

# 염증성 섬유양 용종 9예의 임상병리학적 및 면역조직화학적 검색

연세 대학교 의과대학 병리학 교실

조 남 훈 · 정 현 주 · 김 호 근

## 서 론

염증성 섬유양 용종 (inflammatory fibroid polyp) 은 소화관의 점막하에서 국소적으로 발생하는 증식성 질환으로서 현재까지 수많은 임상적 및 병리학적 특성에 관한 보고가 발표되어왔다. 본 질환은 여러 명칭으로 보고되어 왔으며 1920년 Konjetzny가<sup>1)</sup> 용종성 섬유종으로 1예를 보고한 이래 Vanek 등이<sup>2)</sup> 6예의 위장에 생긴 양성 용종등을 호산구 침윤성 점막하 육아종 (submucosal granuloma with eosinophilic infiltration) 으로 명명하였다. 이 후 여러 다른 명칭이 혼용되다가 1953년 Helwig과 Ranier가<sup>3)</sup> 10예의 위장에 발생한 용종을 발표하면서 염증성 섬유양 용종 (inflammatory fibroid polyp) 으로 명명하였고 이 명칭이 현재까지 본 질환의 병리학적 용어로 통용되고 있다<sup>4-28)</sup>. 염증성 섬유양 용종의 병인과 기원세포에 관하여는 여러 가설이 있으나 아직도 정설은 없다. 조직학적으로 본 질환은 섬유조직, 혈관과 함께 호산구를 포함한 다수의 염증세포들로 구성되어 있으나 질환마다 이들의 구성과 배열에 다소 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 본 질환의 부위별 차이에 따른 연구나 진행과정 및 구성세포의 함유물질등에 관한 연구는 아직은 실시되지 않았거나 초기단계이며 이에 따른 병인 및 조직기원에 관한 결론은 맺어지지 않았다. 이에 저자들은 9예의 염증성 섬유양 용종의 임상 및 병리학적 소견을 분석하여, 이들의 부위에 따른 특징과 아울러 가능한 조직기원 세포 및 진행양상을 살펴보고자 한다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 연구재료

연구 재료로는 1983년 1월부터 1988년 9월까지 약 5

년 9개월간 연세대학교 의과대학 병리학 교실과 영동세브란스 병원 그리고 원주 의과대학 병리학교실에 의뢰된 조직표본중 염증성 섬유양 용종으로 진단된 9예를 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

1) 임상소견 검토 : 각종례의 연령, 성별, 병소 부위, 병소 크기, 주 증상과 기간 및 혈청내 호산구의 수치등을 검토하였다.

2) 조직학적 검색 및 분류 : 염증성 섬유양 용종으로 진단된 9예에 대해선 병리조직학적 검색을 위하여 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 block을 이용하였으며 5 $\mu$ m 두께의 연속 절편을 만들어 일반적인 조직소견을 보기위한 hematoxylin-eosin 염색과 필요한 경우 보조수단으로 trichrome, reticulin 염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰함으로써 세포 밀집도, 병소의 침윤정도, 임파결절 또는 배아중심의 형성유무, 섬유화, 부종 그리고 세포의 이형성과 세포분열등에 관하여 조직학적으로 검색하였다.

3) 면역 세포화학적 검사 : 염증성 섬유양 용종내 간질세포의 기원에 대해 알아보하고자 Histogen Kit (Biogenex 회사 제품) 를 이용하여 간배엽성세포의 표적인 vimentin, 신경세포의 표식자인 neuron specific enolase (NSE) 및 S-100 protein, 혈관 내피세포의 표적인 Ulex Europeus, 조직구의 세포표적인 alpha-1-antichymotrypsin 및 lysozyme 그리고 근육 세포의 표적인 desmin에 대해 염색을 시행하였다.

## 연구 결과

### 1. 임상적 소견 (Table 1 참조)

증례 1 : 27세 여자환자로 1년간의 간헐적인 상복부

Table 1. Clinical features of 9 cases of inflammatory fibroid polyp

Case No.	Age	Sex	Site	Location	Size (cm)	C.C	D.	Eosino philia	Accompanied lesion	Necrosis
1	27	F	stomach	Antrum GC	1.5	epigastric pain	1Yr	1%	—	—
2	29	F	stouach	Antrum GC	1.0	epigastric pain	1Yr	1%	—	—
3	46	M	stomach	Antrum GC	2.5	epigastric pain	2Yr	1%	—	—
4	60	F	stomach	Antrum GC	0.7	epigastric pain	2M	1%	EGC (I+IIb,IIc)	—
5	50	M	ileum	AM	2.5	abdominal pain weight loss	2M	33%	eosinophilic abscess, liver, diverticulosis, ascending colon.	—
6	54	F	ileum	AM	2.5	vomiting, diarrhea, abdominal pain	5day	2%	intususception	—
7	61	F	ileum	AM	6.0	abdominal pain indigestion	1M	1%	intususception	+
8	46	F	IC valve	AM	10.0	epigastric pain diarrhea	1Yr	2%	—	+
9	46	F	Cecum	AM	10.8	abdominal discomfort abdominal pain	2M	4%	—	+

C.C : Chief Complaint, D : Duration, A M : Antimesenteric border, GC : Greater curvature, IC : Ileo-cecal  
EGC : Early gastric carcinoma Yr : Year M : Month + : Present — : absent



Fig. 1. A polypoid submucosal mass shows erosion of overlying mucosa (중례 3).

통증을 주소로 입원하였다. 위의 유문동에 1.5×1cm의 작은 용종이 있었고 단면상 출혈이나 괴사는 없었다. 부

분 위절제술을 시행하였고 수술전 시행한 호산구는 1%로 정상범위였다.

**증례 2 :** 29세 여자환자로 1년간의 간헐적 상복부통증을 주소로 입원하였다. 위의 유문동에 1×0.5 cm의 작은 용종이 있었고 단면상 출혈이나 괴사는 없었다. 용종 제거술을 시행하기 전 시행한 혈중 호산구는 1%로 정상범위였다.

**증례 3 :** 46세 남자환자가 2년간의 상복부통증을 주소로 내원하였다. 혈중 호산구는 1%였다. 위내시경상 유문동에 용종이 관찰되어 부분 위절제술을 시행받았다. 유문동의 대만부에 2.5×2×1 cm의 용종이 관찰되었는데 종괴의 점막은 케양으로 탈락되었으며 출혈이나 괴사는 없었다(Fig. 1).

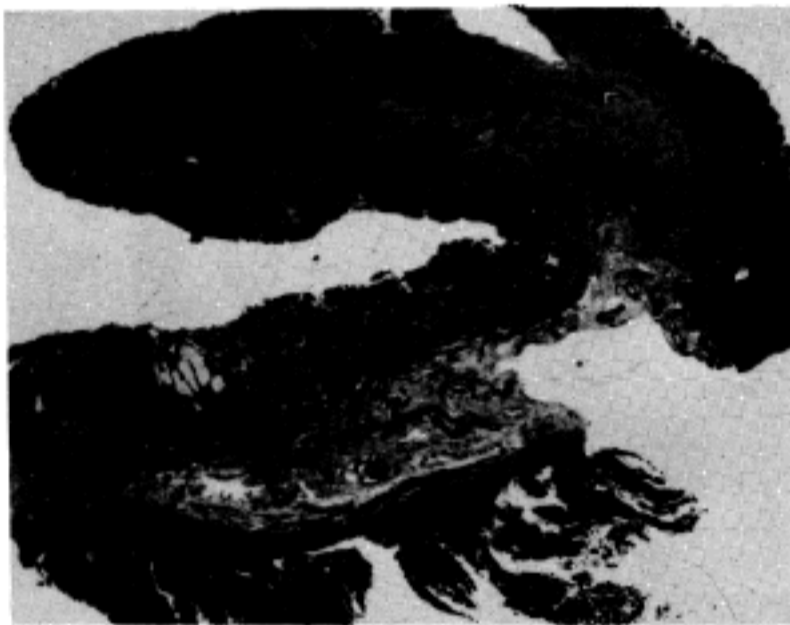


Fig. 2. A small polypoid mass is adjacent to the intramucosal carcinoma and confined to the submucosa (H-E, x 4) (증례 4).

**증례 4 :** 60세 여자환자로 2달간의 상복부통증을 주소로 내원하였고 위내시경상 위암 의심하에 부분위장절제술을 시행받았다. 유문부에서 원위체간부에 이르는 곳에 조기위암 I+IIc, IIb형이 서로 연결없이 존재하였다. 체간의 원위부에 대만부를 따라 0.7×0.3 cm의 작은 용종이 돌출된 종양의 변연부에 있었다(Fig. 2).

**증례 5 :** 50세 남자환자로 2달간의 복통과 체중감소로 내원하였다. 복부 X-선 검사에서 상행결장부위에 다수의 계실이 있고 회장의 말단부에도 작은 용종이 관찰되었다. 혈중호산구는 전체 백혈구 7400/mm<sup>3</sup>중 33%로 현저히 증가되었다. 절제된 회장의 내강의 장간막 반대측에 2.5×1.5 cm의 용종이 관찰되었다. 종괴의 점막은 평활하였고 단면은 균일한 황백색, 점액성, 고형성의 종괴가 점막하층에 관찰되었으며, 근층이 용종내로 당겨져 올라가서 경을 형성하였고 단면에 출혈 또는 괴사는 관찰되지않았다(Fig. 3).

**증례 6 :** 54세 여자가 5일간의 복통, 구토 및 설사를 주소로 내원하여 우측 부분적 장절제술을 시행받았다. 장중첩증은 회장-회장유형으로 감입부에 2.5×1.5 cm의 용종이 관찰되었다. 이 종괴는 장간막 반대측에 위치하였으며 점막은 케양 변화를 일으키고 표면은 염증성 삼출액 및 응고혈액으로 덮여있었다. 단면은 증례5와 대체적으로 동일한 소견이었다. 혈중 호산구는 2%로 정상범위였다.

**증례 7 :** 61세 여자환자가 1달간의 복통과 소화불량을



Fig. 3. Cut section of the mass shows white, myxoid and uniform appearance without hemorrhage or necrosis in the center (증례 5).

주소로 내원하였다. 대장 바륨조영 촬영상 상행결장에 장 중첩으로 인한 폐색이 있었다. 수술 소견상 회맹성 장 중첩증이 있었고 회장에 6×5×4 cm의 둥근 모양의 종괴가 있었고 경이 관찰되었다. 종괴는 회맹판으로부터 2 cm 근위부에 위치한 단단한 고형성 종괴였고 장간막의 반대측에 위치하였다. 종괴의 상부점막은 탈락되었고 단면상 출혈과 괴사는 없었다(Fig. 4). 혈중 호산구는 1%로 정상범위였다.

