

Serotonin, Somatostatin 및 Gastrin 양성 위 선암 세포에 대한 면역조직화학적 연구

전남대학교 의과대학 병리학교실

최 찬 · 유 주 용

서 론

1966년 Pearse¹⁾는 소화관의 장크롬친화성 세포 (enterochromaffin cell), 췌장의 도세포 (islet cell), 갑상선의 C세포, 부신의 크롬친화성세포 및 뇌하수체의 ACTH, MSH세포들은 공통적으로 amine precursor의 concentration과 decarboxylation의 기능이 있음을 발견하였고, 이를 amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) system으로 명명²⁾ 하였다. 그는 APUD cell이 동일한 조직에서 발생하기 때문에 동일한 세포화학적 특징이 있다고 생각하였으며, 갑상선의 C세포가 신경릉 (neural crest)에서 발생함을 근거로 APUD 세포는 모두 이곳에서 발생한다고 하였다.

그후 Andrew³⁾는 신경릉이 이주하기 전후의 배아기 장관을 용모요막 (chorioallantoic membrane)에 이식하여 신경모세포 (neuroblast)가 이주하기 전의 장관에서도 장크롬친화세포의 전구세포가 발생함을 관찰하여 두가지의 가능성을 제시하였다. 하나의 가능성은 일부의 APUD 세포는 신경모세포에서 발생하나 일부는 내배엽에서 발생할 가능성이고, 다른 하나의 가능성은 이들이 모두 외배엽에서 발생하지만 그중 일부는 아주 일찍 이주할 것이라는 가능성이다.

이에 Pearse⁴⁾는 후자의 가능성에 동의하여, APUD 세포를 신경릉에서 발생한 군, 신경관 (placode) 또는 특수한 외배엽에서 발생한 군 및 ectoblast에서 발생한 군으로 나누었고, 폐장, 소화관 및 췌장의 APUD 세포들은 ectoblast에서 발생한다고 하여 APUD system의 발생에 관한 그의 최초의 주장을 반복하였다.

그후 Pictet 등⁵⁾은 췌장의 조직배양 실험에서, 도세포와 외분비세포가 함께 있을 때만 배양이 되는 것에 주목하여, 이는 이들 조직의 기원이 같기 때문이라고 생각하였다. Cheng 등⁶⁾은 H³-thymidine labelling을 이용하여 장의 내분비세포를 포함한 소장 접막의 모든 세포는 crypt-base stem cell에서 기원한다고 하였고 Mastuyama 등⁷⁾은 갓 태어난 생쥐의 위장부를 복부피하조직에 이식하여 이들이 주세포, 벽세포 및 점액세포로 각각 분화함을 보였다. Sidhu⁸⁾는 폐장의 small cell carcinoma에서 부착반을 관찰하였다. 이상의 소견들은 Pearse 등⁴⁾의 주장과 달리 폐장, 소화관 및 췌장의 APUD 세포들은 내배엽에서 발생함을 보이는 소견이다.

위장에서는 선암뿐만 아니라 carcinoid tumor⁹⁾나 gastrinoma와 같은 내분비 종양도 발생한다. 근래에 들어 위장의 내분비 종양뿐만 아니라 통상적인 선암에서도 내분비 세포가 관찰된다는 보고들¹⁰⁻¹⁴⁾이 있다. 따라서 저자들은 위 선암에서 출현하는 내분비세포의 빈도를 관찰하고, 이들과 위 선암과의 관계를 살펴보고 더 나아가 위 선암의 조직학적 발생 기원을 검토코저 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1) 연구대상

위 절제술을 시행하여 위 선암으로 확진된 34예를 대상으로 하였고, 각 예중 전체를 대표하는 표본 1종씩을 선택하였다. 가능한 한 암소주변에 정상점막처럼 보이는 부위 (이하 정상부위라 칭함)가 넓은 조직을 선택하였으며, 이러한 부분이 전체 표본면적의 1/4이상인 경우에만 관찰대상에 포함하여 대조군으로 하였다. 각 절편의 평균 크기는 1.5 cm ×

Table 1. Results of investigation of gastric carcinoma

Patient No.	Age	Sex	Location	Gastric Carcinoma		SE		SO		GA	
				Type	Grade	N	CA	N	CA	N	CA
1	54	M	A	D	W	+	0	+	+	+	0
2	63	M	P	I	W	+	0	+	0	0	0
3	57	M	B	I	M	0	0	+	0	0	0
4	32	F	A	I	M		0		0		0
5	48	F	A	D	M	+	0	0	0	0	0
6	32	F	B	I	P	0	0	0	0	0	+
7	68	M	P	I	W	+	0	+	0	0	0
8	63	M	A	D	M	+	0	+	0	+	0
9	46	M	B	D	M	0	0	+	0	0	0
10	78	M	P	M	M	+	0	0	0	+	0
11	46	F	A	D	W	+	+	+	0	0	0
12	51	F	P	I	M	+	0	0	0	0	+
13	55	M	A	D	P	0	0	0	0	0	0
14	57	M	C	I	M	+	0	0	0	0	0
15	50	F	P	D	M	+	0	+	+	0	0
16	60	M	B	I	W	0	0	0	0	0	0
17	53	M	A	D	P		0		0		0
18	58	M	B	D	P	+	0	0	0	0	0
19	58	F	P	D	M	0	+	0	0	0	0
20	60	M	A	D	W	0	0	0	0	0	0
21	54	F	B	M	M	+	0	0	0	0	0
22	57	M	A	D	W	0	0	0	0	0	0
23	55	F	A	D	P		0		0		0
24	37	M	A	D	P		0		0		0
25	65	M	A	D	W		0		0		0
26	56	M	A	I	W	0	0	0	0	0	+
27	54	M	B	I	W	0	0	0	0	0	0
28	44	M	A	I	M	0	+	0	0	0	0
29	54	M	A	D	P	0	0	0	0	0	0
30	59	M	P	I	W	+	+	0	+	0	0
31	68	M	A	I	M	0	0	0	0	0	0
32	50	M	A	M	M	0	0	0	0	0	0
33	62	M	A	D	M	+	0	0	0	0	0
34	59	M	P	I	W	0	0	+	0	+	0

