

다양한 백내장에서 수정체 전낭 및 상피세포의 조직병리학적 비교연구

A Comparative Histopathological Study of Lens Capsule and Epithelial Cells in Various Types of Cataract

박영민^{1,2} · 박병건³ · 이인호⁴ · 이종수⁴

Young Min Park, MD^{1,2}, Byung Gun Park, MD³, In Ho Lee, MD⁴, Jong Soo Lee, MD, PhD⁴

경상대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 창원경상대학교병원 안과², 인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실³,
부산대학교 의학전문대학원 안과학교실⁴

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University School of Medicine¹, Jinju, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Changwon Hospital², Changwon, Korea

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine⁴, Yangsan, Korea

Purpose: To evaluate the histopathological changes of anterior capsule and lens epithelial cells in various types of cataract.

Methods: Patients scheduled for cataract surgery of phacoemulsification with intraocular lens implantation were enrolled in this study. Anterior capsule tissues sized 5 mm were obtained at the time of continuous curvilinear capsulorhexis during surgery. Histological examination of the obtained tissue was performed by transmission electron microscope.

Results: Nuclear cataract showed a uniform cuboidal monolayer of epithelial cells firmly attached to the anterior capsule. But, the mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum were damaged and replaced with vacuoles. Anterior subcapsular cataract showed multilayers of epithelial cells with irregular intracellular structures. Epithelial cells of mature cataract were severely damaged and detached from the anterior capsule, accompanied by expansion of intra-cellular space and a large amount of vacuoles. Epithelial cells were irregular and severely damaged, and intracellular structures were hardly observed in traumatic cataract. Deposition of pseudoexfoliation materials on the anterior capsule was observed in pseudoexfoliation cataract.

Conclusions: Changes in epithelial cells caused by fluid accumulation and electrolyte imbalance in the lens attributes more to cataract formation than do changes the in lens capsule.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):924-929

Keywords: Anterior capsule, Cataract, Lens epithelial cell, Transmission electron microscope

■ Received: 2017. 6. 1. ■ Revised: 2017. 7. 14.

■ Accepted: 2017. 7. 28.

■ Address reprint requests to **Jong Soo Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7321, Fax: 82-51-240-7341
E-mail: jongsool@pusan.ac.kr

* This research was supported by a grant from University
Research Park Project of Busan National University funded by
Busan Institute of S&T Evaluation and Planning.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

수정체는 섬유세포와 상피세포로 구성되어 있으며, 수정체낭(lens capsule)은 이러한 수정체 전체를 둘러싸는 무세포의 기저막이다.¹ 수정체낭은 발생기 수정체포(lens vesicle)의 상피세포 기저막에서 유래하며, 수정체 구조물을 구조적으로 지지하고 섬모체소대의 부착 지점으로써의 역할을 한다.¹

백내장은 수정체에 발생한 상피세포의 혼탁으로, 연령의 증가, 대사질환, 유전, 약물, 자외선, 외상 등이 백내장의 발생에 관여한다. 수정체낭은 수정체의 생화학 대사를 위한 매개체이며, 방수 및 유리체 등 주변 구조물로부터 수분,