**증례 8 :** 46세 여자환자가 1년간의 상복부 통증과 설사를 주소로 내원하였다. 혈중 호산구는 2%였다. 우측

부분적 장 절제술을 시행한 결과 회맹판부위에 10×8×6 cm 크기의 돌출된 다결절성 용종이 장간막의 반대측에 존재하였으며 종괴상부의 점막표면의 궤양과 함께 다발성의 출혈성 괴사가 종괴내에서 관찰되었다.

**증례 9 :** 46세 여자환자가 2달간의 상복부 통증과 복부종괴를 주소로 내원하였다. 혈중 호산구는 4%였다. 우측부분 장 절제술을 시행하였으며 회맹판에서 4 cm 원위부에 위치한 맹장부에 10.8×9×5.4 cm의 종괴가 장간막의 반대측에 관찰되었다. 종괴 상부의 점막에는 심한 궤양이 관찰되었으며 절단면상 종괴내에는 부분괴사와

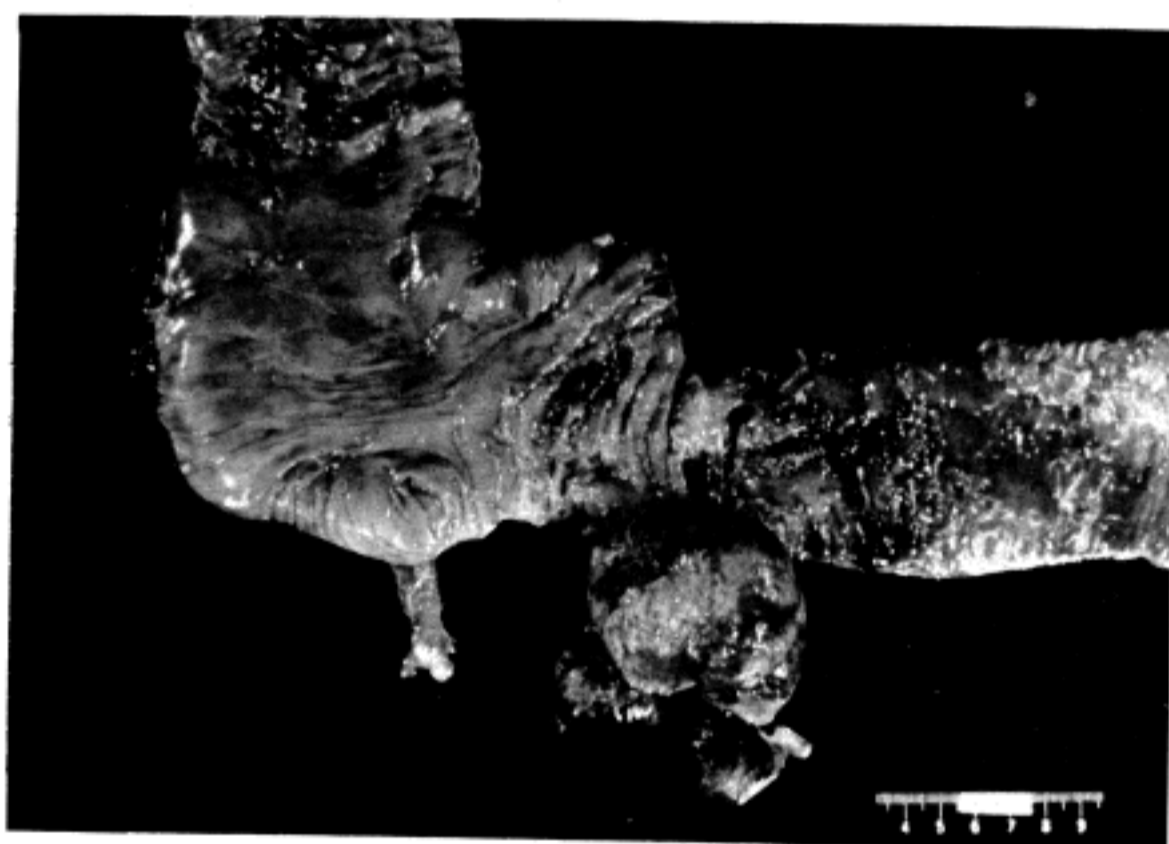


Fig. 4. The protruding mass in the terminal ileum resulting in ileocecal intussusception is noted. The mass is covered by the necrotic fibrinous exudates (증례 7).

Table 2. Histopathological findings of inflammatory fibroid polyps

Case No.	Cellularity	Large B.V	Extension	Lymphoid follicle	G.C.	Eosinophil	Fibrosis	Pleomorphism	Edema	Tactoid
1	++	+	SM	+	-	+++	++	-	+	+
2	++	-	SM	+	+	+++	++	-	-	-
3	+++	+	SM	+	-	+++	+	-	-	-
4	+	-	SM	+	-	+	-	-	+	+
5	++	-	SM	+	-	-	+	-	-	-
6	++	+	SM	+	-	-	+	-	-	-
7	+	-	SM	+	+	+	-	-	-	-
8	+++	+	SS	-	-	+++	+++	+	+	-
9	++	+	SS	+	-	+	++	-	+	-

B.V : Blood vessel, G.C : Germinal center, SM : Submucosa, SS : Subserosa, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : marked

출혈이 보였다.

2. 광학 현미경 소견 (Table 2 참조)

전 예에서 종괴는 부위에 따라 다양한 세포밀집도를

보이고 상당히 많은 혈관들이 중등도의 결체조직 섬유질 및 점액성분내 특정한 배열없이 증식하는 소견이었다 (Fig. 5). 간질내 구성세포중 주종을 이루는 세포의 형태는 방추상 또는 성상형태를 취하며 핵은 난원형이거나

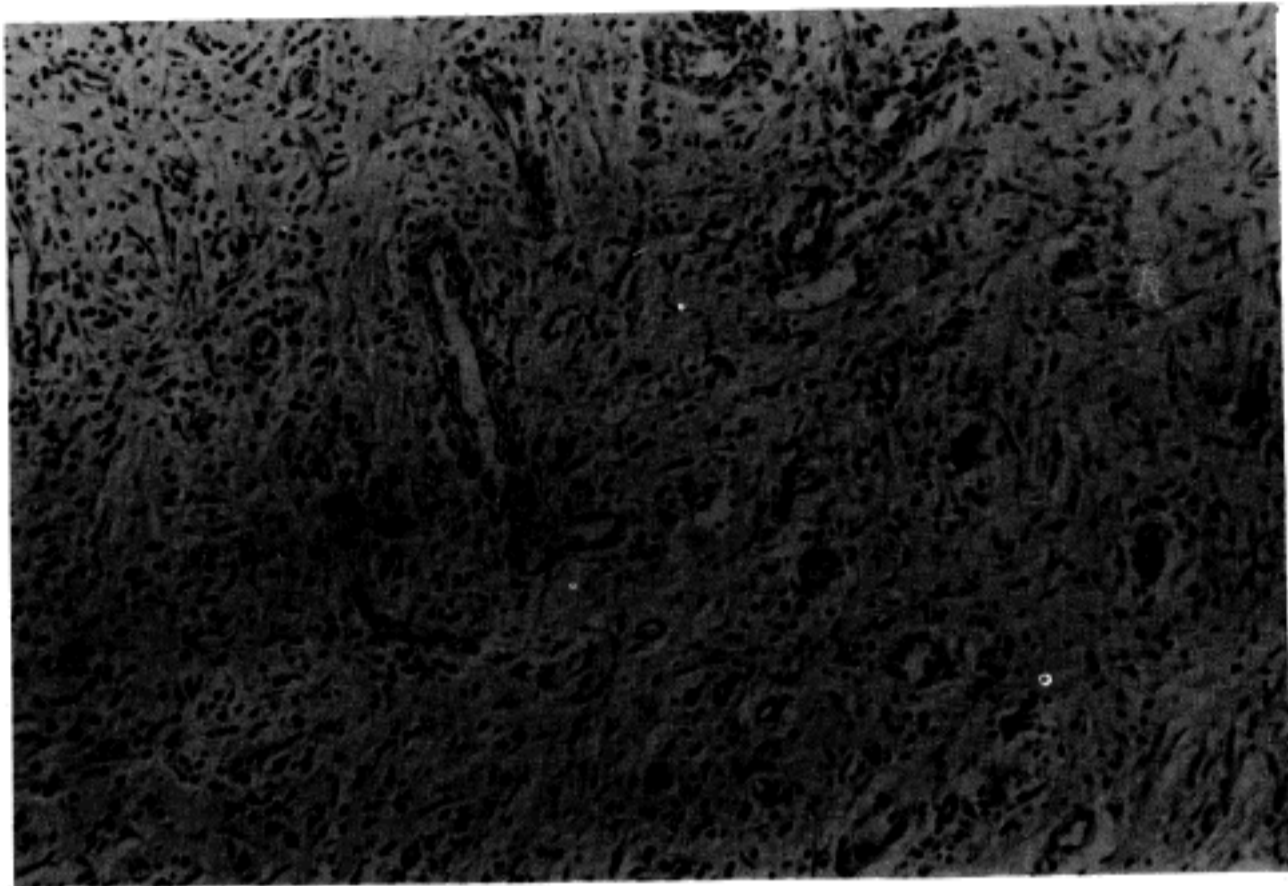


Fig. 5. The mass is composed of spindle mesenchymal cells and numerous thin walled blood vessels in the myxoid substance (H-E, x40).

