

간세포 이형성에 관한 연구

국립의료원 병리과

이효진 · 박문향 · 박효숙

고려대학교 의과대학 임상병리과

김인선 · 백승룡

서 론

Edmonson과 Steiner¹⁾가 간경변증에 동반된 간세포의 형태학적 이상에 대하여 보고한 이래 많은 학자들에 의하여 이에 관한 연구가 계속되어 왔고 이런 변화에 'liver cell atypia' 'hyperplastic nodule'과 'regeneration'이란 용어들이 사용되어 왔으나 그것이 확실히 어떤 전암변화인지에 대하여는 계속 논쟁의 대상이 되어 왔다.

Anthony²⁾ 등은 정상, 간경변증과 간암 및 간암을 동반한 간경변증의 환자를 연구 보고 하면서, 세포증대 (cellular enlargement), 핵 다형증(nuclear pleomorphism)과 간세포 다핵화(multinucleation of liver cells)를 보이는 비정상 간세포들이 작은 집단으로 발견되거나 간경변증의 어느 한 결절을 차지하는 경우를 간세포 이형성(liver cell dysplasia)이라고 정의하면서 전암상태(premalignant condition)일 것으로 지적하였다.

그 후 Okita³⁾등과 Ho⁴⁾등은 그들의 견해를 지지한 반면, Cohen⁵⁾등은 간세포 이형성과 간경변증 및 HBsAg 양성과는 상관관계가 없다고 보고 하였다.

따라서 저자들은 간세포 이형성과 간경변증 및 간암과의 관계를 규명하고, HBsAg의 역할을 알아보기 위해, 생검이나 천자부검(necropsy)을 통해 조직검사로 확진되었던 270예를 대상으로 연구한 결과, 의미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

연구 대상 및 방법

1) 연구대상

연구대상은 1976년 1월부터 1982년 7월까지 간천자생검, 실생검, 또는 천자부검(necropsy)에서 얻은 조직표본중에서 간경변증이나 간암으로 진단된 115예를 선택, 재검토하여 간경변증, 간암을 동반한 간경변증 및 간암군으로 세분하였다.

이중 간천자 생검 및 천자 부검한 예는 77예였고 실생검 38예이었다.

대조군으로는 1980년 1월부터 1982년 7월까지 간경변증과 간암이외의 질환으로 진단되었고 132예를 선택하였는데, 이중 천자생검 및 천자부검한 예는 105예였고 실생검에는 27예였다.

이때 모든 조직표본은 파라핀 포매하고, H & E, reticulin 및 van Gieson염색을 시행하였고 HBsAg의 존재 여부를 확인하기 위하여 Shikata's modified orcein^{6,7)} 염색을 하였다.

2) 혈청 HBsAg의 검출

혈청내 HBsAg의 존재 여부는 radioimmunoassay에 대한 임상기록을 참고하였다.

3) 간세포 이형성이 진단 기준

간세포 이형성의 진단은 Anthony²⁾등의 기준에 따라 간세포 증대, 과염색성을 동반한 핵 다형증, 다핵화, 정상 간세포의 핵/세포질 비율을 유지하면서 2-3배 크기의 핵과 세포질의 증대, 핵내 봉입, 뚜렷한 핵소체등의 세포 변화와 불규칙한 세포 배열을 보이는 양상이 지배울

에서 쉽게 확인되는 경우에, 2명이상의 병리외사(H.J.Lee, I.S.Kim)의 의견이 일치할 때만을 택하였다(그림 1 및 2).

단, 여러 원인으로 야기되는 핵 크기의 약간의 변동성, 간혹 이중핵의 출현 및 Kupffer세포 수의 증가를 보이는 재생성 변화는 구별하여 포함시키지 않았다.

4) 간경화증과 만성활동성 간염과의 구분

간천지 생검조직에서 간 경화증과 만성 활동성 간염과의 구별은 다소 어려웠는데 간경화증인 경우, 다음과 같은 기준에 따랐다.