전해질 및 기타 대사 물질을 획득하고, 수정체 내 전해질 농도 조절에 관여하는 것으로 알려져 있어 백내장의 발생과 연관된다.² 수정체 상피세포 역시 수정체의 전해질 농도 조절에 관여하며, 수정체 상피세포의 대사 이상과 형태적 변화 또한 백내장 형성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 국내외를 막론하고 백내장의 종류에 따른 수정체낭과 상피세포의 조직병리학적인 연구는 전무한 실정으로 이에 대한 연구는 향후 백내장의 형성 및 예방에 관한 연구에 도움이 될 것으로 생각된다. 이에 본 연구는 백내장의 발생과 연관되는 것으로 알려진 수정체 전낭 및 수정체 상피세포의 조직학적 구조를 투과전자현미경(transmission electron microscopy, TEM)을 이용하여 분석하고, 백내장의 형태에 따른 조직학적인 차이를 확인하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 본원에서 백내장으로 진단받고 수정체 초음파 유화술 및 후방 인공수정체 삽입술이 예정된 50세 이상 70세 미만의 환자들을 대상으로 하였으며, 의학연구소 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다. 술 전 백내장의 형태(Oxford clinical cataract classification) 및 병력에 따라 핵 백내장을 포함한 노년 백내장, 전낭하혼탁 백내장으로 분류하였으며, 임상적으로 특징적인 양상을 보이는 성숙 백내장, 거것비늘증후군 백내장, 그리고 외상 백내장 또한 추가적으로 나누어 분석하였다. 망막전막으로 유리체절제술이 시행될 환자 중, 50세 이상의 나이로 인해 유리체절제술 후 백내장수술이 예견되어 유리체절제술과 함께 예방적 백내장수술이 시행된 환자의 전낭을 획득하여 정상 수정체 전낭으로 정의하였다. 백내장수술은 동일 술자에 의해 시행되었으며(Dr. LJS), 점안 마취 후에 이측 투명 각막절개 부위로 점탄물질을 전방에 주입 후 forceps를 이용하여 수정체낭원형절개(continuous curvilinear capsulorhexis, CCC)를 시행하였다. 직경 5 mm 크기의 제거된 수정체전낭을 각각의 백내장 종류에 따라 성별의 구분 없이 3안씩 검체를 채취하였으며, 수력분리술을 시행한 후 수정체초음파유화술을 통해 핵을 제거하고, 관류흡입술로 잔류 피질을 흡인한 뒤 인공수정체를 삽입하였다.

적출한 검체는 2.5% glutaraldehyde (4°C, phosphate buffer, pH 7.4)로 전고정하고, 0.1 M Phosphate buffer로 2시간 수세(washing)한 뒤, 1% osmium tetroxide (OsO₄, 4°C, phosphate buffer, pH 7.4)로 후고정하였다. 고정이 끝난 시료들은 0.1 M Phosphate buffer로 한 차례 수세한 다음 알코올을 이용하여 탈수하고, Propylene oxide에 10분 동안 치환(infiltration)한 후, Epon 812 혼합액으로 포매(Embedding)

하였다. 포매가 끝난 조직들은 1 µm 두께로 박절하여 1% toluidine blue로 염색하였다. 관찰하고자 하는 부위가 정해지면 나머지 부분을 절제한 뒤, ultramicrotome (EM UC7, Leica, Wetzlar, Germany)을 이용해 50–70 nm 두께의 초박 절편을 얻고, uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 투과전자현미경(JEM 1200EX-II, JEOL, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 백내장 종류별로 각각 세 명의 환자에서 획득한 검체의 공통적인 형태학적 특성을 분석하였다.

결 과

정상인의 수정체 전낭은 투과전자현미경상 균질한 막 형태를 보이며, 전낭 아래로 단층 입방 형태의 수정체 상피세포가 관찰되었다. 수정체 상피세포의 핵은 규칙적인 둥근 형태를 보였으며, 세포질 내 사립체(mitochondria), 골지체, 내형질세망과 같은 정상 세포 내 미세 소기관들이 관찰되었다(Fig. 1). 핵 백내장의 경우 전낭은 균질한 형태를 유지하였고 세포막과 핵의 형태 또한 정상적으로 관찰되었으나, 세포질 내 소기관은 확장되거나 변형되어 있었으며, 액포로 대체되어 있었다(Fig. 2). 전낭하혼탁 백내장 역시 전낭은 비교적 정상적으로 균질한 양상을 보였으나, 전낭하혼탁 부위의 수정체 상피세포는 비후되거나 신장되어 단층이 아닌 다층으로 관찰되었다. 그 이외 부위의 수정체 상피세포는 단층을 유지하였다. 전낭하혼탁 부위 수정체 상피세포