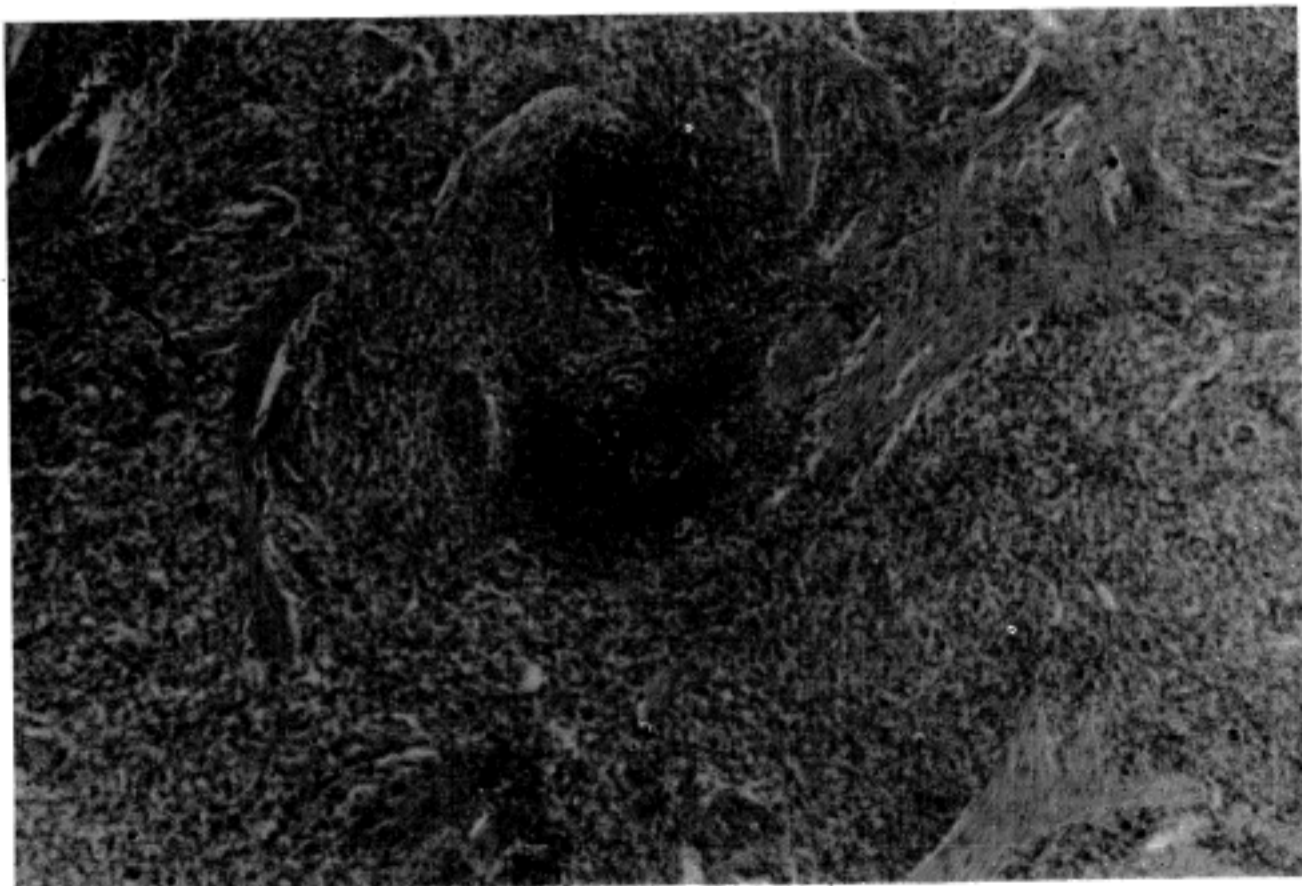


Fig. 6. Secondary lymphoid follicle with germinal center is noted (H-E, x100).

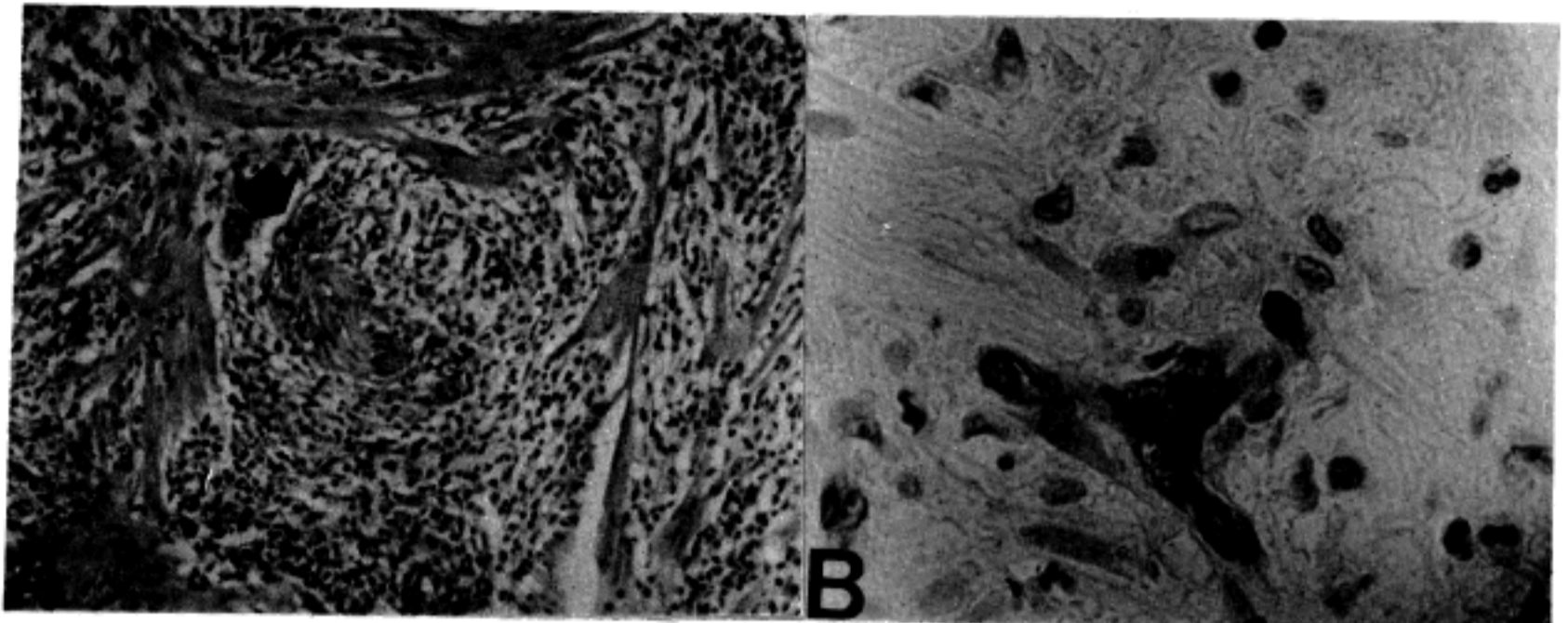


Fig. 7. A : The onion-skin appeared perivascular cuffing of mesenchymal cells simulating Wagner-Meissner's corpuscle (arrow) is noted (H-E, x400).  
B : The cytoplasm of spindle cells show strong positivity to vimentin (x400).

방추형이었고 핵소질은 미세한 과립상으로 균등히 분포하였으며 핵소체는 작거나 불분명하였다. 세포들의 이형성이나 세포분열은 보이지 않았으나 회장에 발생한 1예에서는 중등도의 이형성이 관찰되었고 이들은 섬유아세포로 생각하였다. 혈관은 중간크기나 큰 구경을 가진 것들이 많이 증식하였다. 염증세포가 많이 침윤하였는데 말초혈액내 호산구증다증이 있는 예에서는 간질내에도 호산구의 증식이 현저하였다. 이 외에 소장에서 발생한 2예에서는 장간막 또는 대망의 임파절내에도 호산구의 침윤이 관찰되었다. 형질세포와 임파구의 침윤도 관찰되었으며 위에서 발생한 4예중 3예에서 임파구가 밀집되어 배 중심을 형성하였다(Fig. 6). 작은 혈관중심으로 세포와 섬유질이 양파껍질처럼 도는 축삭소체양의 소견이 2예에서 관찰되었는데 이들은 모두 위에서 발견되었다(Fig. 7A).

## 2. 특수 염색소견

Reticulin과trichrome 염색에 양성인 많은 양의 섬유질의 증식이 세포사이에 특정한 유형없이 관찰되었다. 간접 면역조직화학적 염색을 시행한 바 종괴의 주종을 이루는 세포들의 경우 vimentin에만 강양성 반응을 보였으며 (Fig. 7B) lysozyme, alpha-1-antichymotrypsin, neuron specific enolase, S-100, desmin 과 Ulex europaeus에는 모두 음성반응을 나타냈다. 위장에서 관찰된 2예의 축삭소체양 구조물도 S-100 단백질이나 neuron

specific enolase에 음성이었다.

## 고찰

염증성 섬유양 용종은 국소적인 섬유성 증식으로 위장관내에서 드물게 관찰된다. 이 질환의 호발연령은 주로 40세에서 60세까지이며(평균연령 : 52세)<sup>18,19)</sup>, 소아에서도 Sampter등이 2예를 보고한 이래<sup>11)</sup> 현재까지 4예가 보고되어 있다<sup>16,27)</sup>. 성별비는 보고한 저자마다 다소 차이가 있으나 남자에서 좀 더 많다<sup>11,19)</sup>. 환자의 주증상은 본 예들과 마찬가지로 간헐적 복통이 가장 많고 구토, 혈변, 설사, 변비, 체중감소등을 호소할 수 있으며<sup>19)</sup>, 기간은 1일에서 20개월로 76%가 4주 이하의 짧은 기간이라고 하였다<sup>19)</sup>. 저자들이 조사한 9예중 연령은 27세에서 61세로 평균 45세였으며 남자대 여자가 1:2로 보고된 바와는 차이가 있다. 주 증상은 복통이 6예, 설사 2예였으며 그 외에도 구토, 체중감소, 상복부 불쾌감, 복부종괴, 소화불량을 호소한 예가 1예씩이었다. 기간은 5일에서 2년으로 2개월 미만이 5예였다.

혈중 호산구는 1예에서 33%로 증가되었으며 동시에 시행한 간 조직생검에서도 호산구증가증이 관찰되었다. 염증성 섬유양 용종의 경우 병변내에 호산구가 다수 출현하는 점등으로 종양성 성장보다는 장관점막을 통한 어떤 물질에 대한 왕성한 방어기전이라는 가설이 지배적인데<sup>14,19,20)</sup> 현재까지는 혈중호산구의 증가를 관찰한 예가

없었기 때문에 전신반응과는 무관한 것으로 알려져 왔다<sup>14,18,26</sup>). 그러나 본 연구에서 관찰한 1예를 보면 혈중 호산구증가외에도 간 조직내에도 호산구 증가가 있었으며 또한 2예의 장간막의 주변임파절에서도 정맥동과 소포간 부위에 역시 다수의 호산구 증가가 있었기 때문에 특정 예에서는 질병의 진행과정 중 전신반응이 동반될 수도 있는 것으로 여겨진다.

발병부위로는 위가 4예로 가장 많았고 회장이 3예, 회맹관 1예, 맹장이 1예였다. 그 중 회장 2예에서 장 중첩증이 동반되었다. 이전의 보고를 종합하면 장중첩증은 모두 소장에서 관찰되었는데<sup>9</sup> 그 중에서도 회장에 생기는 경우가 가장 많아 약 45예의 보고가 있다<sup>9,13,15</sup>). 대개는 1개의 병변으로 생기지만 아주 드물게 다발성으로 발생한 예도 있다<sup>28</sup>). 점막의 궤양은 5예에서, 절단면상 출혈과 괴사는 2예에서 관찰되었다. 종괴는 모두 단일성으로 크기는 위는 0.7 cm에서 2.5 cm로 평균 1.43 cm이고 소장에서는 2.5 cm에서 10 cm로 평균 5.3 cm이며 맹장은 10.8 cm이었다. 발생한 병변의 부위에 따른 특징을 살펴보면 위장의 경우 전 예에서 대만부를 따라 유문동에 발생하였고, 소, 대장에서는 전부 장간막의 반대측에 위치하여 대체적으로 이전의 보고와 일치되는 소견이었다<sup>11,14,17~23,25</sup>).