SE : serotonin SO : somatostatin GA : gastrin N : normal CA : carcinoma M : male.
 F : female C : cardia B : body A : antrum P : pylorus I : intestinal type D : diffuse type
 M : mixed type W : well differentiated M : moderately differentiated P : poorly differentiated
 + : 1-4/HPF ++ : 5-14/HPF +++ : ≥ 15 /HPF 0 : negative

2.5cm였다. 암소 주변에서 가끔 관찰되는 비정형증식(atypical hyperplasia) 및 이형성증(dysplasia)의 부위는 관찰대상에서 제외하였다. 이렇게 하여 암소는 모두 34에였고, 대조군인 정상부위는 29에였다.

2) 연구방법

(가) 병리조직학적 검색 : 각 paraffin 포매괴로부터 hematoxylin-eosin 염색표본을 만들어 광학현미경으로 검색하였다. 위선암은 Lauren¹⁵⁾의 분류법에 따라 미만형과 장형, 그리고 양자가 거의 균등히 혼합된 혼합형 및 분류가 불가능한 부정형으로 구분하였다. 미만형은 선구조의 형성이 뚜렷하지 않으면서 산재된 세포들이 조직면(tissue plane)을 따라 미만성으로 침윤하는 경우이며, 장형은 선구조의 형성이 뚜렷하고 선을 구성하는 종양세포가 장 원주세포와 비슷하며, 팽창성 침윤을 보이는 것을 기준으로 하였다. 또한 종양세포의 분화 정도에 따라 분화암, 중등도 분화암 및 미분화암으로 구분하였고, signet-ring cell이 출현하는 경우는 분화암으로 분류하였다.

(나) 면역조직화학적 검색 : Biotin과 avidin사이의 강한 결합력을 이용한 biotin-avidin system (BAS)¹⁶⁾에 의하여 immunoperoxidase 염색법¹⁷⁾으로 serotonin somatostatin 및 gastrin 양성세포를 염색하였다. 각 파라핀 포매괴에서 약 3 μ m 두께의 조직절편을 만들어 xylene과 alcohol을 거쳐 증류수로 함수시켰고

1% periodic acid 수용액으로 15분간 처리하여 조직의 내재성 peroxidase를 억제시켰으며 PBS (phosphate buffered saline, 10mM, PH 7.6)로 수세하였다. 일차 및 이차 항체의 비특이적 결합을 억제시키기 위하여 조직을 정상 산양 혈청에 15분간 작용시킨후 각각 rabbit anti-serotonin (1 : 8000 희석액, Immunonuclear Corp.), rabbit-antihuman somatostatin (1 : 1500 희석액, DAKO)로 16시간 도포하였고, PBS로 수세하였다. 산양의 biotinylated antirabbit Ig G (Vector)를 link antibody로 하여 avidin DH-biotinylated horseradish peroxidase H complex (ABC, Vector)를 작용시킨후 peroxidase의 기질액인 hydrogen peroxidase와 발색제인 DAB (diaminobenzidine-tetrahydrochloride, Sigma)를 가하였다. Hematoxylin 대조 염색후 통상의 방법대로 탈수 과정을 거쳐 canada balsam으로 봉입후 광학 현미경으로 관찰하였다. 염색때마다 일차 항체대신 PBS 만으로 도포시킨 표본을 음성대조군으로, 암소 주변의 정상 부위에 출현하는 내분비 세포를 양성대조군으로 하였다.

성 적

본 연구에서 대상으로한 34에 환자의 연령, 성별, 암소의 위치, 병리조직학적 분류 및 분화도와 serotonin, somatostatin, gastrin 염색상태는 표 1과 같다.