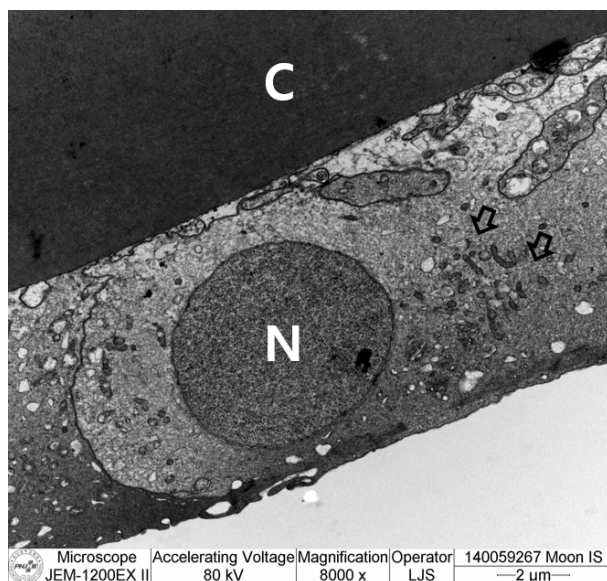


Figure 1. Transmission electron microscopy findings of normal lens. Uniform cuboidal monolayer epithelial cells are firmly attached to the anterior capsule (C). Regularly round shaped nucleus (N) with mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum is observed in the cytoplasm (arrows).

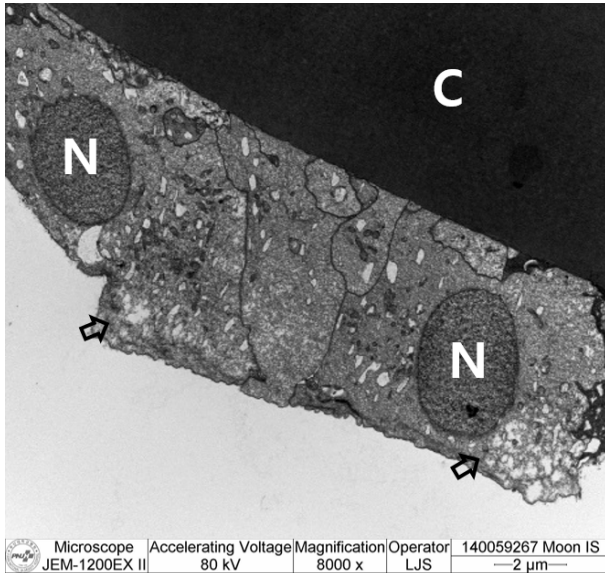


Figure 2. Transmission electron microscopy findings of nuclear cataract. Uniform cuboidal monolayer epithelial cells are firmly attached to the anterior capsule (C). Although nucleus (N) showing regular round shape, mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum are damaged and replaced with vacuoles (arrows).

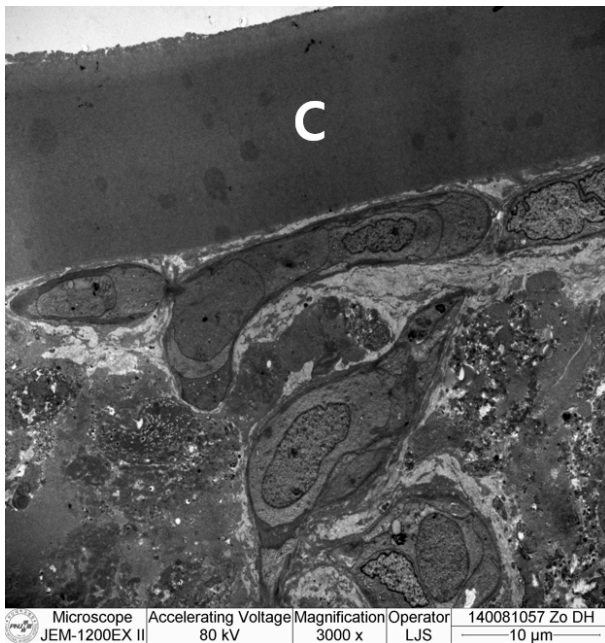


Figure 3. Transmission electron microscopy findings of anterior subcapsular cataract. Epithelial cells are elongated and are showing multilayer form interrupted by lens fibers. Nucleus (N) shows irregularity. Mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum are damaged and hard to observe. C = anterior capsule.