육안적으로 주변과 구분되나 피막이 없는 난원형, 황백색의 종괴가 넓은 기저부나 경을 갖고 용종형으로 점막하에 위치하였으며 이는 기존의 보고와 일치하였다. 점막의 궤양은 소장의 전예 및 위에서 발생한 2.5 cm 크기의 종괴에서 관찰되어 크기와 밀접한 관계가 있는 것으로 생각되며 10 cm가 넘는 병변에서는 출혈성괴사도 관찰되는 경우가 있어 육안적 검사만으로는 병리의사들에게도 진단에 혼란을 가져올 수 있다.

조직학적으로는 다소간 세포들의 밀집도에 차이는 있으나 많은 혈관의 증식, 간배엽성 방추상 세포, 염증세포 특히 호산구의 침윤을 특징으로 한다. 위에서 발생하는 예에서는 일부 Wagner-Meissner소체와 유사한 구조가 나타나 신경계의 종양으로 오인될 수도 있고 많은 혈관을 중심으로 세포의 증식이 있어 혈관종양으로도 과거에 생각을 하였으나 최근에는 이 세포들이 특수염색과 전자현미경적 검색으로 간배엽성 섬유아세포로 밝혀졌다. 최근 김등은 이 병변이 결절성, 섬유혈관 증식형의 단계를 거쳐 말기에는 경화성, 부종성의 형태를 취한다는 가설하에 발행시기에 따른 조직학적 분류를 하

도 하였다<sup>20</sup>).

본 예에서는 종괴내 염증세포의 침윤정도와 부위나 크기에 상관관계가 있어 소장이나 대장에서는 큰 경우 염증세포가 근육층을 침윤하지만 크기가 작은 경우에는 점막하에 국한되었고 위장에서는 4예 모두에서 점막하에 국한되어 있었다. 또한 위에서는 소장보다 혈관중심의 동심원을 이루는 섬유화를 잘 일으켜 onion-skin 형상을 나타낸다고 하는 간헐적인 보고가 있었는데 이는 본 연구에서도 위장에 생긴 2예에서 동일한 소견을 관찰할 수 있었다. 이러한 신경소체양 구조에 대한 간접면역화학적 검사에서 신경계조직에 대한 S-100 단백질, alpha-1-antiochymotrypsin등에도 음성반응을 보였고 혈관내피세포의 표식자인 Ulex에도 용종내의 다수의 혈관내피세포를 제외하고는 음성반응을 나타내었다. 한편 침윤된 대부분의 방추상 세포는 중배엽성 간엽세포에 비특이적으로 양성반응을 보이는 vimentin에 양성반응을 나타내어 근육세포가 아닌 섬유아 세포로 간주된다.

본 연구에서는 용종내의 임파구들은 배아중심을 형성하지 않는다는 이전의 보고와는 달리 위에 발생한 4예중 3예에서 임파구 결절과 배아중심 형성이 함께 관찰되었다. 본 연구만으로는 이와 같은 형태학적 특성에 관한 원인을 추측할 수는 없으나 위에서 발생한 용종의 경우 일부에서는 용종형성 과정 중 어떤 특정물질의 자극에 의한 과도한 반응이 관계되며 이때에는 항체를 형성하는 B형 임파구의 면역기전도 함께 작용하는 것이 아닌가 사료된다.

지금까지 발표된 보고들을 보면 주변부 임파절에 대한 소견은 별로 언급이 없었으나 본 연구에서는 소장의 2예에서 주변부 임파절에 피질주변부나 정맥동에 다수의 호산구의 침윤이 보여 아마도 염증성 섬유양 용종에 있는 호산구와 같이 주위 임파절에서도 어떤 자극에 의한 면역반응이 관계되는 것으로 추측된다. 혈청과 조직내의 호산구증식증은 비록 능동적으로 항체형성은 아니나 일반적으로 항원-항체반응과 관계가 있다고 알려져 있다. 호산구는 위장관에서 정상구성성분 이지만 과도한 증식은 호지킨병, 선암, 아메바증, 기생충, 위궤양 그리고 원인은 모르지만 쇼크시에도 자주 관찰된다<sup>17,26</sup>). 또한 이의 병인론으로 과민증이나 알러지 (allergy)를 생각할 수 있으나 특별히 본 예에서 혈관주변의 침윤이나 혈관염등의 증거는 찾을 수 없었고 또한 모든 환자에서 알러지나 천식등의 과거력이 없었기 때문

에 이를 과민증이나 알러지와 연관을 지을 수는 없었다.

이상에서 이 병변은 소화관 내의 어떤 물질의 자극에 의한 과도한 숙주의 방어기전으로 설명되며 때로는 전신적 급성면역반응과도 연관이 있을 수 있다. 다발성 조기 위암과 연관되어 주변부에 작은 용종이 관찰되는 경우도 있으나 두병변과의 이행성은 관찰이 안되는 것으로 보아 염증성 섬유양 용종이 전암성일 것이라는 추측은 무리가 있으며 더우기 위암의 빈도가 높은 것에 비하여 용종의 발견율이 적기 때문에 우연히 병발된 것으로 추정된다.

## 결 론

저자들은 1983년부터 1986년 9월까지 약 5년 9개월간 연세대학교 의과대학 병리학 교실, 영동 세브란스 병원 및 원주의과대학 병리학교실에서 진단된 염증성 섬유양 용종 9예에 대해 조직학적 및 면역화학적 검색을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다. 연령 분포는 27세에서 61세이며 (평균연령 : 45세) 남녀비는 1 : 2로 여자에서 다소 많았다. 주증상은 복통으로 병기간은 대개 2개월 미만이었다. 발생부위는 위가 4예로서 모두 대만부의 유문동에 위치하였으며, 말단부 회장이 3예, 회맹관이 1예, 맹장에 1예로 모두 장간막의 반대측에 위치하였다. 병변의 크기는 부위별로 차이가 있어 위에서는 평균 1.4 cm이었으나 소장에서는 평균 5.4 cm로 전 예에서 2.5 cm 이상이었다. 단면상 출혈과 괴사는 10 cm가 넘는 큰 종괴에서만 발견 되었으며 소장의 2예에서는 장 중첩증이 동반되었다. 조직학적으로 위에서는 근층의 파괴나 침윤없이 점막하층에 국한되었으며 임파구의 침윤이 현저하였으나 소장의 3예에서는 근층을 파괴시키면서 장막으로 침윤하였고 임파구보다는 형질세포의 출현이 뚜렷하였다. 특수 염색 및 면역조직화학적 염색상 간질내 구성세포는 대부분 섬유아 세포임을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Konjetzney GE: *Über Magenfibrome. Beitr Klin Chir* 119:53-61, 1920
- 2) Vanek J: *Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. Am J Pathol* 25:397-411, 1949
- 3) Helwig EB, Ranier A: *Inflammatory fibroid polyps of the stomach. Surg Gynec Obst* 96:355-367, 1953

- 4) Bullock WK, Moran E: *Inflammatory fibroid polyps of the stomach. Cancer* 6:488-493, 1953
- 5) Ranier A: *A new diagnostic and surgical problem, inflammatory fibroid polyp of the stomach. J Louisiana M Soc* 107:449-452, 1955
- 6) Vitolo RE, Rachlin A: *Inflammatory fibroid polyp of large intestine. Report of a case. J Int Coll Surg* 23:700-709, 1955
- 7) Rigler LG, Blank L, Hebbel R: *Granuloma with eosinophils. Benign inflammatory fibroid polyps of the stomach. Radiol* 66:169-176, 1956
- 8) Cohen N, Yesner R, Spiro HM: *Inflammatory fibroid polyp("hemangio-pericytoma")of the stomach. Am J Digest Dis* 4:549-555, 1959
- 9) McLee HJ Jr: *Inflammatory fibroid polyps of the ileum and cecum. AMA Arch Pathol* 70:203-207, 1959
- 10) Santer KE, Pessin BJ: *Intermittent pyloric obstruction due to prolapse of an inflammatory fibroid polyp of the stomach. Wisconsin M J* 61:175-180, 1962
- 11) Santer TG, Alstott DF, Kurlander GJ: *Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. Am J Clin Pathol* 45:420-436, 1965
- 12) Goldman RL, Friesmann NB: *Neurogenic nature of so-called inflammatory fibroid polyps of the stomach. Cancer* 20:134-143, 1967
- 13) Kerr WH, Mark JB: *Ileal intussusception in the adult due to inflammatory fibroid polyps. Surgery* 63:604-608, 1968
- 14) Benjamin SP, Hawk WA, Turnbull RB: *Fibrous inflammatory polyps of the ileum and cecum. Cancer* 39:1300-1305, 1977
- 15) King NKNM, Hurt MSR: *Intussusception due to inflammatory fibroid polyps of the ileum. a report of 12 cases from Africa. Br J Surg* 67:271-274, 1980
- 16) Ol DJ, Wu WC, Shiflert DW, Pennell TE: *Inflammatory fibroid polyps of duodenum. Am J Gastroenterol* 73:62-64, 1980
- 17) Assarian GS, Sundareson A: *Inflammatory fibroid polyps of the ileum. Hum Pathol* 16:311-312, 1985
- 18) Nauas-Palacios JJ, Colina-Ruizdelgado F, Sanchez-Larrea MD, Cortes-Cansino J: *Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. An immunohistochemical and electromicroscopic study. Cancer* 51:1682-1690, 1983
- 19) Shimer GR, Helwig EB: *Inflammatory fibroid polyps of the intestine. Am J Clin Pathol*; 81:708



-714, 1984

- 20) Kim YI, Kim WH: *Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. Evolution of histologic findings, Am J Clin Pathol 89:721-827, 1988*
- 21) 김홍일, 김종만, 심상정, 이정빈 : 위의 염증성 섬유양 용종. 서울 의대 잡지 14:239, 1973
- 22) 고석화, 김진용 : 위의 염증성 섬유양 용종. 대한 외과 학회 잡지 18:73, 1976
- 23) 김희숙, 박태수 : 소장엔 생긴 염증성 섬유양 용종. 대한 병리학회지 14:391, 1980
- 24) 이병화, 김창덕, 현신해 : 대량 위장관 출혈을 유발한 위 염증성 섬유양 용종 1예. 대한 의학 협회지 30: 104, 1987
- 25) 박덕훈, 김태성, 김수용, 정순희, 진소영 : 결장 장 증 접증을 수반한 염증성 섬유양 용종 -1예 보고- 19: 323-328, 1987
- 26) Ureles AL, Alschibajar T, Lodico D, Strabins SJ: *Idiopathic eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract, diffuse and circumscribed. Am J Med 899-909, 1961*
- 27) Persoff NH, Arterburn JG: *Eosinophilic granuloma causing intussusception in a three year old child. Am J Surg 124:676-678, 1972*
- 28) Barmer F, Stucki P, Pedrinis E, Halter F: *Tumoren und eosinophile granulome des denndarms bei malabsorption. Schweiz Med Wochenschr 104:78-83, 1974*

— Abstract —

### A Pathological and Immunohistochemical Study of 9 Cases of Inflammatory Fibroid Polyp

Nam Hoon Cho, M.D., Hyeon Joo Jeong, M.D.  
and Hogueun Kim, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University  
College of Medicine

We aimed to study the clinicopathologic features of inflammatory fibroid polyp by histological and immunohistochemical methods. The materials used in this study consisted of 9 cases of inflammatory fibroid polyp:

4 in the stomach, 4 in the small intestine and 1 in the cecum. The results were as follows:

Females were affected more frequently than males and the average age was 45 years(range:27-61). In cases of gastric lesion, the size tended to be smaller, the mass was mainly located along the greater curvature side of antrum, and confined to the submucosa. However inflammatory fibroid polyp of the small intestine was over 2.5 cm in size, located along the antemesenteric border, and involved the proper muscle layer. In addition, intussusception was accompanied by polyp in 2 cases of small intestinal lesions. Histologically inflammatory fibroid polyps of the stomach were characterized by prominent lymphocytic infiltration and occasional onion-skinning of stromal cells, whereas plasmacytic infiltration was prominent in those of the small intestine. Main component cells comprising this lesion were confirmed to be fibroblasts by immunohistochemistry which revealed strong reactivity to vimentin in the cytoplasm of spindle cells.