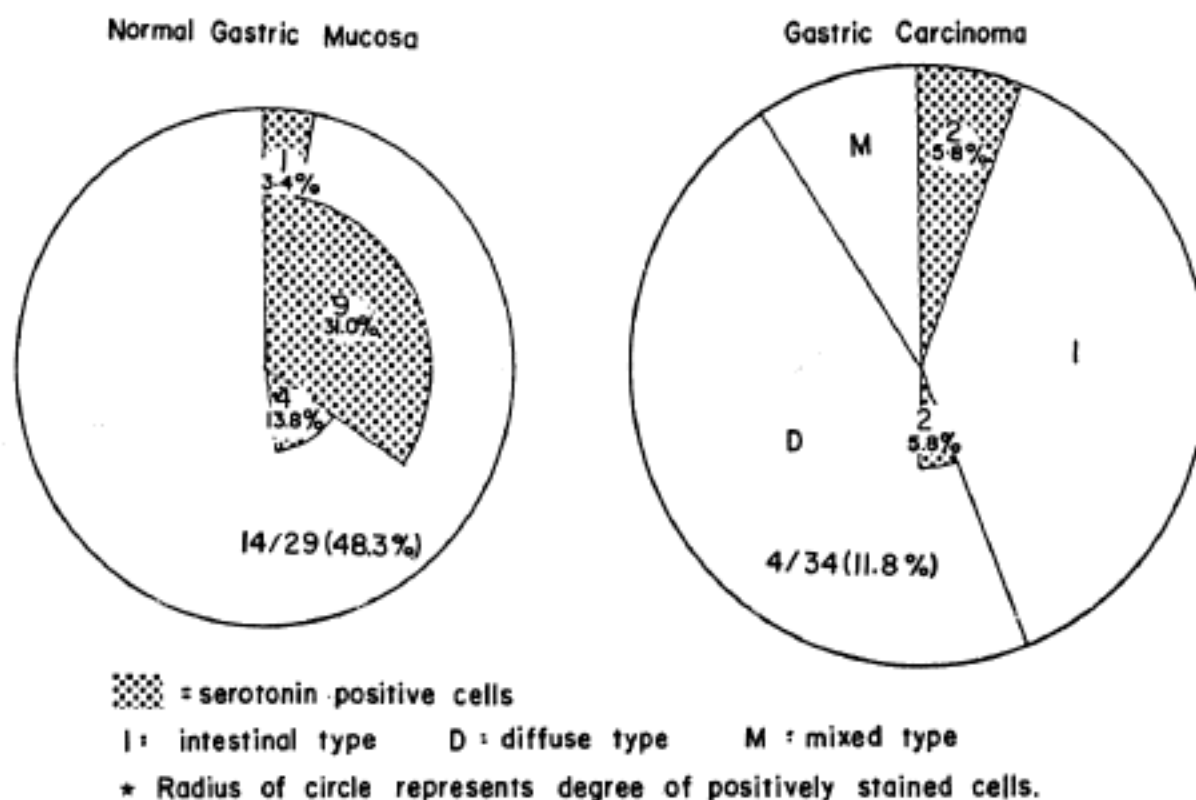


Fig. 1. Distribution of serotonin-positive cells in normal gastric mucosa and carcinoma.

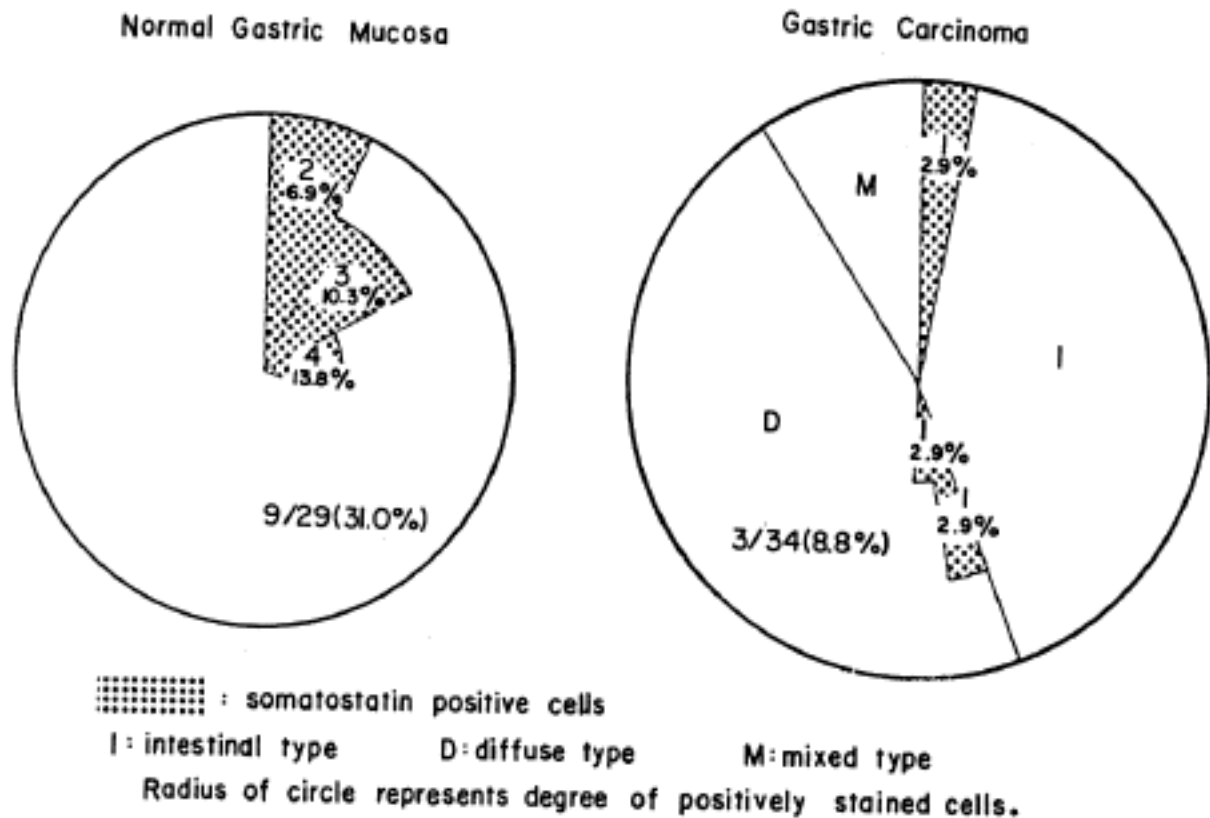


Fig. 2. Distribution of somatostatin-positive cells in normal gastric mucosa and carcinoma.