포의 핵과 세포막은 불규칙한 형태였으며, 세포 사이 공간에 수정체 피질이 혼재하였고, 사립체도 비후되어 경계가 불규칙해짐과 동시에 다른 미세 소기관들도 확인할 수 없

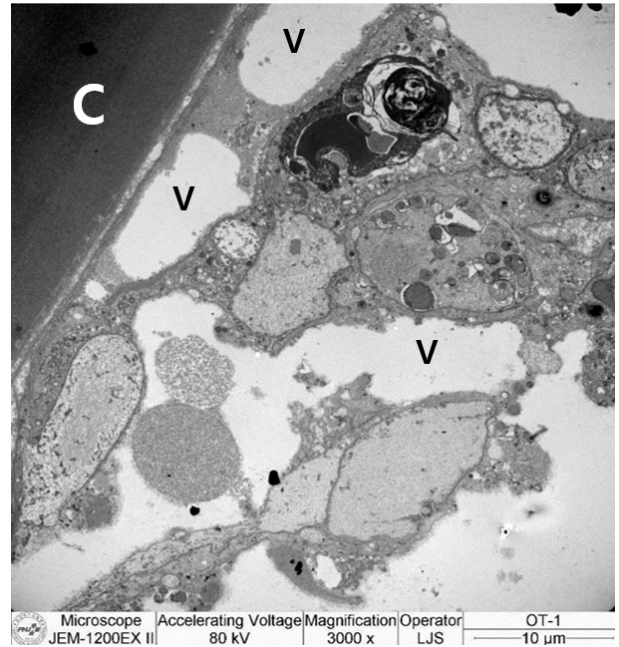


Figure 4. Transmission electron microscopy findings of mature cataract. Epithelial cells are severely damaged and detached from the anterior capsule (C) followed by expansion of intra-cellular space and large amount of vacuoles (V) accumulation. Nucleus, Mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum are damaged and hard to observe.

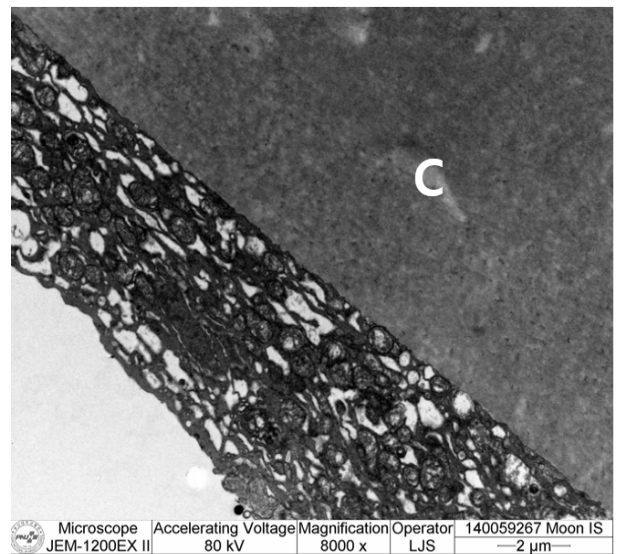


Figure 5. Transmission electron microscopy findings of traumatic cataract. Epithelial cells are showing its irregularity and are severely damaged and also hard to observe. Nucleus, Mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum are also damaged and hard to observe. C = anterior capsule.

을 정도로 변형되어 있었다(Fig. 3). 성숙백내장의 경우에는 수정체 상피세포의 크기 감소가 관찰되었으며, 세포 사이 간격이 증가되어 있었고, 세포의 손상으로 인해 액포가 다

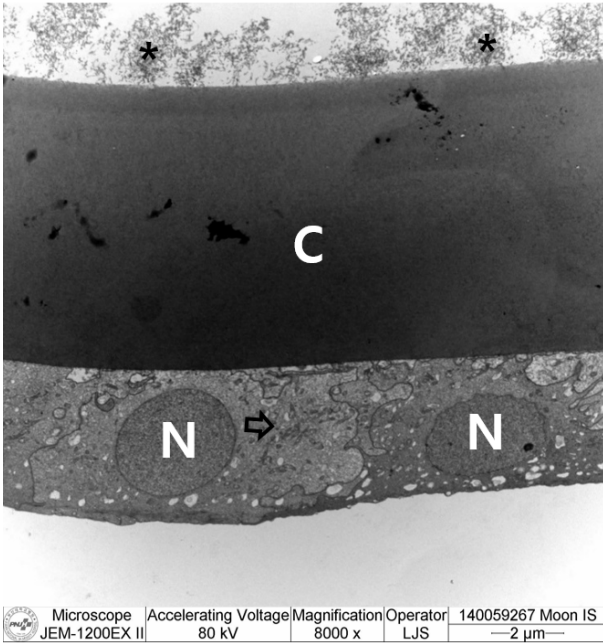


Figure 6. Transmission electron microscopy findings of pseudoexfoliation cataract. Uniform cuboidal monolayer epithelial cells are firmly attached to the anterior capsule (C). Regularly round shaped nucleus (N) with mitochondria, Golgi apparatus, and endoplasmic reticulum are observed in the cytoplasm (arrow). Pseudoexfoliation material deposition is observed on the anterior capsule (*).