**Key Words:** Inflammatory fibroid polyp, Eosinophil, Fibroblast

## 이형성 위점막의 세포역학적 연구

전남대학교 의과대학 병리학교실

남 종 희 · 조 규 혁

### 서 론

위의 전암성 병변은 만성 위축성 위염<sup>1)</sup>, 장상피 화생<sup>2)</sup>, 만성 위궤양<sup>3)</sup>, 용종<sup>4)</sup>, 슬후 잔존위<sup>5)</sup> 및 Menetrier 질환<sup>6)</sup> 등으로 알려져 있다. 그러나, 이러한 병변들이 항상 암병변으로 진전하는 것은 아니며, 실제적인 면에서 암과 연관되는 병변으로는 이형성 위점막의 존재가 지적되고 있다<sup>7,8)</sup>. 이러한 이형성 병변에 대한 세포역학적인 연구는 발암현상의 연구에 좋은 자료가 된다고 하여 그동안 <sup>3</sup>H-thymidine을 사용한 자가방사기록법(autoradiography)이 주로 이용되어 왔다<sup>9,10)</sup>. 그러나 <sup>3</sup>H-thymidine 자가방사기록법은 생체에 직접 투여할 수 없고 결과를 판정하기까지 많은 시간이 소요되는 단점이 있어 최근에는 이와같은 단점을 보완해주면서 <sup>3</sup>H-thymidine 자가방사기록법과 마찬가지로 DNA 합성세포핵에 표지되는 BrdUrd을 이용한 면역조직화학적 방법이 개발되어 세포역학적인 연구에 많은 진전을 보이고 있다<sup>11-14)</sup>. 그러나 BrdUrd을 이용한 세포역학적 연구는 주로 뇌종양의 증식능을 알아보는데 이용되고 있고<sup>15,16)</sup> 위장관 질환에 대한 연구보고는 접하기 어려운 실정이다.

이에 저자는 이형성 위점막의 세포역학적 연구의 일환으로 위암으로 위절제술을 받은 환자의 절제위 조직을 이형성의 정도에 따라 International Study Group on Gastric Cancer (ISGGC)에서 제시한 기준대로 구분하고 BrdUrd을 이용한 면역조직화학적 검사를 시행하였다.

### 재료 및 방법

#### 1. 재 료

전남대학교 의과대학 부속병원에서 위암 진단아래 위절제술을 받게된 3례(Table-1)를 대상으로 절제된 위의 여러 곳에서 다수의 절편을 취하여 H&E 염색표본을 만들어 정상 위점막, 단순과형성 위점막, 비정형과형성 위점막 및 이형성 위점막을 구분(Table-2)하고 각각의 위점막에 대하여 BrdUrd 면역조직화학적 검사를 시행하였다. 이 검사에서 장상피화생과 침윤성 암이 존재하는 위점막은 본 연구에 넣지 않았다.

#### 2. 방 법

1) 면역조직화학적 검색 : 위 절제술을 시작하면서 체표면적 m<sup>2</sup>당 200 mg의 bromodeoxyuridine (BrdUrd)을 5%포도당용액 500 ml에 희석하여 1시간에 걸쳐 환자에게 정주하였다. 절제된 위는 10% 중성 완충 포르말린에 고정한 후 24시간 이내에 수세하여 통상의 방법대로 파라핀 포매체를 만들었다. 포매된 조직을 2-3 $\mu$ m 두께의 절편으로 만들어 60°C에서 하루저녁 보관한 후 xylene으로 탈파라핀시키고 phosphate-buffered saline (PBS)으로 수세하였다. 1N HCl로 37°C에서 20분간 가수분해 시키고 PBS로 잘 수세한 후 PBS에 0.05% Proteinase type VII (Sigma)을 첨가하여 37°C에서 20분간 반응시켰다. 조직 절편을 PBS에 잘 수세한 후 1%

Table 1. Profile of patients

	Age	Sex	Diagnosis
case 1	46	male	Adenocarcinoma intestinal type
case 2	57	female	Adenocarcinoma intestinal type
case 3	41	male	Adenocarcinoma diffuse type

본 논문의 요지는 1988년 5월 20일 대한병리학회 제13차 춘계학술대회에서 발표되었음

**Table 2.** Histological features of simple hyperplasia (S.H.), atypical hyperplasia (A.H.) and dysplasia (D.)

	S.H.	A.H.	D.
<b>Cellular abnormalities</b>			
Pleomorphism	—	+	+,++
Loss of polarity	—	+	+,++
Pseudostratification	—	+	+ ~ +++
Anaplasia	—	—	+ ~ +++
Abnormal mitotic figures	—	—	+
<b>Architectural derangements</b>			
Elongation of glands	— ~ +++	— ~ ++	— ~ ++
Dilatation of glands	— ~ +++	— ~ ++	— ~ ++
Budding and branching of glands	— ~ +++	— ~ ++	— ~ +++
Intra-glandular folding	— ~ ++	— ~ +++	— ~ +++
Crowding of glands	—	— ~ +	— ~ ++
Back-to-back glands	—	—	— ~ ++

—, absent    +, slight    ++, moderate    +++, severe

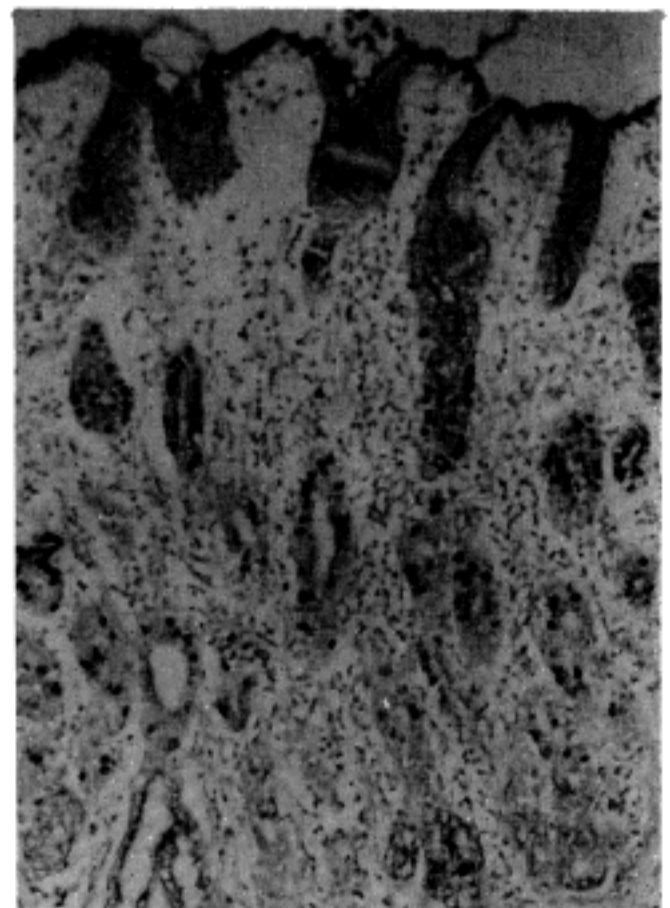
Periodic acid에 15분간 반응시키고 증류수에 담겼다  
 PBS로 수세하여 정상 말혈청(normal horse serum)에  
 30분간 부치하였다. 50배 희석된 항 BrdUrd항체에 실  
 온에서 16시간 부치한 후 PBS로 수세하고 biotinylated  
 antimouse IgG (horse)에 실온에서 1시간 동안 부치하  
 였다. PBS로 수세시킨 후 avidin-biotin peroxidase  
 complex (ABC)에 실온에서 2시간동안 부치하고 PBS  
 로 수세한 후 0.05M Tris/HCl 완충액 (pH 7.0)에서 0.  
 03% 3,3'-diaminobenzidine (DAB)과 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 발색시  
 킨 후 헤마톡실린으로 대조 염색하여 광학현미경하에 관  
 찰하였다.

2) 표지 지수(labeling index)의 산정 : 면역조직화  
 학적 방법에 의해 표지된 세포들이 나타나는 곳을 세포  
 증식대로 생각하였으며 표지지수는 표지된 최상단 및 최  
 하단 세포사이의 선상피 세포핵 수를 센 후 그 중에서 표  
 지된 세포핵의 수를 백분율(%)로 표시하였다.

## 성 적

### 1. 면역조직화학적 소견

Bromodeoxyuridine (BrdUrd)이 표지된 세포는 면  
 역조직화학적 염색상 핵에 갈색의 과립상을 보여주었  
 다. 이 표지 세포들은 정상 위점막의 경우 위선의 경부  
 에서만 출현하였고, 표층이나 심층부에서는 출현하지  
 않았다(Fig. 1). 단순 과형성 병변에서 표지 세포들은



**Fig. 1.** In the norma gastric mucosa, labelled cells are confined to the middle level of the mucosa. Immunohistochemical stain for BrdUrd (x100).

경부의 위선 뿐만 아니라 상층부에서도 나타났으며(Fig. 2), 비정형 과형성 위점막에서는 단순 과형성 병변에 비해 상층의 표지 세포들이 증가되었고, 표층부에서도 부분적으로 관찰되었다(Fig. 3). 이형성 병변에서 과형성



Fig. 2. In the simple hyperplasia, labelled cells are shown at the more upper level of the mucosa than the normal. Immunohistochemical stain for BrdUrd (x200).