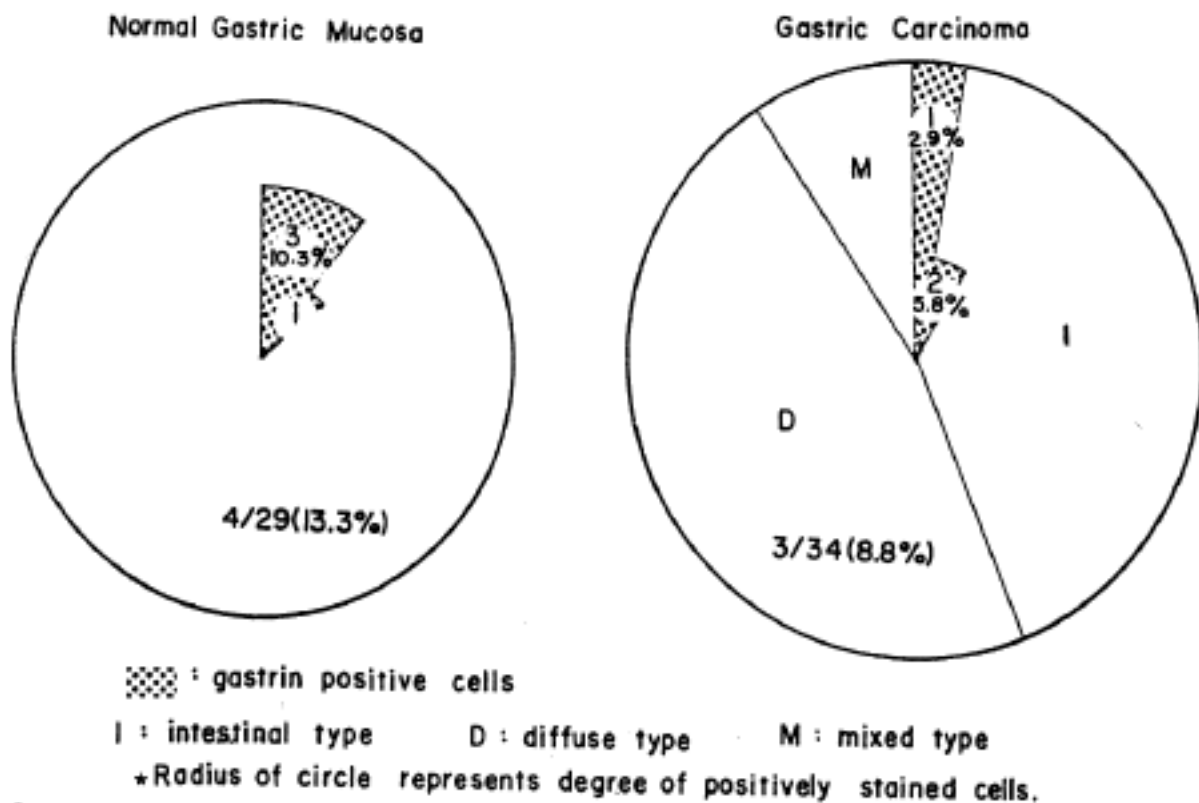


Fig. 3. Distribution of gastrin-positive cells in normal gastric mucosa and carcinoma.

1) 병리조직학적 검색

34예의 위선암중 장형은 15예 (44.1%), 미만형은 16예 (47.1%) 그리고 혼합형은 3예 (8.8%)였고 부정형은 없었다. 장형 15예중 분화암이 8예, 중등도 분화암 6예, 미분화암 1예 였으며, 미만형 16예중 분화암이 4예, 중등도 분화암 6예, 미분화암 1예였다. 혼합형 3예는 모두 중등도 분화암이었다.

2) 면역세포화학적 검색

양성으로 반응하는 내분비세포의 수에 따라 세 등급으로 나누었다. 강확대 (X400)에서 양성세포가 1개 내지 4개 관찰되면 +, 5개 내지 14개 관찰되면 ++, 15개 이상 관찰되면 +++로 표시하였다.

Serotonin에 양성으로 반응하는 세포는 위의 체부 유문강및 유문부의 접막에서 다각형으로 관찰되었으며 세포질은 과립상이었다 (Fig. 5 a, 5 b), 그러

Table 2. Investigation of serotonin (SE), somatostatin (SO) and gastrin (GA)-positive cells according to the type of carcinoma

Type of carcinoma	Occurrence of positive cells
Intestinal type	5/15 (33.3%) SE : 2 SO : 1 GA : 3
Diffuse type	4/16 (25.0%) SE : 2 SO : 2
Mixed type	0/3 (0.0%)
Total	9/34 (26.5%)

Table 3. Investigation of serotonin (SE), somatostatin (SO) and gastrin (GA)-positive cells according to the grade of gastric carcinoma

Grade	Occurrence of positive cells
Well differentiated	4/12 (33.3%) SE : 2 SO : 2 GA : 1
Moderately differentiated	4/15 (26.7%) SE : 2 SO : 2 GA : 1
Poorly differentiated	1/7 (14.3%) GA : 1
Total	9/34 (26.5%)

Table 4. Occurrence of serotonin (SE), somatostatin (SO) and gastrin (GA)-positive cells according to the site

Site	Carcinoma	Normal gastric mucosa
Cardia	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
Boby	3/7 (43.0%) SE : 1 SO : 1 GA : 1	2/7 (28.6%) SE : 2
Antrum	4/18 (22.2%) SE : 2 SO : 1 GA : 1	5/13 (38.5%) SE : 5 SO : 3 GA : 2
Pylorus	4/8 (50.0%) SE : 2 SO : 2 GA : 1	8/8 (100.0%) SE : 6 SO : 4 GA : 2
Total	9/34 (26.5%)	17/29 (58.6%)

나 암소에서는 여러모양의 세포에서 양성반응을 나타냈다(장형 위선암, Fig 6 : 미만형 선암 Fig 7). Somatostatin에 양성반응인 세포는 유문강과 유문부의 점막에서 플라스크 모양으로 관찰되었으며 세포질은 과립상이었다(Fig. 8 a, 8 b). 그러나 암소에서는 다양한 형태의 세포에서 양성반응을 보였다(장형 선암, Fig. 9). Gastrin은 유문강 및 유문부의 점막에서 난원형으로 관찰되었고, 세포질은 과립상이며(Fig. 10a, 10b), 암소에서는 다양한 형태로 관찰되었다(장형 선암 Fig. 11).

위 선암중 1종이상의 내분비 세포가 관찰되는 예는 모두 9예(26.5%)이고, 정상부위에서는 17예(58.6%)에서 관찰되었다. Serotonin에 양성반응을 보인 예는 34예중 4예(11.8%)였으며, 15예의 장형선암중 2예에서, 그리고 16예의 미만형 선암중 2예에서 나타났다. 29예의 정상부위중 14예(48.3%)에서 양성이었다(Fig. 1). Somatostatin은 암소중 3예(8.8%)에서 출현하였으며, 그중 1예는 장형 선암에서 그리고 2예는 미만형 선암에서 관찰되었다. 정상부위에서는 9예(31.0%)에서 양성으로 출현하였다(Fig. 2). Gastrin은 암소중 3예(8.8%)에서 양성으로 반응하였고, 이들은 모두 장형선암이었다. 그리고 4예의 정상부위(13.8%)에서 양성반응을 보였다(Fig. 3).