수 관찰되었다. 또한 사립체나 골지체와 같은 정상 미세 소기관들을 확인할 수 없었다(Fig. 4). 외상 백내장에서는 병변 부위의 세포내 구조물들이 손상되어 액포가 증가되어 있었으며, 정상적인 핵과 세포질, 세포 소기관들의 구조가 파괴되어 세포질 내에서 관찰되지 않았다(Fig. 5). 거짓비늘 증후군의 백내장의 경우 거짓비늘 침착물(pseudoexfoliation deposit)이 전낭의 앞쪽 경계면에서 관찰되었다(Fig. 6).

고 찰

수정체낭과 그 아래 단층의 수정체상피세포는 수정체 대사에 있어 가장 능동적인 역할을 하는 구조물로서, 수정체 조직의 생리를 유지하기 위한 주요 역할을 수행한다.³ 수정체상피세포는 수정체내의 이온과 수분의 순환을 위한 원동력이 되어 수정체 내 환경을 유지하며, 방수와 수정체 섬유 사이의 방어막 역할을 한다.^{4,5} 수정체상피세포는 능동수송과 투과의 가장 핵심적인 역할을 하는 구조이며, 전해질 및 수분의 균형을 조절하여 수정체의 투명도를 유지한다.^{3,6,7} 수정체상피세포의 형태학적 또는 기능적 이상은 수정체 내 수분의 축적을 유발하고, 세포내외의 전해질 불균형을 유발하여 백내장을 초래한다.^{3,6,7} 수정체상피세포는 폭 7-11 μm,

높이 5.5-8 μm의 입방형이며, 단층으로 존재하고, 세포 내 공간이 거의 없는 상태로 알려져 있다.⁸ 수정체 상피세포는 크고 울퉁불퉁한 핵과 두 개의 핵소체(nuclei), 그리고 핵공(nuclear pore)을 가지고 있으며, 사립체는 작고 불규칙한 능선을 가지고 있고, 골지체, 내형질세망 등을 포함한다. 본 연구에서는 백내장의 형성에 있어 수정체상피세포와 수정체 전낭의 역할을 확인하기 위해, 백내장의 종류에 따른 수정체 전낭과 상피세포의 미세구조 소견을 투과전자현미경을 이용하여 분석해 보았다.

적출된 수정체를 이용한 기존 연구에 따르면 수정체 전낭의 비정상적인 투과성이 백내장을 유발하며, 이는 조직학적 분석상 세포막의 손상과 이로 인한 수정체 섬유 사이 공간 확장에 기인하고, 일부에서는 수정체 전낭의 비정상적인 형태 변화가 확인되기도 하였다.⁹ 본 연구에서는 백내장의 형태에 따른 수정체 전낭의 변화뿐만 아니라 더 나아가 수정체상피세포의 변화를 확인하기 위해 투과전자현미경을 통해 보다 정밀하게 분석하였다. 핵 백내장, 전낭하혼탁 백내장, 성숙백내장, 그리고 외상 백내장의 경우 모두 수정체 전낭은 정상적인 균질한 형태를 유지하였으나, 이와 달리 세 종류의 백내장 모두에서 수정체 상피세포 세포질 내 소기관의 변형 및 손상이 관찰되었고, 전낭하혼탁 백내장의 경우 수정체 상피세포가 비후되고 신장되어 있었으며 단층이 아닌 다층을 나타내었고, 성숙백내장의 경우에는 수정체 상피세포의 크기 감소 및 세포 사이 간격의 증가를 확인할 수 있었다. 전낭하혼탁 백내장의 경우 대부분 외상, 염증, 또는 자극에 의해 유발되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 원인들에 의해 방수 내 다양한 싸이토카인과 성장인자가 증가하여 수정체상피세포의 증식과 epithelial-mesenchymal transition을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 본 연구에서의 상피세포 비후 및 다층화 역시 수정체상피세포의 증식 과정에 의한 것으로 추정되며, 이러한 비후와 다층화는 결국 수정체 전낭하 plaque 형성 및 혼탁의 요인으로 작용하게 될 것으로 평가된다.¹⁰ Tseng et al¹¹은 성숙 백내장의 경우 수정체상피세포의 수 감소가 관찰되며 이것이 백내장 형성의 원인이라고 주장하였다. 본 연구의 결과를 고려할 때 수정체상피세포 사이 간격 증가는 수정체상피세포의 수 감소에 의해 2차적으로 발생한 것으로 사료되며,¹¹ 이러한 세포 사이 간격 증가가 세포 사이 수분 및 전해질의 비정상적 이동 및 축적을 유발하여 성숙백내장을 형성하였을 것으로 유추된다. 본 연구의 결과를 통해 볼 때 백내장의 형태는 수정체 전낭의 변화보다는 수정체상피세포의 역할이 중요함을 확인할 수 있었으며, 수정체상피세포의 손상 및 형태학적 변화가 수정체 내 수분 축적 및 세포내외의 전해질 불균형을 통해 백내장을 유발하였을 것