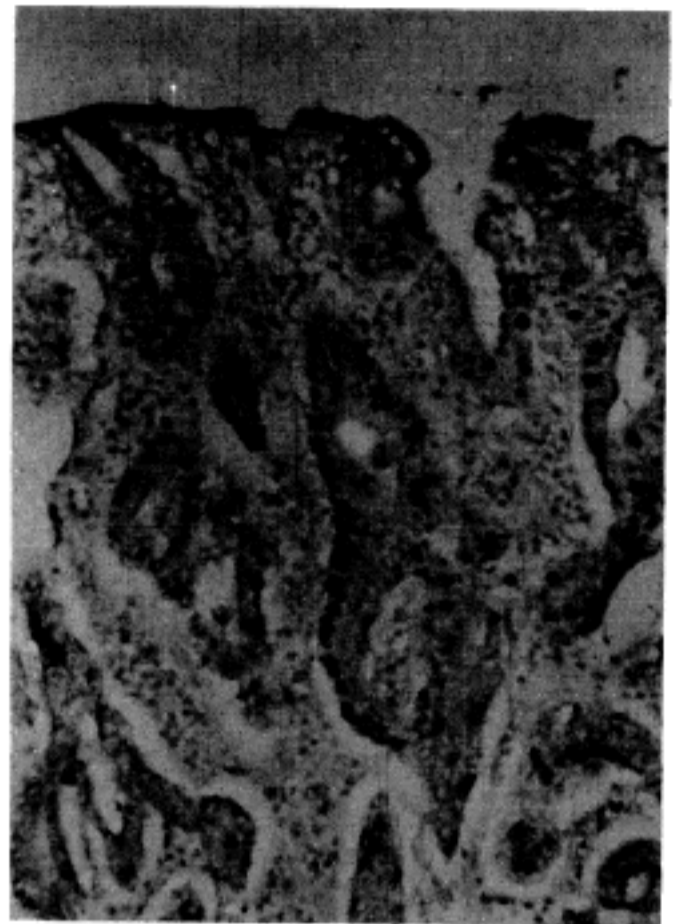


Fig. 4. In the dysplasia, labelled cells are increased in number, and are seen from the neck region to the surface, diffusely. Immunohistochemical stain for BrdUrd (x200).

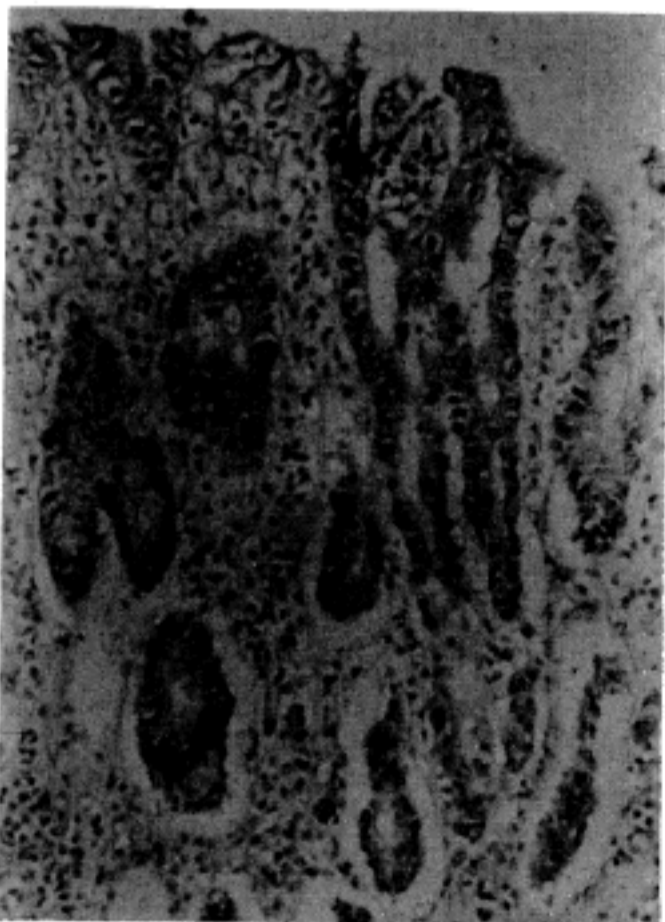


Fig. 3. In the atypical hyperplasia, and labelled cells are seen at the more superficial area than the normal and simple hyperplasia. Immunohistochemical stain for BrdUrd (x200).

에 비해 상층부의 표지 세포들이 더 증가됨을 보여주었다(Fig. 4).

## 2. 표지 지수(Labelling index;LI)

면역조직화학적 염색을 이용하여 산정한 표지 지수는 Table-3에서와 같다. 즉, 정상 위점막에서는 12.9%, 13.6%, 11.0%로 평균 12.8%를 나타내었다. 단순과형성 병변의 경우 15.8%, 14.3%, 17.9%로 평균 15.9%의 표지지수를 나타내어 정상 위점막에서보다 약간 증가되었다. 비정형 과형성 위점막에서는 16.4%, 16.7%, 19.2%로 평균 17.9%를 나타내어 정상 및 단순 과형성 병변에 비해 표지지수가 증가되었다. 이형성 병변에서는 20.0%, 17.4%, 20.7%로 평균 19.8%를 나타내어 정상 및 과형성 병변보다 표지지수가 더 높게 관찰되었다. 이상과 같이 표지지수는 정상, 단순 과형성, 비정형 과형성, 이형성 위점막의 순으로 증가되는 경향을 보였다(Fig. 5).

Table 3. Labelling index of bromodeoxyuridine-labelled cells

Case/Type	N	SH	AH	D
Case 1	461/3569 (12.9%)	694/4388 (15.8%)	280/1706 (16.4%)	807/4029 (20.0%)
Case 2	353/2591 (13.6%)	273/2046 (14.3%)	266/1577 (16.7%)	351/2013 (17.4%)
Case 3	171/1553 (11.0%)	469/2623 (17.9%)	606/3152 (19.2%)	986/4767 (20.7%)
Total	985/7713 (12.8%)	1436/9057 (15.9%)	1152/6435 (17.9%)	2144/10809 (19.8%)

N:Normal    SH : Simple Hyperplasia    AH : Atypical Hyperplasia    D : Dysplasia

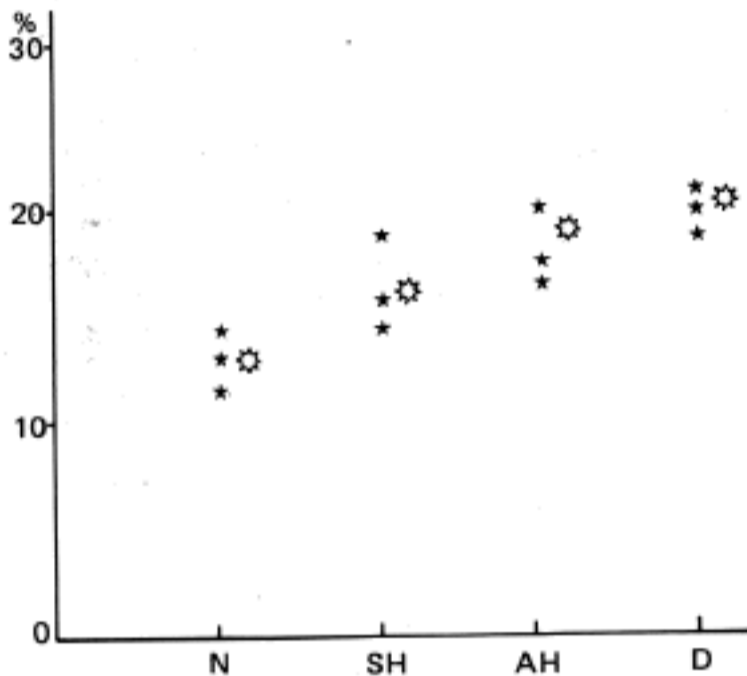


Fig. 5. Labelling index (%) of bromodeoxyuridine labelled cells in normal (N), simple hyperplastic (SH), atypical hyperplastic (AH), and dysplastic (D) epithelia of stomach.

### 고 찰

위의 전암성 병변으로는 만성 위축성 위염, 만성 게양, 선종 및 용종, 상상피 화생, 술후 잔존위 그리고 Menetrier 질환 등이 알려져 있는데 이와같은 병변이 악성질환을 일으키는 빈도에 대하여는 학자들에 따라 그 견해를 달리하고 있다<sup>1-6)</sup>. 이러한 악성전환율의 상이성에 대하여 Grundmann등<sup>7)</sup>과 Morson등<sup>8)</sup>은 이형성의 출현 여부를 강조하고 있다.

세포의 크기나 모양 및 구조의 변화를 나타내는 이형성은 암소(cancer nest) 주위에서 흔히 관찰되기 때문에 일반적으로 암의 발현과정에서 관찰되는 주위 조직의 변화로 알려져 있고 Oehlert등<sup>17)</sup>과 Ming<sup>18)</sup>은 전암병변

이라고 주장하였다. Nagayo<sup>19)</sup>는 위선암의 경우 암의 병소와 이형성 병변은 관련성이 없이 독립적으로 발생할 수도 있다하여 이형성이 전암성 병변으로서의 가능성이 낮다 하였고, 일부 학자들은 이형성보다는 오히려 불완전 장상피화생이 위장관의 주된 전암성 병변이라고 하였다<sup>20-22)</sup>.

그러나 Oehlert등<sup>17)</sup>은 위점막의 이형성 병변을 경시적으로 생검하여 관찰한 결과 장기간 지속되는 병변은 암으로 전환된다 하였고 Ming<sup>18)</sup>은 장상피화생이 이형성의 변화를 거친 후 암으로 전환된다고 하여 이형성 병변이 실제적인 전암성 병변이라고 하였다.

또한 이형성 병변의 악성전환율은 이형성 병변의 정도에 따라 차이가 있다고 하여 많은 학자들이 이형성의 조직학적 등급을 구분하게 되었고 그들의 대부분은 심한 이형성의 경우만 암과의 연관성이 높다고 보고하였다<sup>7,8,17,23-25)</sup>. 이형성 병변은 주위암소의 악성도나 지속기간 등에 따라 다양하므로 이의 조직학적 등급에 대한 분류기준도 학자에 따라 다양하여 본 실험에서는 최근에 비교적 많이 이용되고 있는 International Study Group on Gastric Cancer (ISGGC)의 분류에 양성 병변인 과형성(hyperplasia)과 전암병변인 이형성(dysplasia)등으로 구분하여 관찰하였다.

전암성 병변의 악성전환 및 발암현상을 규명하려는 노력이 여러가지 측면에서 이루어 지고 있는데 세포의 증식능 및 증식 양상을 이해하는 데에는 주로 세포역학적인 연구방법이 적용되고 있다.

