기 어려운 미세한 변화를 볼 수 있으며, 네말린 소체나 비정상 사립체 또는 봉입체와 같은 구조를 좀 더 명확히 관찰할 수 있고 미세구조에서만 관찰할 수 있는 구조를 확인할 수 있다. 그러나, 전자현미경으로는 아주 작은 크기의 샘플만 관찰할 수 있으므로 이것이 전체 근육조직을 대변하기 어려울 수

있고 대개의 경우 비특이적 변화에 지나지 않는 경우가 많다. 전자현미경을 통해 관찰할 수 있는 미세구조 변화는 I-band 또는 A-band의 소실, Z-disk의 변화, 네말린 소체, 코어, 핵 모양의 변화, 염색질의 변화, 사립체 변화 등이 있다.

2. 말초신경 조직 소견

1. 정상 말초신경 조직 소견

말초신경은 근육과 마찬가지로 세 종류의 막으로 둘러싸여져서 구분된다. 신경외막(epineurium)은 전체 말초신경조직을 둘러싸고 있으며, 비복신경의 경우 신경외막 내에 5-15 개의 신경다발을 포함하고 있다. 각각의 신경다발은 신경다발막(perineurium)으로 둘러싸여 있으며, 신경내막(endoneurium)은 하나의 신경섬유와 슈반세포를 둘러싸고 있다. 신경외막 내부 결체조직에서 소동맥과 정맥을 관찰할 수 있는데 혈관염에서는 이들 주위에 염증세포들이 침윤되므로 진단에 도움이 된다. 일반적으로 유수신경섬유(myelinated nerve fiber)는 직경이 2-17 μm 정도이며 광학현미경을 통해 관찰할 수 있다. 반면, 무수신경섬유(unmyelinated nerve fiber)는 0.5-3 μm 정도의 직경이며 전자현미경을 통해서만 관찰할 수 있다. 보통 광학현미경 관찰을 위해서 동결절편 또는 파라핀절편을 만들게 되는데, 이 때에는 직경이 큰 유수신경섬유만 관찰할 수 있다. Semithin 절편을 이용하면 다양한 직경의 유수신경섬유와 각각의 수초를 잘 관찰할 수 있다.

2. 말초신경의 병리학적 변화

1) 혈관 내벽/주위 염증세포 침윤

가장 대표적인 것이 혈관염이다. 말초신경조직에서 혈관 내벽의 염증세포침윤과 섬유소모양괴사(fibrinoid necrosis)를 관찰한다면 혈관염성 신경병증(vasculitic neuropathy)을 쉽게 진단할 수 있다. 결절다발동맥염(polyarteritis nodosa)과 Churg-Strauss 증후군과 같은 전신 혈관염에서 말초신경 침범은 매우 흔하다. 혈관염의 초기에 보이는 경한 반응에서는 혈관 벽내 염증세포 침윤 없이 혈관 주위에서만 염증세포가 관찰될 수도 있다. 혈관염에서는 동반되어 축삭 변성이 함께 관찰되는데 염증성 신경병증에서는 오히려 부분적인 탈수초화가 관찰되며 신경내막에서 염증이 동반되므로 구별된다.

2) 아밀로이드(amyloid) 침착

말초신경조직에서 아밀로이드 침착을 관찰한다면 아밀로

이드 신경병증을 진단할 수 있다. 아밀로이드는 파라핀 절편에서 Congo-red 염색을 하여 편광현미경으로 관찰하는 것이 가장 좋다.

3) 양파망울형성(onion bulb formation)

말초신경조직의 횡단면에서 동심원층(concentric layers)의 형태로 나타나는데 대개 탈수초화된 섬유를 둘러싸고 있는 슈반세포의 돌기(process)로 구성된다. 주로 semithin 절편이나 전자현미경을 통해서 관찰할 수 있다. 양파망울형성은 탈수초화와 수초재생이 반복되면서 발생하며 1형 Charcot-Marie-Tooth 병과 선천 수초저형성 신경병증(congenital hypomyelinating neuropathy)에서 흔히 관찰되고 일부 만성염증성탈수초신경병증에서도 관찰할 수 있다.

3) 분절 탈수초화(segmental demyelination)

분절 탈수초화는 semithin 절편이나 동결절편의 종단면에서 관찰할 수 있으나 갈래 섬유(teased nerve fiber)에서 가장 잘 관찰할 수 있다. 이 때 양파망울형성이나 수초의 팽대 즉, tomacula를 볼 수 있다. Semithin 절편에서는 축삭의 직경에 비해 수초가 얇아져 있는 모습을 관찰할 수 있다. 염증세포 침윤과 함께 관찰되면 염증성 탈수초신경병증의 중요한 진단 근거가 된다. 신경내막에 염증세포 침윤이 함께 관찰되면 진단할 수 있으나 GBS와 같은 급성 신경병증에서는 염증세포를 관찰하기 어려운 경우가 많다.

4) 축삭 변성(axonal degeneration)

동결 절편에서 myelin-digestion chamber를 관찰하거나 갈래 섬유에서 myelin ovoid를 관찰하면 진단할 수 있다. 거대 축삭(giant axon) 소견이 있으면 간접적으로 축삭 변성을 시사하며 독성 신경병증과 같은 축삭 신경병증에서 흔히 나타나는 소견이다.

이와 같이 근육과 말초신경의 조직에서 관찰할 수 있는 다양한 소견들을 인지하고 있으면 임상 양상과 검사실 소견만으로 판단이 어려운 경우 생검을 통해 진단을 위한 많은 유용한 정보를 얻을 수 있다. 그러나, 이를 통해 얻은 정보를 효율적으로 활용하여 정확한 진단을 위해 도움이 되려면 생검의 결정에 앞서 반드시 임상적 판단이 선행되어야 한다는 사실은 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다.

References

1. Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle Biopsy: a Practical Approach*, 4th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013; 28-163.
2. Sunwoo IN. Clinical application of muscle biopsy. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:67-87.
3. Sewry CA, Goebel HH. General Pathology of Muscle Diseases. In: Goebel HH, Sewry CA, Weller RO. *Muscle Disease: Pathology and Genetics*, 2nd ed, Oxford: Wiley Blackwell, 2013;19-38.
4. Oh SJ. *Color Atlas of Nerve Biopsy Pathology*. 1st ed, Boca Raton: CRC Press LLC, 2002.