- a) Presence of parenchymal nodules separated by fibrous septa.
- b) Differences in liver cell size and appearance between one area and another.
- c) Fragmentation of the biopsy specimen with or without fibrous tissue at the margins of the fragments or partially surrounding them.
- d) Fibrous septa traversing the specimen with abnormal lobular architecture.
- e) Altered architecture and vascular relationships without septum formation.

연구성적

1) 각 질환에서 간이형성의 출현도

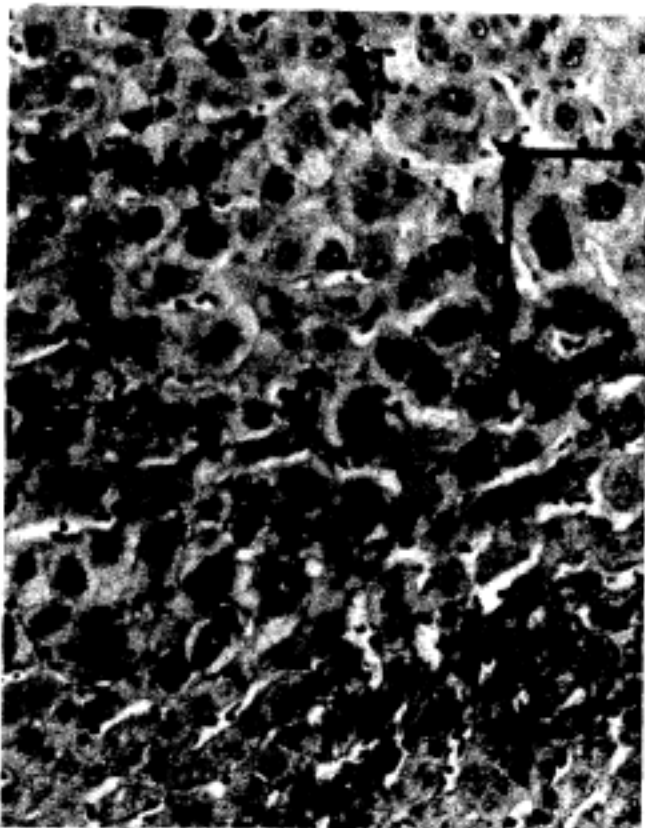


Fig. 1. A well defined group of dysplastic liver cells in a cirrhotic nodule (H&E, $\times 100$)

표 1에서의 같이 대조군 132예 가운데, 6예(4.5%)에서 간세포 이형성을 보였는데 이들 중에는 만성 활동성 간염이 2예, 활성 간염, 만성 수동성 중혈과 만성 담도 주위염이 각각 1예씩이었다.

간경변증을 동반하지 않은 간암 16예 중에서는 2예(12.5%)만이 간세포 이형성이 관찰되었다.

간경변증군중에 간경변증만 있는 89예 중에서는 28예(31.5%)에서 이형성이 관찰된 반면, 간암과 간경변증이 함께 있었던 10예에서는 7예에서 이형성이 관찰되어 70%에 해당되었다.

단, 이형성세포들로 구성되는 소결절은 찾아볼수 없었다.

2) 이형성과 연령과의 관계

간암을 동반한 간경변증군을 포함한 모든 간경변증군 99예중 연령을 알 수 있었던 85예의 평균 연령을 구하면 표2와 같다.

즉 간경변증군에서 간세포이형성이 없는 경우는 42.3세이고 간세포이형성이 있는 경우는 43.0세로 0.7세가 높았으며 간암을 동반한 간경변증군에서는 이형성이 없는 경우는 49.3세로 이형성이 있는 경우의 44.5세와 4.8세의 차이를 보였으나, 각 군의 평균 연령치간에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$).