위장관 병변에 관한 세포역학적 연구는 지금까지 주로 <sup>3</sup>H-thymidine을 이용한 자가방사기록법에 의존해 왔는데 암실내 작업으로써 숙련자가 있어야 되고, 약한 방사능 때문에 4주간 이상의 노출시간이 필요하며 생체내 주입시 조절기능장애등을 유발할 수 있으므로 인체에 직접 투여할 수 없는 단점이 있다. 최근에는 이러한 담

점이 보완된 BrdUrd을 이용한 면역조직학적 염색방법이 개발되어 세포역학적 연구에 많은 진전을 보였다<sup>13,15,26,27</sup>.

BrdUrd는 항암제로서 생체내 투여가 가능하고 환자에 주입하면 핵의 DNA에 들어가므로 BrdUrd에 대한 단클론 항체를 이용하여 면역조직학적으로 관찰이 가능하며<sup>15,28-30</sup>, 아울러 파라핀 절편의 이용이 가능하기 때문에 암소 및 주위 병변 그리고 여러 증례들을 동일한 조건에서 검색할 수 있어서 전암 병변의 세포역학적 연구에는 적합한 실험 방법으로 생각되었다. 그동안 BrdUrd을 이용한 세포역학적 연구는 주로 뇌종양에 대한 것으로 이를 통한 예후판정의 지표를 설정하는데 널리 이용되어 오고 있으나<sup>16,30,31</sup> 위장관이나 다른 장기에서의 연구보고는 매우 드물다. 본 연구에서는 위장관의 전암성 병변이라고 알려져 있는 이형성 병변에 대한 세포의 증식능 및 증식대를 이 BrdUrd 면역조직화학적 방법을 이용하여 관찰하여 보았다.

본 연구는 성적을 요약하면 대조군인 정상 위점막 세포에서는 BrdUrd 표지세포가 경부에 국한되어 관찰되었고, 단순 및 비정형 과형성 병변에서는 경부보다는 좀더 상부에서 표지세포들이 나타났으며 이형성 병변에서는 과형성 병변에서 보다 상부에서 출현하였다. 이러한 성적은 과형성 및 이형성 병변의 세포 증식대는 정상과는 달리 상부로 이동되어 있음을 나타내 주었으며 이형성의 정도에 따라 상부로의 이동이 더 심하여짐을 보여준 것이다. 또한 과형성 및 이형성 병변시 BrdUrd 표지세포들이 경부에서도 관찰되었던 것은 세포증식이 경부에서 뿐 아니라 상부에서도 일어나고 있음을 가르키고 있다.

Hattori<sup>10)</sup>는 <sup>3</sup>H-thymidine 자가방사기록법에 의하여 위의 이형성 3급군을 관찰한 결과 세포 증식대는 위선의 상부 1/3층에 존재하였고 몇몇 표지 세포들이 중간 경부에서 관찰됨을 보고하여 이형성세포가 경부에서 기원한다고 한 점은 본 성적과 일치되었다.

세포증지능을 나타내는 표지지수 (labelling index)는 이형성 병변이 17.4%~20.7%로서 단순과형성 14.3%~17.9%, 비정형과형성의 16.4%~19.2%에 비하여 높게 관찰되어 Hattori<sup>10)</sup>가 보고한 이형성 병변 15~27%와 유사한 성적을 보였다. 본 실험에서 표지세포의 출현 부위 및 표지지수를 관찰한 결과 세포의 증식대가 병변에 따라 점차 상부로 이동되었던 점은 단순과형성 병변

이 비정형과형성을 거쳐 이형성 병변으로 진행되었을 가능성을 제시해 주는 것으로 Ming<sup>18)</sup>이 재생성 병변인 과형성과 장상피화생이 이형성 병변을 지나 암으로 전환될 것이라고 주장한 사실과 부합된다고 하겠다.

앞으로 암 병변 및 장상피화생성 병변을 이형성 병변과 함께 세포역학적인 측면에서 비교관찰하면 전암성 병변을 이해하는데 큰 도움이 되리라 생각한다.

## 결 론

전담대학교 의과대학 부속병원에서 위암 진단아래 위 절제술을 시행 받은 환자의 절제위 조직을 ISGGC의 분류에 따라 이형성을 구분한 후 BrdUrd을 이용한 면역조직화학적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 면역조직화학적 방법으로 검색한 BrdUrd 표지세포들은 정상 위점막에서는 위선의 경부에 국한된 반면 과형성 및 이형성 위점막에서는 경부 뿐만 아니라 그 상층에서도 관찰되어 과형성 및 이형성 위점막의 세포증식대는 상층으로 이동됨을 알 수 있었다.

2) 면역조직화학적 염색을 이용하여 산정한 표지지수는 정상 위점막에서 11.0%~13.6%, 단순과형성 위점막에서 14.3%~17.9%, 비정형과형성 위점막에서 16.4%~19.2%, 그리고 이형성 위점막에서 17.4%~20.7%로 정상 위점막세포에 비해 과형성 및 이형성 위점막세포에서 더 높은 증식능을 보였고, 이형성의 정도가 심할수록 증식능이 더 높았다.

## 참 고 문 헌

- 1) Imai T, Kubo T, Watanabe H: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 47:179, 1971
- 2) Morson BC: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer* 9:377, 1955
- 3) Swynnerton BF, Tanner NC: Chronic gastric ulcer. A comparison between a gastroscopically controlled series treated medically and series treated by surgery. *Br Med J* 2:841, 1953
- 4) Ming SC, Goldmann H: Gastric polyps: a histogenetic classification and its relation to carcinoma. *Cancer* 18:721, 1965
- 5) Saegesser F, James D: Cancer of the gastric stump

- after partial gastrectomy (Billroth II principle) for ulcer. *Cancer* 29:1150, 1972
- 6) **Matzner MJ, Raab AP, Spear PW:** Benign giant gastric rugae complicated by submucosal gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 18:296, 1951
  - 7) **Herfarth C, Schlag P:** *Gastric Cancer*. first edition. Berlin, Springer-Verlag, 1979, p 72
  - 8) **Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johnsen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A:** Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 33:711, 1980
  - 9) **Bleiberg H, Galand P:** In vitro autoradiographic determination of cell kinetic parameters in adenocarcinomas and adjacent healthy mucosa of the human colon and rectum. *Cancer Res* 36:325, 1976
  - 10) **Hattori T:** Histological and autoradiographic study on development of group III lesion (dysplasia group III) in the stomach. *Path Res Pract* 180:36, 1985
  - 11) **Kriss JP, Revesz L:** The distribution and fate of bromodeoxyuridine in the mouse and rat. *Cancer Res* 22:254, 1962
  - 12) **Gratzner HG, Pollack A, Ingram DJ, Leif RC:** Deoxyribonucleic acid replication in single cells and chromosomes by immunologic techniques. *J Histochem Cytochem*, 24:34, 1976
  - 13) **Morstyn G, Hsu SM, Kinsella T, Gratzner HG, Russo A, Mitchell JB:** Bromodeoxyuridine in tumors and chromosomes detected with a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 72:1844, 1983
  - 14) **Sugihara H, Hattori T, Fukuda M:** Immunohistochemical detection of bromodeoxyuridine in formalin-fixed tissues. *Histochemistry* 85:193, 1986
  - 15) **Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Levin EM, Levin VA, Rupp SM:** Cell kinetic studies of in situ human brain tumors with bromodeoxyuridine. *Cytometry* 6:627, 1985
  - 16) **Hoshino T, Nagashima T, Cho KG, Murovic JA, Hodee JE, Wilson CB, Edwards MSB, Pitts LH:** S-phase fraction of human brain tumors in situ measured by uptake of bromodeoxyuridine. *Int J Cancer* 38:396, 1986
  - 17) **Oehlert W, Keller P, Henke M, Strauch M:** Gastric mucosal dysplasia: what is its clinical significance? *Front Gastrointest Res*, 4:173, 1979
  - 18) **Ming SC:** *Precursors of gastric cancer*. First edition. New York, Praeger Publishers, 1984, p 9
  - 19) **Nagayo T:** Dysplasia of gastric mucosa and its relation to the precancerous state. *Gann* 72:813, 1981
  - 20) **Ming SC, Goldmann H, Frieman DG:** Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. Light and electron microscopic study. *Cancer* 20:1418, 1967
  - 21) **Jass JR:** Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 33:801, 1980
  - 22) **Iida F, Kusama J:** Gastric carcinoma and intestinal metaplasia: significances of types of intestinal metaplasia upon development of gastric carcinoma. *Cancer* 50:2854, 1982
  - 23) **Nagayo T:** Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. *Gann Monogr Cancer Res*, 11:245, 1971
  - 24) **Cuello C, Correa D, Zarama G, Lopez J, Murray J, Gordillo G:** Histopathology of gastric dysplasia. Correlations with gastric juice chemistry. *Am J Surg Pathol*, 3:491, 1979
  - 25) **Ming SC:** Dysplasia of gastric epithelium. *Front Gastrointest Res* 4:164, 1979
  - 26) **Gratzner HG:** Monoclonal antibody of 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: a new reagent for detection of DNA replication. *Science* 218:474, 1982
  - 27) **Nagashima T, De Armond SJ, Murovic J, Hoshino T:** Immunocytochemical demonstration of S-phase cells by antibromodeoxyuridine monoclonal antibody in human brain tumor tissues. *Acta Neuropathol* 67:155, 1985
  - 28) **Dolbeare R, Gratzner H, Dallavicini MG, Gray JW:** Flow cytometric measurement of total DNA content and incorporated bromodeoxyuridine. *Proc Nat Acad Sci* 80:5573, 1983
  - 29) **Nagashima T, Hoshino T:** Rapid detection of S-phase cells by antibromodeoxyuridine monoclonal antibody in 9L brain tumor cells in vitro and in situ. *Acta Neuropathol* 66:12, 1985
  - 30) **Nagashima T, Murovic JA, Hoshino T, Wilson CB, De Armond SJ:** The proliferative potential of human pituitary tumors in situ. *J Neurosurg* 64:588, 1986
  - 31) **Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB:** Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas: Cell kinetics studies with bromodeoxyuridine labelling. *J Neurosurg* 65:790, 1986

— Abstract —

**A Study on the Cell Kinetics  
of the Dysplastic Epithelium  
in the Stomach**

**Jong-Hee Nahm, M.D. and Kyu-Hyuk Cho, M.D.**

*Department of Pathology, Chonnam University Medical  
School Kwangju, Korea*

This study was designed to evaluate the biological behavior of the dysplastic lesion of the stomach by applying immunohistochemical method for bromodeoxyuridine (BrdUrd).

The results obtained were as follows.

1) In most hyperplastic and dysplastic lesions, the

proliferative cell zones, loci of BrdUrd-labelled cells, were found in the upper layer of the mucosa, whereas they were confined to the neck zone in the normal gastric mucosa.