로 추측해 볼 수 있다.⁸ 향후 수정체상피세포의 손상 정도와 수정체 내 수분 및 전해질 농도를 정량화하여 분석할 수 있다면 이러한 가정을 증명할 수 있을 것으로 생각된다.

Andjelic et al⁸은 수정체 전낭과 수정체상피세포의 부착 정도가 수정체 내 대사 유지 기능에 중요한 역할을 하며, 부착 부위의 손상이 백내장 형성의 주요인으로 작용할 수 있다 하였다. 본 연구의 경우에도 다른 백내장들의 조직 소견과 비교할 때 성숙백내장의 경우 수정체 전낭과 수정체상피세포의 부착 부위가 더 많이 손상된 것을 확인할 수 있었고, 이러한 부착부위의 광범위한 손상이 수정체 내 수분 축적 및 전해질 변화와 연관하여, 국소적 변화가 아닌 수정체 전반적인 혼탁도 증가에 기여한 것으로 추측할 수 있다. 물론 수정체섬유세포의 변화 역시 수정체 내 대사에 영향을 미쳐 백내장을 유발하였을 가능성도 배제할 수는 없으나, 전 연령대의 수정체섬유세포가 의미 있는 기능 및 형태 차이를 나타내지 않았다는 기존 연구를 고려한다면,¹² 성숙 백내장의 발생에 수정체상피세포의 영향이 주요하게 작용했을 것이라 추정할 수 있다.

Nam et al¹³에 의하면 거짓비늘 증후군 침착물은 10-55 μm 의 직경을 가지며 황종단면상 세관상 구조를 보이며 종단면상 교차선문을 나타내어 미세원섬유(microfibril)와 유사한 구조를 가지는데, 본 연구 역시 동일하게 이를 확인할 수 있었다. 하지만 거짓비늘 증후군 백내장의 경우 거짓비늘 침착물이 전낭의 앞쪽 경계면에서 관찰되었으나 수정체상피세포의 변화는 확인되지 않았다. 기존 보고에 의하면 거짓비늘 증후군의 경우 핵백내장의 진행과 연관성을 가지는 것으로 알려져 있어,¹⁴ 거짓비늘 증후군의 백내장 유발이 수정체상피세포의 형태 변화를 반드시 동반하지 않음을 알 수 있었다. 본 연구는 형태학적 변화만을 확인하였을 뿐 세포 기능에 대한 평가가 부족하다는 제한점을 가지며, 수정체상피세포의 형태 변화가 없다는 것이 수정체상피세포의 기능이 정상적이라는 것을 뒷받침할 수는 없기에 추후 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 백내장의 형성에 있어 수정체상피세포와 수정체 전낭의 역할을 확인하고자 하였다. 동일한 형태의 백내장이자 할지라도 검체 획득 과정상의 차이가 조직학적 결과의 편차를 유발할 수 있다고 제시한 기존 보고를 고려할

때,¹⁵ 적은 검체 수로 진행된 본 연구가 제한점을 가짐을 알 수 있다. 하지만, 본 연구의 결과를 통해 수정체 전낭의 변화보다는 수정체상피세포의 변화가 백내장 형태 차이와 더욱 관여할 수 있음을 가정할 수 있었기에, 해당 연구가 수정체상피세포와 백내장 발생 사이의 인과관계 규명을 위한 추가 연구의 발판이 될 수 있으리라 기대한다.