Fig. 2. High magnification of inlet in Fig. 1 showing dysplasia characterized by nuclear and cytoplasmic enlargement with nuclear pleomorphism, multinucleation with prominent nucleoli. (H&E, $\times 400$)

Table 1. Liver cell dysplasia in 247 control, cirrhotic and cancerous livers

	No.	Dysplasia (%)
Control	132	6 (4.5)
HCC.	16	2 (12.5)
Cirrhosis	89	28 (31.5)
Cirrhosis & HCC	10	7 (70.0)

HCC: Hepatocellular carcinoma

Table 2. Mean ages of 85 patients with cirrhosis (with or without associated liver cell carcinoma) and liver cell dysplasia.

	No.	Mean ages (yr) (\pm SD)
Cirrhosis only		
without dysplasia	53	42.3 (\pm 13.71)
with dysplasia	22	43.0 (\pm 8.38)
Cirrhosis & HCC		
without dysplasia	3	49.3 (\pm 3.78)
with dysplasia	7	44.5 (\pm 10.14)

Table 3. Sex distribution of liver cell dysplasia in 99 cirrhotic patients with an without liver cell carcinoma

	No.	Males	Females
Cirrhosis only	89	70	19
without dysplasia	61	45	16
with dysplasia	28	25	3
Cirrhosis & HCC	10	9	1
without dysplasia	3	2	1
with dysplasia	7	7	0
Total	99	79	20

3) 이형성과 성별과의 관계

99예 중 남자 79예, 여자 20예로 약 4:1의 비율이었다(표 3).

간세포 이형성은 남자에서 79명 가운데 32명(40%)에서 관찰되었고 여자에서는 20명 가운데 3명(15%)에서 출현하였지만 통계학적으로 남녀간에 유의한 차이를 보이지 않았다($\chi^2=2.75, p>0.05$).

Table 4. Association between HBsAg and liver cell dysplasia in 28 cirrhotic patients with or without liver cell carcinoma

	No.	HBsAg (%)
Dysplasia present	12	8 (66.7)
Cirrh. only	9	6 (66.7)
Cirrh. & HCC	3	2 (66.7)
Dysplasia absent	16	5 (31.2)
Cirrh. only	14	4 (28.6)
Cirrh. & HCC	2	1 (50.0)

* HBsAg/cirrh. : 10/23 (43.5%)

HBsAg/cirrh. & HCC : 3/5 (60.0%)

4) 이형성과 HBsAg의 출현과의 관계

간경변증이 있었던 99예 가운데 HBsAg검사가 시행되었던 28예의 결과는 표4와 같다.

즉 검사된 28예 중 13예가 HBsAg양성(46.4%)이었다. 질환별로 세분하여 보면 간세포 이형성이 있는 경우는, 간경변증만 있는 군이나 간암이 동반된 군 모두에서 55.7%가 HBsAg양성을 보인 반면, 간세포 이형성이 없는 경우는 간경변증만 있는 군이 28.6%이고 간암이 동반된 군이 50%로 전체적으로는 31.2%였다. 혈청 내 HBsAg이 양성되었던 예중에는 ground-glass 모양의 간세포가 간암 주위조직에서 관찰되기도 하였는데 이는 orcein 염색에 양성을 보였다.

고 안

간세포의 이형성 변화란 세포의 증대, 세포 핵의 다형증 및 다핵화같은 소견의 출현을 일컫는다²⁾.

이는 간암을 가지고 있는 간조직의 비종양 부위에서 관찰되어 질 수 있고 흔히 HBsAg의 출현과 깊은 연관성이 있다는 사실이 오래전 부터 제시되어 왔다.

1981년 H³등은 간암을 동반했거나 동반하지 아니한 간경변증 환자 558예를 대상으로 이형성의 출현 여부를 연구한 바 있다.

그들은 간경변증군에서는 이형성 출현이 47.5%인데 반하여 간암을 동반한 간경변증군에서는 76.5%로 현저하게 높았으며 경변증이나 간암이 없는 경우에는 2%정도 였다고 하였다.

또한 Anthony²⁾등은 우간다 아프리카인의 552예 연구에서 이형성의 출현 여부를 검색한 결과 정상 간조직 200예에서는 단 2예(1%)에서 관찰되었고 간암 43예에서는 3예(6.9%)에서 정상 주위조직에 이형성이 관찰된 반면 간경변증 175예에서는 35예(20.3%)였고 간경변증과 간암이 함께 있었던 124예에서는 80예(64.5%)에서 이형성이 관찰되었다고 하였다.