암소중 2종이상의 내분비 세포가 동시에 나타나는 경우는 1예(3%)로서 serotonin과 somatostatin에 모두 광범위한 양성반응(卣)을 보였다. 정상부위중 2종 이상의 내분비 세포가 동시에 관찰되는 경우는 8예(27.6%)였다.

병리조직학적 분류에 따른 내분비 세포의 분포는 표 2와 같다. 암종의 분화정도 및 원발부에 따른 분포는 표 3 및 표 4와 같다.

고 찰

조직내에서 APUD system에 속하는 소화관의 내분비세포를 추구하는 방법은 몇가지 알려져 있다. 첫째 조직화학적으로 formaldehyde로 형광을 유발시켜 관찰하는 법¹⁹⁾ 은친화성세포(argentaffin cell)를 관찰하기 위한 Masson-Fontana법^{18, 20)}, Masson-Hamperl법²¹⁾ alkaline diazo법²²⁾ 및 은호성 세포(argyrophilic cell)에 대한 Bodian silver protargol법²³⁾ 이나 Grimelius²⁴⁾ 의 silver nitrate법 및 Hellerstrom²⁵⁾ 의 alcohol silver nitrate법등이 있다. 둘

세 면역광학법²⁶⁾으로서, 이는 신선한 동결 조직 절편을 사용해야 하고 암시야에서 관찰하여 주위조직이나 세포의 형태학적 관찰이 어렵다는 단점이 있다. 셋째로는 근래에 개발된 면역효소법(immuno-peroxidase method)로서 Sternberger²⁷⁾이 PAP를 제조한 이후부터 광범위하게 이용되고 있으며, 최근에는 예민도가 더 높은 BAS¹⁶⁾에 의한 면역효소법이 널리 쓰이고 있다. 이 방법은 면역형광법과는 달리 paraffin 절편에서도 적용할 수 있고, 대조염색을 통하여 통상의 hematoxylin-eosin 염색소견과 비교할 수 있으며, 장기간 보존이 가능하다는 장점이 있다. 넷째로는 전자현미경을 이용한 관찰법이다.

소화관의 내분비세포²⁷⁾중 serotonin은 장크롬친화성세포에 분포²⁸⁾하여 소화관내에서 위산 분비를 억제시키며²⁹⁾, somatostatin^{30, 31)}은 유문강과 위저부 및 십이지장과 공장에서 D세포(D cell)에 분포하며 다른 neuropeptide의 분비를 억제시키고, gastrin은 유문강과 십이지장의 G세포(G cell)에 분포하여 위산 분비를 촉진시키고 장의 연동운동을 항진시킨다³²⁾.

본 실험에서는 위 선암 34예중 9예(26.5%)에서 1종 이상의 내분비세포가 관찰되었다. 이는 Lei¹⁰⁾이 면역조직화학적 방법으로 15예의 위 선암중 9예(60%)에서, Kubo¹¹⁾이 Masson-Fontana법을 이용하여 382예의 위 선암중 12예(31.%)에서, Tahara¹²⁾이 Masson-Fontana법, Bodian법 및 Grimelius법을 이용하여 159예중 11예(6.9%)에서, Honma¹³⁾이 120예중 2예(1.7%)에서, Azzopardi¹⁴⁾이 100예중 8예(8%)에서 내분비세포 및 은친화성세포를 증명한 것과는 상당한 빈도차이가 있다. 이러한 차이는 내분비 세포를 증명하는 염색 방법의 차이 및 검색대상이 된 조직절편의 크기와 수효의 차이때문으로 생각된다.

Serotonin, somatostatin 및 gastrin에 양성으로 반응하는 세포는 34예의 위 선암중 각각 4예, 3예, 3예씩이 관찰되어, 위 선암에 있어서의 이들 각각 내분비세포의 출현빈도에 유의한 차이가 없었다. 이는 Lauren¹⁵⁾이나 Kubo¹¹⁾이 미만형 선암에서 은친화성세포가 더 많이 출현한다고 주장한 바와는 일치되지 않은 소견이다. 또 장형 위 선암은 metaplastic dysplasia에서 발생하며 위점막의 장화생증 대장형 장화생(colonic type intestinal metaplasia)이 위 선암의 발생과 관련이 있고³⁴⁾, 대장형 장화생때는 위의 내분비세포 수가 감소한다³⁵⁾는 주장과도 부합되

지 않는다. 그러나 일부의 장형선암은 장화생을 거치지 않고도 발생할 수 있으므로^{36, 37)} 본 연구 결과도 이런 관점에서 이해될 수 있을 것으로 생각된다.

분화암 12예중 4예(33.3%)에서, 중등도 분화암 15예중 4예(26.7%)에서, 미분화암 7예중 1예(14.3%)에서 내분비세포가 관찰되어 분화정도가 좋을수록 내분비세포가 빈번하게 출현하는 경향이 있었다. 이는 Watanabe³⁸⁾의 위 선암중에서 종양세포의 이형성도(atypism)가 많을수록 은친화성 세포의 출현빈도가 감소한다는 주장과 부합된다. 그러나 Watanabe³⁸⁾는 양성 종양에서와는 달리 위 선암에서는 은친화성세포가 관찰되지 않는다고 주장하였으며, 이는 본 연구 및 다른 연구자들¹⁰⁻¹⁴⁾의 성적에서 제시된 바와 같이 위 선암에서 내분비세포가 관찰되었다는 보고와는 상이한 견해였다. 또 Tahara¹²⁾은 조직화학적 방법을 이용한 위 선암의 은친화성세포 및 은호성세포의 관찰에서 papillary-tubular type의 위 선암 54예중 6예에서, signet-ring cell-type 선암 54예중 4예에서, 그리고 미분화암 51예중 5예에서 은친화성 세포나 은호성세포가 관찰됨을 근거로 분화정도와 내분비세포의 출현빈도와는 상관관계가 없음을 보고하여 본 연구와는 상반된 결과를 보였다. 이러한 결과의 차이는 염색방법, 종양세포들의 분화정도를 분류하는 기준의 차이, 또는 암종에 대한 조직학적 관찰범위의 차이등이 관여될 수 있다고 전제할 때, 추후 더 많은 예에서 그리고 보다 광범위한 조직학적 검색을 시행하여 추구할 과제라고 생각한다.