2) The labelling indices (LIs), percentages of BrdUrd-labelled cells, were 11.0% to 13.6% in the normal gastric mucosa, and were 14.3% to 17.9%, 16.4% to 19.2% and 17.4% to 20.7% in the simple hyperplasia, in the atypical hyperplasia and in the dysplasia, respectively. These findings suggested that proliferative potential in hyperplasia and dysplasia were greater than that in normal gastric mucosa, the higher the grade of dysplasia being, the greater the proliferative potentials.

**Key Words:** Gastric dysplasia, Cell kinetics, Bromodeoxyuridine, Immunohistochemistry, Monoclonal antibody



# 위 선종과 선암종에 있어서 Carcinoembryonic Antigen (CEA)과 Epithelial Membrane Antigen (EMA)에 대한 면역조직화학적 연구

고신대학 의학부 병리학교실 및 부산대학교 의과대학 병리학교실

김 혜 숙 · 허 만 하 · 이 선 경

## 서 론

근래에 이르러 위 방사선학적 검사법 및 내시경 진단학적 지식이 진보함에 힘입어 조기 위암이 자주 발견되게 되었다. 조기 위암과 더불어 선종의 발견도 증가되고 있다. 이 선종은 임상적 및 병리조직학적 소견들이 작은 크기의 조기 선암종과 유사한 점이 많다. 따라서 양자의 감별이 해결해야 할 문제점으로 대두되었다. WHO의 위종양 명명법<sup>1)</sup>에 의하면 비 악성 종양성이고 이형성 소견을 보이는 위점막의 병변을 선종이라 칭하고 있다.

또한 이런 병변을 이형상피소<sup>2)</sup>, II. Subtype<sup>3)</sup>, 선종양 용종<sup>4,5)</sup>, 이형성(dysplasia)<sup>6,7)</sup>, 경계영역 병변<sup>8)</sup>등 다양한 이름으로 불려지고 있으며, 다양한 명칭과 같이 이 병변의 생물학적 본질에 관하여도 논란이 있다.

中村등<sup>9)</sup>은 선종 71병소를 광학현미경적 및 전자현미경적으로 관찰하고 선종성 병소들 중 신생물이라고 인정되는 것과 위 고유 점막이 장상피화생의 한 과정이라고 인정되는 것등이 있었다고 하였으나, 선종의 본질에 관하여 정확한 언급을 회피하였다. 한편 Kohfujii<sup>10)</sup>는 선종과 분화가 잘된 선암종을 면역조직화학적 방법으로 검토하고, 두 병변은 특성이 다른 별개의 질환이라고 시사하였으며, 菅野등<sup>11)</sup>은 선종을 구성하는 선관들의 소견이 장점막의 Lieberkühn 선의 분열층과 비슷한 점을 들어, 이 병변의 본태는 장상피화생 혹은 조직의 성숙장애라고 하면서, 장기양 과형성(organoid hyperplasia)에 속하는 질병일 것이라는 의견을 피력하였다. 그러나, 오래전 부터 이 병변은 양성 질환과 악성 질환의 경계영역 병변이라고 인정되어, 자궁경부의 상피내 종양인 이형성(Dysplasia)과 같은 병변으로 생각되어 지고 있다. 위 선종은 그 본태가 선명하지 못할 뿐 아니라 크기가 작

은 조기 선암종과의 감별이 어려운 중례들이 자주 관찰된다. 양자의 감별에 관하여서는 형태학적으로<sup>9,11-14)</sup> 또는 임상적으로<sup>15,16)</sup> 연구한 보고들이 적지 않으나, 아직 정확도가 높은 감별점이 발견되지 못하고 있는 실정이다. 근래 여러가지 세포 또는 종양의 표지자(marker)들<sup>15-21)</sup>이 알려진 후로는 종양의 진단 혹은 감별을 위하여 세포 표지자들에 관한 면역조직화학적 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나, 위에 발생하는 선종과 분화된 조기 선암종의 감별진단을 위한 연구는 별로 없는 것 같다.

저자는 이 점에 착안하고, 여러가지 상피성 종양 특히 위장관계 점막에 발생하는 종양의 표지자라고 알려져 있는 Carcinoembryonic antigen (CEA)과 Epithelial membrane antigen (EMA)를 두 병변들과 인접점막에서 검사 하였다.

이형성 변화가 비교적 심한 위 선종과 작고 분화가 잘된 선암종의 표본들을 선택하여 CEA와 EMA의 검출 부위 및 반응 정도를 면역조직화학적으로 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

본 연구에 사용한 재료는 1981년 부터 1987년 까지 만 7년간 부산대학교 병원과 고신의료원에서 얻은 절제한 위에서 진단된 이형성 변화가 심한 선종 12예와 절제위에서 종양이 근육층까지 침범한 위암 중 잘 분화된 선암종 15예였다. 이 조직들은 10%중성 포르마린에 고정한 후 파리핀 포매에 의한 block을 제작하여 보관하고 있던 것들이다.

## 2. 방 법

조직은 4-5 $\mu$ m 두께의 절편으로 깎아서 조직학적 소견을 관찰하기 위하여서는 hematoxylin-eosin 증염색을 실시하였고, CEA와 EMA의 면역조직화학적 반응을 조사하기 위하여서는 BioGenex 회사에서 제공한 PAP kit를 이용하였다. 이것들에 대한 염색 방법을 간단히 소개하면 다음과 같다.

먼저 조직 절편을 56°C 내지 58°C에서 30분간 가온시킨 후 실온에서 탈파라핀과 탈수를 시켰다. 다음 조직 내의 혈구에 존재하는 내재성 과산화수소의 활성을 억제하기 위하여 3% 과산화수소로 10분간 처리하였고, 단백질과의 비특이성 결합을 막기 위하여 정상 돈혈청에 20분간 반응시켰다. 이렇게 처리한 조직에 일차항체인 토끼의 항혈청을 30분간 반응시킨 후 연체항체(link antibody)를 20분간 부착시켰다.

다음으로 PAP 복합체를 20분간 반응시켜, 3% 과산화수소와 N, N-dimethyl formamide에 녹인 aminoethyl carbazole과 0.1 M acetate buffer를 잘 섞어서 만든 기질액에 40분간 반응시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 핵 염색을 하여 glycerol gelatin으로 봉입하였다.

상기한 각 염색과정에 있어서 여분 시약을 표본으로

부터 제거하기 위하여서는 인산완충액(PBS) (PH 7.6 $\pm$  0.02)로 충분히 수세하였다. 그리고 염색할 때는 언제나 양성대조와 음성대조 표본을 병행 염색하였다. CEA와 EMA에 대한 면역반응 정도를 표시하기 위하여 병소의 대부분이 양성일 때는 고도(+++), 병소의 반 정도가 양성일 때는 중등도(++), 병소의 소 부분만 양성일 때는 경도(+), 그리고 전혀 인정되지 아닐 때는 음성(-)의 4단계로 구분하였다.

## 성 적

선종과 인접 위점막에 있어서 CEA와 EMA의 면역반응성은 Table 1-1과 1-2에 제시되어 있다. 선종에서 CEA는 25%에서 경도의 양성을 EMA는 83.3%에서 양성을 보였으며 선종인접점막의 CEA와 EMA의 면역반응성의 양성은 각각 75.0%와 91.7%이었다. Table 1-2에서 선종과 인접점막의 CEA 양성을 비교한 성적을 보면  $\chi^2=6.000$ 으로 다소 의미있는 차가 인정되었고 ( $p<0.05$ ), EMA 양성을 비교한 성적을 보면  $\chi^2=0.200$ 으로 통계학적으로 유의한 차가 인정되지 아니하였다.

선암종과 인접 위점막에 있어서 CEA와 EMA에 대한 면역반응성은 Table 2-1과 2-2에 제시되어 있다. 선

Table 1-1. Immunoreactivity of CEA and EMA in adenoma and it's neighbouring mucosa of the stomach

Antigen	Tissue	Degree of reactivity				Total
		+++	++	+	-	
CEA	Adenoma	0	0	3	9	12
	Mucosa	0	2	7	3	12
EMA	Adenoma	0	4	6	2	12
	Mucosa	0	3	8	1	12

Table 1-2. Comparison of CEA or EMA immunoreactivity between adenoma and neighbouring gastric mucosa

Tissue	Antigen	Degree of reactivity				Total
		+++	++	+	-	
Adenoma	CEA	0	0	3	9	12
	EMA	0	4	6	2	12
Mucosa	CEA	0	2	7	3	12
	EMA	0	3	8	1	12

$\chi^2$ (CEA)=6.000 ( $p < 0.05$ )       $\chi^2$ (EMA)=0.200 ( $p > 0.05$ )

Table 2-1. Immunoreactivity of CEA and EMA in adenocarcinoma and neighbouring mucosa of the stomach

Antigen	Tissue	Degree of reactivity				Total
		+++	++	+	-	
CEA	Carcinoma	3	6	4	2	15
	Mucosa	0	2	9	4	15
EMA	Carcinoma	0	5	7	3	15
	Mucosa	0	5	8	2	15

Table 2-2. Comparison of CEA or EMA immunoreactivity between Adenocarcinoma and neighbouring mucosa of the stomach

Tissue	Antigen	Degree of reactivity				Total
		+++	++	+	-	
Carcinoma	CEA	3	6	4	2	15
	EMA	0	5	7	3	15
Mucosa	CEA	0	2	9	4	15
	EMA	0	5	8	2	15

$X^2$  (CEA)=5.980 ( $p < 0.05$ )       $X^2$  (EMA)=0.001 ( $p > 0.05$ )

Table 3-1. Comparison of CEA immunoreactivity between adenoma and adenocarcinoma, and between neighbouring mucosae of adenoma and carcinoma of the stomach

Tissue	Degree of reactivity				Total
	+++	++	+	-	
Adenoma	0	0	3	9	12
Carcinoma	3	6	4	2	15
Neighbouring mucosa					
of adenoma	0	2	7	3	12
of carcinoma	0	2	9	4	15

$X^2$  (Tumor)=10.444 ( $p < 0.005$ )       $X^2$  (Mucosa)=0.008 ( $p > 0.05$ )

Table 3-2. Comparison of EMA immunoreactivity between adenoma and adenocarcinoma, and between neighbouring mucosae of adenoma and adenocarcinoma of the stomach

Tissue	Degree of reactivity				Total
	+++	++	+	-	
Adenoma	0	4	6	2	12
Adenocarcinoma	0	5	7	3	15
Neighbouring mucosa					
of adenoma	0	3	8	1	12
of carcinoma	0	5	8	2	15

$X^2$  (Tumor)=0.039 ( $p > 0.05$ )       $X^2$  (Mucosa)=0.259 ( $p > 0.05$ )