그러나 Cohen⁵⁾등은 간경변증을 동반한 간암 40예와 동반하지 않은 간암 10예를 포함 50예에서 이형성을 검색한 결과, 간경변증군에서는 20예(50%)에서, 비간경변증군은 4예(40%)에서 이형성을 관찰하고 이 두 군 사이에 이형성의 출현 빈도는 별차이가 없다고 지적하였다.

본 연구에서는 대조군 132예에서는 6예(4.5%)에서 간세포 이형성이 관찰된 반면 간경변증군 89예에서는 28예(31.5%)로 현저하게 많았으며 특히 간암을 동반했던 간경변증군에서는 70%로 더욱 현저한 차이를 보였다. 따라서 이러한 결과는 간세포이형성이 전암성변화라는 가설을 뒷받침하여 주었다.

Anthony²⁾등과 Ho⁴⁾등의 연구에 의하면 이형성이 없는 간경변증군과 이형성이 있는 간경변증군 및 간암을 동반한 간경변증군 사이에 점차 연령이 증가됨을 보여 마치 자궁 경부암에서의 이형성, 국한성암, 침입성 악성 상피암과 유사하게 간경변증군에서 이형성내지 간암으로 발전할 수 있다는 점을 제시하였다.

본 연구에서도 이형성을 보이지 않은 간경변증군보다 이형성을 보인 군에서 0.7세가 높았고 이형성을 보인 간암을 동반한 간경변증군이 이형성을 보인 간경변증군보다 1.5세가 높았으나 이들 사이에 통계학적인 의의는 없었다.

만성 간질환에서의 HBsAg의 오랜동안 지속이 간경변증, 간세포 이형성, 간암으로 발전하리라는 보고가 오래 전부터 있어왔다⁸⁻¹⁶⁾. 그러나 이들 보고사이에는 지역적인 차이가 있는 것을 알 수 있다.

즉 남아메리카나 유럽동지와 같이 비교적 간질환 유병률이 낮은 지역에서는 HBsAg양성과 간경변증, 간암 및 이형성과는 별다른 관계가 없는 것으로 보고하였다¹⁷⁻²⁰⁾.

특히 Fisher²¹⁾등은 HBsAg양성의 간암군 13명과 HBsAg음성 간암군 43명을 임상 및 병리학적 양상을 비교 연구 보고하면서 이 두 군 사이에는 임상, 이학적 양상 및 생존기간에 커다란 차이가 없었으며 HBsAg이 간암 유발에 작용한다는 뚜렷한 근거가 없다고 주장하

였다.

또한 Cohen⁵⁾등도 간암이 있는 남아프리카 흑인 남자들을 연구 보고하면서 간세포 이형성과 간경변증이나 HBsAg양성과는 관계가 없었다고 보고하였다.

그러나 Kew⁷⁾등은 간암을 가진 75명의 Bantu광부들과 건강한 Bantu남자 18,377명을 비교 보하면서 혈청내 HBsAg은 간암군 40%에서 양성이고 대조군에서는 7%에서만 양성이었으며 이 간암군은 60%에서 간경변증이 동반되었던 바 HBsAg은 간경변증군에서 45.6%, 비간경변증군 31%에서 양성을 보여 통계적의의는 없다고 하였다. 따라서 그들은 HBV의 지속이 간암의 원인이나 결과가 될 수도 있고, 또는 어떤 면역결핍이 양자 모두에 관계 될 수 있다는 결론을 내리고 만일 전자의 경우라면 virus가 직접적으로 종양 형성에 관여하거나 간접적으로 만성 간질환을 통하여 종양을 일으킬 수 있다고 하였다.