원발병소에 따른 내분비세포의 분포 차이는 없었으며, 이는 다른 연구자들¹⁰⁻¹⁴⁾의 보고와도 일치된다.

관찰 대상중 장형 분화암 1예(case 30)에서는 serotonin과 somatostatin에 광범위한 양성반응이(卍) 관찰되었다. 이는 Soga³⁹⁾, Kubo¹¹⁾과 Tahara¹²⁾이 'argentaffin cell adenocarcinoma of stomach' 또는 'diffuse argentaffinoma'로 주장한 예들과 비슷하였다.

마지막으로 본 연구에서 관찰되었던 위 선암 세포중의 내분비세포가 악성세포인가, 아니면 양성세포인가 하는 점이 문제가 된다. Azzopardi¹⁴⁾은 위 선암 조직에서 은친화성 세포들이 광범위하게 분포하고, 또 이들이 신경섬유 주변에서도 관찰되는 점을 들어 이를 암세포의 일부라고 추론하였고, Ev-

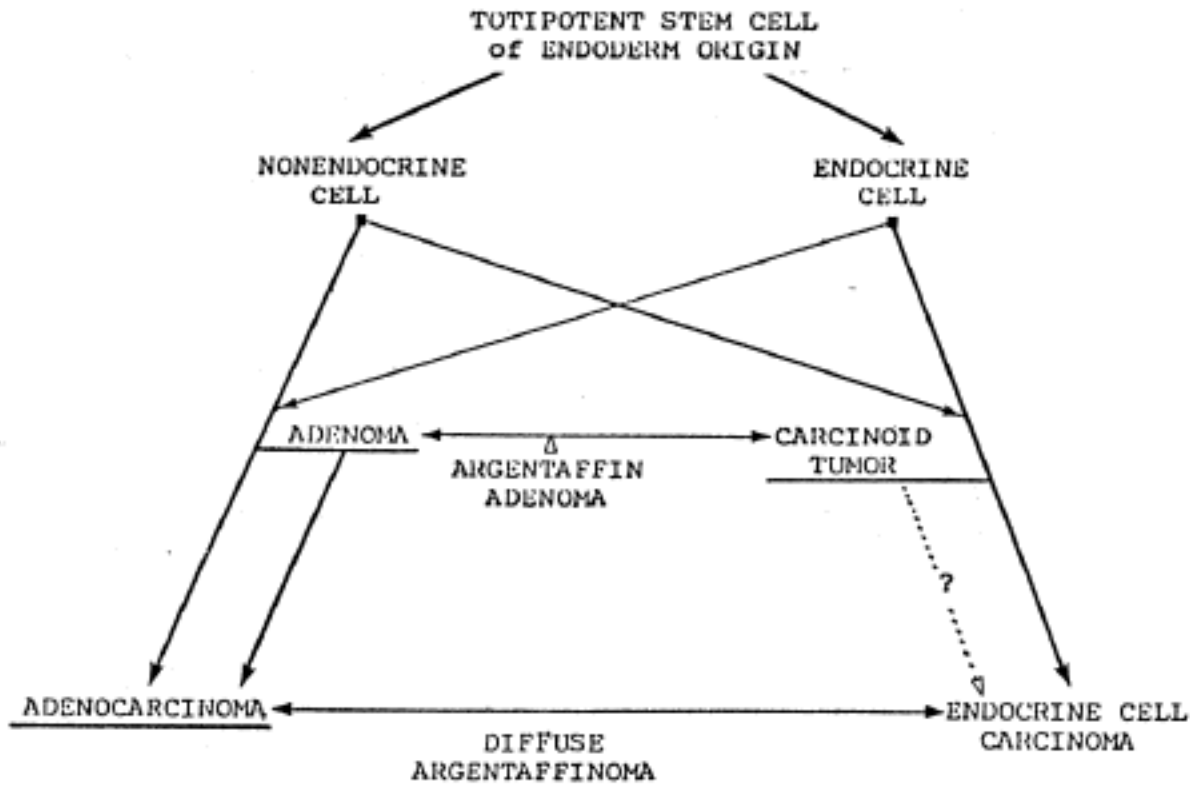


Fig. 4. Possible relationship between adenocarcinoma and endocrine cell tumor of the stomach.

ans⁴¹는 접막에 국한된 암종에서도 은친화성세포가 관찰됨을 보고 이들이 암세포의 일부라고 추론하였다. 또 Tahara 등¹²은 내분비세포가 위선암에서 Paneth cell, 벽세포 및 주세포 등 내배엽에서 기원한 세포들과 섞여서 나타나고 신경분비과립과 점액질이 함께 관찰되는 morphologic hybrid cell이 관찰됨을 근거로 이들이 암세포의 일부라고 추론하였다. 본 연구에서 선암세포와 함께 내분비세포들이 소수 관찰되었다. 이와같이 내분비세포들과 점액분비세포들이 독립적으로 나타남은 암세포가 monoclonal cell에서 발생한다는 clonal theory^{41, 42}에 비추어볼 때 위선암은 내배엽의 totipotent stem cell에서 기원한다고 생각된다. 본 연구에서는 내분비세포의 출현빈도가 대조군에 비하여 훨씬 낮았다. 이는 위선암세포가 내배엽의 totipotent stem cell에서 발생하여 대부분이 non-endocrine cell로 분화하고 일부의 위선암에서만 대부분의 non-endocrine cell 과 소수의 내분비 세포로 분화함을 보이는 소견이다. 그리고 serotonin과 somatostatin에 광범위한 양성 반응을 보인 경우는 내배엽의 totipotent stem cell이 통상적인 위 선암에서 보다 내분비 세포로의 분화가 더 잘되었던 경우로 생각된다. 만약 대부분의 내배엽의 totipotent stem cell이 내분비세포쪽으로 분화한다면 carcinoid tumor나 내분비세포암의 양상으로 출현할 것이고, 이들 증양에서도 어느 정도의 non-endocrine cell은 관찰될 수 있을 것이다. Wat-