REFERENCES

- 1) Danysh BP, Duncan MK. The lens capsule. *Exp Eye Res* 2009; 88:151-64.
- 2) Fisher RF. The structure and function of basement membrane (lens capsule) in relation to diabetes and cataract. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104 (Pt 7):755-9.
- 3) Bhat SP. The ocular lens epithelium. *Biosci Rep* 2001;21:537-63.
- 4) Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev* 1997;77:21-50.
- 5) Fischbarg J, Diecke FP, Kuang K, et al. Transport of fluid by lens epithelium. *Am J Physiol* 1999;276(3 Pt 1):C548-57.
- 6) Giblin FJ, Chakrapani B, Reddy VN. Glutathione and lens epithelial function. *Invest Ophthalmol* 1976;15:381-93.
- 7) Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:1278-92.
- 8) Andjelic S, Drašlar K, Hvala A, et al. Anterior lens epithelial cells attachment to the basal lamina. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e183-8.
- 9) Upadhyay M, Srivastava RK. The Histological study of senile cataractous lenses in human. *J Anat* 2016;24:26-30.
- 10) Xiao W, Chen X, Li W, et al. Quantitative analysis of injury-induced anterior subcapsular cataract in the mouse: a model of lens epithelial cells proliferation and epithelial-mesenchymal transition. *Sci Rep* 2015;5:8362.
- 11) Tseng SH, Yen JS, Chien HL. Lens epithelium in senile cataract. *J Formos Med Assoc* 1994;93:93-8.
- 12) Kuwabara T. The maturation of the lens cell: a morphologic study. *Exp Eye Res* 1975;20:427-43.
- 13) Nam H, Park WS, Roh YB. A histopathological study on the production of exfoliation material in eyes with exfoliation syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2259-66.
- 14) Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, et al. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:83-88.e1.
- 15) Fagerholm PP, Philipson BT. Human lens epithelium in normal and cataractous lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:408-14.

= 국문초록 =

다양한 백내장에서 수정체 전낭 및 상피세포의 조직병리학적 비교연구

목적: 백내장의 형태에 따른 수정체 전낭 및 수정체 상피세포의 조직병리학적 소견을 비교, 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 백내장으로 수정체 초음파유화술 및 인공수정체 삽입술을 시행할 환자들을 대상으로 수술 중 수정체낭원형절개를 통해 직경 5 mm 크기의 전낭 조직을 획득하였다. 핵 백내장을 포함한 노년 백내장, 전낭하혼탁 백내장, 성숙 백내장, 거짓비늘증후군 백내장, 그리고 외상 백내장의 전낭 조직을 얻어 투과전자현미경을 이용하여 비교, 분석하였다.

결과: 핵 백내장의 경우 전낭은 균질한 형태를 유지하였고 세포막과 핵의 형태 또한 정상적으로 관찰되었으나, 세포질 내 소기관은 확장되거나 변형되어 있었으며, 액포로 대체되어 있었다. 전낭하혼탁 백내장은 전낭하혼탁 부위의 수정체 상피세포가 다층으로 관찰되었으며, 핵과 세포막 및 미세 소기관들이 불규칙하게 변형되어 있었다. 성숙 백내장의 경우에는 수정체 상피세포의 크기 감소가 관찰되어 세포 사이 간격이 증가되어 있었고, 세포의 손상으로 인해 액포가 다수 관찰되었으며 정상 미세 소기관들은 확인되지 않았다. 외상 백내장에서는 병변 부위의 세포내 구조물들이 손상되어 액포가 증가되어 있었으며, 정상적인 핵과 세포질, 세포 소기관들의 구조가 파괴되어 세포질 내에서 관찰되지 않았다. 거짓비늘 증후군의 백내장의 경우 거짓비늘 침착물이 전낭의 앞쪽 경계면에서 관찰되었다.

결론: 수정체 전낭의 변화보다는 수정체상피세포의 손상 및 형태학적 변화가 수정체 내 수분 축적 및 세포내외의 전해질 불균형을 통해 백내장의 형태 차이를 유발하는 것으로 추측할 수 있다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):924-929〉