또한, 우간다, 홍콩, 중국동지와 같이 간질환 유병률이 높은 지역에서는 간세포 이형성이 간경변증, 간암 유발과 깊은 관계가 있고 이때 HBsAg양성이 원인으로 작용한다는 여러 보고가 있었던 바, Ho⁴⁾ 등의 보고에서는 HBsAg음성군과 양성군을 비교하였을 때 이형성은 HBsAg양성군에서 현저하게 관찰되어 HBV가 간세포 이형성의 원인으로 작용함을 암시하였고 Anthony²⁾등도 104예의 HBsAg양성군과 이형성과의 관계에서 오랜 동안의 HBV의 잠복이 간암 유발에 어떤 발암성 기전으로 작용한다고 하였다.

본 연구 결과, HBsAg양성은 간경변증군중 혈청내 HBsAg검사를 시행했던 23예 가운데 10예(43.5%)의 HBsAg양성을 보였고 간암을 동반한 간경변증군 5예 가운데 3예(50%)에서 양성을 보였다. 이형성과의 관계를 보면 이형성을 동반한 경우는 66.7%에서 HBsAg양성을 보이는 반면 동반하지 않았던 경우는 31.2%에서 HBsAg양성을 보였다.

따라서 간세포 이형성이 간암의 전암성 병변이라 할 수 있으며 HBsAg이 이형성군에서 높은 양성을 보이는 것으로 보아 HBsAg이 발암기전에 작용할 수 있다는 Anthony²⁾등 및 Ho⁴⁾등의 보고와 일치하였다.

따라서 만일 간세포 이형성이 생검을 통한 간조직 검사상 관찰되었고 특히 혈청내 HBsAg이 양성인 예에서는 혈청내 AFP(α -fetoprotein) 검사를 주기적으로 시행하여 조기에 간암을 진단할 수 있다면 환자의 치료에 크게 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 간세포이형성과 간암 형성 관계를 규명하고 저 간경 변증이나 암이외의 간질환을 대조군으로 하고 간경변증 및 간암을 포함한 간 생검조직 247예를 대상으로 하여 간세포이형성의 출현여부를 검색하였고, 또한 HBsAg과 간경변증 및 간암과의 관계를 알아보고자 HBsAg의 존재여부도 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 간세포 이형성은 대조군 132예중 6예(4.5%)에서 출현하였고, 간암 16예중 2예(12.5%)에서, 간경변증 89예중 28예(31.5%)에서, 간암을 동반한 간경변증 10예중 7예(70%)에서 관찰되었다.

2) 간세포 이형성과 연령 및 성별과의 관계는 인정할 수 없었다.

3) 혈청 HBsAg은 간세포 이형성이 관찰되었던 12예중 8예(66.7%)에서 양성반응을 보였고 간세포 이형성이 없었던 16예중에서는 5예(32.2%)에서 양성이었다.

따라서 간세포 이형성과 HBsAg과는 간암 형성에 상당한 관계가 있는 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Edmonson HA and Steiner PE: *Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer (Philad) 7:462, 1954*
- 2) Anthony PP Vogel CL and Barker LF: *Liver cell dysplasia: A premalignant condition. J Clin Pathol 26:217, 1973*
- 3) Okita K, Kodama T, Harada T, Noda K, Fukumoto Y, Takenami T, Shigeta K, Mizuta M and Takemoto T: *Early lesions and development of primary hepatocellular carcinoma in man: Association with hepatitis B viral infection. Gastroentero Jap 12:51, 1977*
- 4) Ho JCI, Wu PC and Mak TK: *Liver cell dysplasia in association with hepatocellular carcinoma, cirrhosis and hepatitis B surface antigen in Hong Kong. Int J Cancer 28:571, 1981*
- 5) Cohen C, Berson SD and Geddes EW: *Liver cell*