anabe³⁸는 108예의 위선종을 검색하여 그중 46예(42.6%)에서 은친화성세포가 있음을 보였다. 그리고 그중 1예에서는 은친화성세포가 광범위하게 분포되어 이를 'argentaffin adenoma'로 명명하였다. 이러한 소견 역시 앞서 서술한 내용과 부합되는 내용이다. 따라서 위선암이나 내분비세포암은 동일세포에서 발생하여 각기 다른 방향으로 분화한 경우이며, 이 두 암종의 중간형으로 'diffuse argentaffinoma'가 있고 마찬가지로 위선종과 carcinoid tumor 역시 동일세포에서 분화하여 이들 사이에 중간형으로 'argentaffin adenoma'가 있다. 이는 소화관의 선암과 carcinoid tumor 사이에 형태학적 연속성(morphologic continuum)이 있다는 Bete 등⁴³의 주장과 일맥상통한다. 이를 도표화하면 그림 4와 같다.

결 론

위 선암에서 출현하는 내분비세포의 빈도 및 이들과 위선암과의 관계를 살피고 더 나아가 위선암의 조직발생에 관하여 알아보려고 위 선암 환자의 조직 34예를 병리학적으로 관찰하였으며, 면역조직화학적으로 위 선암 및 선암주변의 정상부위에서 관찰되는 serotonin, somatostatin 및 gastrin 양성세포의 분포를 조사하여 다음의 결론을 얻었다.

- 1) 34예의 위선암중 내분비세포는 9예(26.5%)

에서 관찰되었으며, 이는 선암 주변의 정상부 27예 중 17예(58.6%)에서 관찰된 것에 비하여 훨씬 낮은 빈도였다.

2) Serotonin에 양성반응을 나타낸 세포는 15예의 장형선암중 2예에서 16예의 미만형 선암중 2예에서 관찰되었다. Serotonin에 양성인 세포는 장형 선암중 1예에서, 미만형 선암중 2예에서 관찰되었다. Gastrin에 양성반응을 보인 세포는 장형선암의 1예에서 관찰되었고, 미만형 선암에서는 없었다.

3) 위선암의 분화정도가 좋을수록 내분비세포가 자주 출현하는 경향이였으며, 암종의 위치에 따른 내분비세포의 출현 빈도, 차이는 없었다.

이상의 소견으로 보아 위선암은 내배엽의 totipotent stem cell에서 기원하며, 이들의 대부분이 non-endocrine cell로 분화하고 일부의 세포만이 내분비세포로 분화함을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Pearse AGE: *Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. Vet Rec 79:587, 1966*
- 2) Pearse AGE: *Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. Proc R Soc Lond (Biol) 170:1, 1968*
- 3) Andrew A: *Further evidence that enterochromaffin cells are not derived from neural crest. J Embryol Exp Morphol 31:589, 1974*
- 4) Pearse AGE, Polak JM: *The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept. Gut hormones, edited by Bloom SR, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978*
- 5) Pictet RL, Rall LB, Phelps P, Rutter WJ: *The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. Science 191:191, 1976*
- 6) Cheng H, Leblond CP: *Origin, differentiation, and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am J Anat 141:537, 1974*
- 7) Matsuyama M, Suzuki H: *Differentiation of immature mucous cells into parietal, argyrophil and chief cells in stomach grafts. Science 169:385, 1970*
- 8) Sidhu GS: *The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. Am J Pathol 96:5, 1979*
- 9) Lubarsch O: *Über den primären Krebs des Ileum nebst bemerkungen über das gleich-zeitige Vorkommen des Krebs und Tuberculose. Virchows Arch Abt 111:281, 1888*
- 10) Lei DN, Elias JM: *The detection of serotonin and gastrin in gastric carcinoma. Am J Clin Pathol 80:436-440, 1983*
- 11) Kubo T, Watanabe H: *Neoplastic argentaffin cells in gastric and intestinal carcinomas. Cancer 27:447-454, 1971*
- 12) Tahara E, Haizuka S, Kodama T, Yamada A: *The relationship of gastrointestinal endocrine cells to gastric epithelial changes with special reference to gastric cancer. Acta Pathol Jpn 25:161-177, 1975*
- 13) Honma Y, Ninomiya H, Maeda S: *Case report of the primary gastric cancer with the argentaffin cells. Gann 18:632, 1957*
- 14) Azzopardi JG, Pollock DJ: *Argentaffin and argyrophil cells in gastric carcinoma. J Pathol Bacteriol 86:443-451, 1963*
- 15) Lauren P: *The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 64:31-49, 1965*
- 16) Hsu SM, Raine L, Fanger H: *The uses of a avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J Histochem Cytochem 29:577, 1981*
- 17) Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, Meyer HG: *The unlabeled antibody-enzyme method of immunocytochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. J Histochem Cytochem 18:315, 1970*
- 18) Eranko O: *Distribution of adrenalin and noradrenalin in the adrenal medulla. Nature 175:88, 1955*
- 19) Masson P: *La glande endocrine de l'intestine chez l'homme. Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des Sciences. 158:59, 1914*
- 20) Fontana A: *Verfahren zur intensiven und raschen Fär-*