- dysplasia: Association with hepatocellular carcinoma, cirrhosis and hepatitis B antigen carrier status. Cancer 44:1671, 1979*
- 6) Deodhar KP, Tapp E and Scheur PJ: *Orcein staining of hepatitis B antigen in paraffin sections of liver biopsies. J Clin Pathol 28:66, 1975*
- 7) Shikata T, Uzawa T, Yoshiwara N, Akatsuka T and Yamazaki S: *Staining methods of Australia antigen in paraffin section. Jap Exp Med 44:25, 1974*
- 8) Anad S and Malaviya AN: *Hepatitis associated-antigen and primary liver cell carcinoma. Lancet ii:1032, 1971*
- 9) Price AM, Leblanc L, Krohn K, Masseyeff R and Alpert ME: *SH antigen and chronic liver disease. Lancet ii:717, 1970*
- 10) Sherlock S, Niazi SP, Fox RA and Scheuer PJ: *Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in the serum. Lancet ii:1243, 1970*
- 11) Simons JJ: *Australia-antigen in hepatocellular carcinoma. Lancet ii-1089, 1972.*
- 12) Tong MJ, Sun SC, Schaeffer BT, Chang NK, Lo KG and Peter RL: *Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Ann Intern Med 75:687, 1971*
- 13) Vogel CL, Anthony PP, Mody N and Barker LF: *Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. Lancet ii:621, 1970*
- 14) Vogel CL, Anthony PP, Sadikali F, Barker LF and Peterson MR: *Hepatitis-associated-antigen and hepatocellular carcinoma-Results of a continuing study. J Natl Cancer Inst 48:1583, 1972*
- 15) Ilardi CF, Ying YY, Ackerman LV and Elias JM: *Hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma in the People's Republic of China. Cancer 46:1612, 1980*
- 16) Ishak KG: *Light microscopic morphology of viral hepatitis. Am J Clin Pathol 65:787, 1976*
- 17) Kew MC, Geddes EW, Macnab GM and Bersohn I: *Hepatitis-B antigen and cirrhosis in Bantu patients with primary liver cancer. Cancer 34:539, 1974*
- 18) Scheuer PJ: *Liver biopsy interpretation. Bailliere Jin-*

dall and Cassell London 1968

- 19) Steiner PE and Davies JNP: *Cirrhosis and primary liver carcinoma in Uganda Africans. British J Cancer* 11:523, 1957
- 20) Turbitt ML, Patrick RS, Gondie RB and Buchannan WM: *Incidence in South-West Scotland of hepatitis B surface antigen in the liver of patients with hepato-*

cellular carcinoma. J Clin Pathol 30:1124, 1977

- 21) Fisher RL, Scheuer PJ and Sherlock S: *Primary liver cell carcinoma in the presence or absence of hepatitis B antigen. Cancer* 28:901, 1976
- 22) Anthony PP, Ishak, KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ and Sobin LH: *The morphology of cirrhosis. J Clin Pathol* 31:395, 1978

= Abstract =

A Study on the Liver Cell Dysplasia

Hyo Jin Lee, M.D., In Sun Kim, M.D.* , Moon Hyang Park, M.D., Hyo Sook Park, M.D. and Seung Yong Paik, M.D.*

*Department of Pathology, National Medical Center, Seoul and Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University**

The term, "liver cell dysplasia", which was proposed and defined as cellular enlargement, nuclear pleomorphism, and multinucleation of liver cells occurring in groups or occupying whole cirrhotic nodule by Anthony et al, has been considered to be premalignant condition.

The authors reviewed dysplasia in 247 cases with cir-

rhotic or cancerous livers including non-cirrhotic and non-malignant control group, and studied the presence of HBsAg to evaluate the relationship between HBsAg and dysplasia in cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The results are as follows:

- 1) Liver cell dysplasia was found in 6 out of 132 cases (4.5%) of control group, in 2 out of 16 cases (12.5%) with hepatocellular carcinoma, 28 of 89 cases (31.5%) with cirrhosis only, and 7 out of 10 cases (70%) with cirrhosis and hepatocellular carcinoma.
- 2) There were no age and sex differences between cirrhosis and cirrhosis with hepatocellular carcinoma, with or without dysplasia.
- 3) Serum HBsAg were positive in 8 out of 12 cases (66.7%) with dysplasia, whereas positive in 5 out of 16 cases (31.2%) without dysplasia.