- bung des Treponema pallidum und anderer Spirochäten. Dermatologische Wochenschrift 55:1003, 1912*
- 21) Singh I: A modification of the Masson-Hamperl method for staining of argentaffin cells. *Anatomischer Anzeiger Bd 115:81, 1964*
- 22) Gomori G: *Microscopic histochemistry. Chicago. Chicago University Press.*
- 23) Luna LG: *Am J Med Tech 30:355, 1964 (AFIP modification)*
- 24) Grimelius L: A silver nitrate stain for α_2 cells in human pancreatic islets. *Acta Societatis Medicorum Upsaliensis 73:243, 1968*
- 25) Hellerstrom G, Hellman B: Some aspects of silver impregnation of the islets of Langerhans in the rat. *Acta Endocrinol 35:518, 1960*
- 26) Syren E, Raeste AM: Identification of blood monocytes by demonstration of lysozyme and peroxidase activity. *Acta Haemat 45:29, 1971*
- 27) Lechago J: *Endocrine pathology general and surgical. 2nd edition. Baltimore/London, Williams Wilkins, 1982 p. 513*
- 28) Erspamer V, Asero B: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature 169:800, 1952*
- 29) Gershon MD: Serotonin and the motility of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology 54:433, 1968*
- 30) Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science 179:77 1973*
- 31) Arimura A, Sato H, Dupont A, Nishi N, Schally AV: Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science 189:1007, 1975*
- 32) Walsh JH, Grossman MI: Gastrin. *N Engl J Med 292:1324, 1377, 1975*
- 33) Grundmann E, Schlake W: Histology of possible precancerous stages in the stomach, in *Gastric cancer. edited by Herfarth CH Berlin, Springer-Verlag, 1972, p72*
- 34) Teglbjaerg PS, Nielsen HO: Small intestinal type and colonic type intestinal metaplasia of the human stomach and their relationship to the histogenetic types of gastric adenocarcinoma. *Acta Path Microbiol Scand Sect A 86:351, 1978*
- 35) Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K, Yanaihara N: A novel subtyping of intestinal metaplasia of the stomach, with special reference to the histochemical characterization of endocrine cells. *Virchows Arch (Pathol Anat) 401:73*
- 36) Stemmerman GN: Comparative study of histochemical patterns in nonneoplastic and neoplastic gastric epithelium. A study of Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst 39:375, 1967*
- 37) Kobori O, Dota K: Mucous substance and enzyme histochemistry of non-neoplastic and neoplastic gastric epithelium in man. *Acta Pathol Jap 24:199, 1974*
- 38) Watanabe H: Argentaffin cells in adenoma of the stomach. *Cancer 30:1267, 1972*
- 39) Soga J, Tazawa K, Aizawa O, Wada K, Kubo T: Argentaffin cell adenocarcinoma of the stomach: An atypical carcinoid? *Cancer 28:999-1003, 1971*
- 40) Evans RW: *Histological appearance of tumors. 2nd edition. London, Butterworths, 1963, p 254*
- 41) Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science 194:23, 1976*
- 42) Fialkow PJ: Clonal origin of human tumors. *Biochem Biophys Acta 458:283, 1976*
- 43) Bates HR Jr, Belter LF: Composite carcinoid tumor (argentaffinoma-adenocarcinoma) of the colon: report of 2 cases. *Dis Colon Rectum 10:467, 1967*

= Abstracts =

Immunohistochemical Studies on the Serotonin, Somatostatin and Gastrin-Positive Cells in the Gastric Adenocarcinoma

Chan Choi, M.D. and Joo Yong Yoo, M.D.

Department of Pathology, Chonnam University Medical School

In order to study the histogenesis of gastric carcinoma, and to find the relationship between the gastric carcinoma and endocrine tumor of digestive tract, we performed immunoperoxidase staining for serotonin, somatostatin and gastrin respectively in the 34 cases of surgically resected gastric carcinoma. The results were as follows;

1) Endocrine cells were found in 26.5% (9/34) of the gastric adenocarcinoma, but in 58.6% (17/29) in

the normal gastric mucosa near the cancer area. The occurrence of endocrine cells was less frequent in cancer than in the normal gastric mucosa.

2) Among the 15 cases of intestinal type adenocarcinoma, serotonin-positive cells were found in 2 cases, somatostatin-positive cells in 1 case and gastrin-positive cells in 1 case. Among 16 case of diffuse type adenocarcinoma, gastrin-positive cells were found in 2 cases, and somatostatin-positive cells were found in 2 cases.

3) We concluded that, the endocrine cells are more frequently observed in the well differentiated gastric carcinoma than poorly differentiated carcinoma tissue.

In summary, gastric carcinomas are supposed to arise from the totipotent stem cells of endoderm origin, and they have multidirectional property of differentiation into both endocrine and nonendocrine cells. Most of them differentiate into nonendocrine cells and only a few of them differentiate into endocrine cells.

Legends for Figures

- Fig. 5a.** Normal pyloric mucosa. Polygonal shaped individual cells with granular cytoplasm (enterochromaffin cells) are positively stained (arrow head). (Serotonin-Immunoperoxidase, $\times 240$)
- Fig. 5b.** Same as Fig. 5a. ($\times 1,200$)
- Fig. 6.** Well differentiated adenocarcinoma of intestinal type. Many tumor cells are positively stained (arrow head). (Serotonin-Immunoperoxidase, $\times 150$)
- Fig. 7.** Moderately differentiated adenocarcinoma of diffuse type. A few tumor cells are positively stained (arrow head). (Serotonin-Immunoperoxidase, $\times 150$)
- Fig. 8a.** Normal pyloric mucosa. Spindle-shaped individual cells with granular cytoplasm (D cell) are positively stained. (Somatostatin-Immunoperoxidase, $\times 240$)
- Fig. 8b.** Same as Fig. 8a. ($\times 1,200$)
- Fig. 9.** Moderately differentiated adenocarcinoma of diffuse type. Some cells are positively stained (arrow head). (Somatostatin-Immunoperoxidase, $\times 240$)
- Fig. 10a.** Oval shaped individual cells with granular cytoplasm (G cell) are positively stained (arrow head). (Gastrin-Immunoperoxidase, $\times 240$)
- Fig. 10b.** Same as Fig. 10a. ($\times 1,200$)
- Fig. 11.** Well differentiated gastric carcinoma of intestinal type. A few positively stained cells (arrow head) are noted. (Gastrin-Immunoperoxidase, $\times 240$)

