

## 간세포암종을 동반한 간경변증에 대한 형태 계측학적 연구

서울대학교 의과대학 병리학교실

강 경 훈 · 김 용 일

### Morphometric Analysis of Cirrhotic Nodules in Hepatocellular Carcinoma-bearing Livers

It has been well known that liver cirrhosis, regardless of its etiology, is an important pre-disposing factor in hepatocarcinogenesis. However, the type of cirrhosis in hepatocellular carcinoma(HCC)-bearing liver varies not only by geographic areas but also with the criteria applied for morphological classification of cirrhosis. To elucidate the relationship between the nodule size of HCC-bearing cirrhotic liver and clinicopathologic features, we measured cirrhotic nodule areas of 49 surgically resected HCC cases using image analyzer. The morphological type of cirrhosis was predominantly macronodular(49%), and followed by mixed(37%) and micronodular(14%). Seventy percent of the cases showed seropositivity for HBsAg. The average area of cirrhotic nodules was significantly larger in HBsAg-positive cases(mean: 6.14mm<sup>2</sup>) than that of HBsAg-negative cases(mean: 2.5 mm<sup>2</sup>)(p<0.05), and their size was bigger in cases with grossly expansile pattern of HCC than those cases with infiltrative ones(p<0.05). Based on the above findings, we assume that seropositivity of HBsAg may influence on the regenerative activity of cirrhotic nodules and also subsequent increase of risk for further development of HCC. The presence of cirrhosis and nodule size seem to be the important contributing factors to determine the growing patterns of HCC.

**Key Words:** Cirrhosis, Cirrhotic nodule, Hepatocellular carcinoma, Morphometry, Image analysis

#### 서 론

간세포암종은 우리나라 남자에서 두번째로 높은 발생을 보이는 악성종양으로서 그 발암기전을 해석하기 위하여 인체 및 실험동물을 대상으로 여러가지 시도가 이루어지고 있다. 간경변증과 간세포암종과의 연관성에 대해서는 오래 전부터 주목되어 왔었고, 지역에 따

라서 다르지만 간세포암종의 60~90%에서 간경변증을 동반하고, 간경변증 환자가 간세포암종을 병발하게 되는 빈도가 5~40% 정도로 보고되고 있다<sup>1-6</sup>. 간세포암종의 유발인자 중에서 간경변증이 차지하는 비중이 크다는 사실은 누구도 부인할 수 없으며, 간경변증이 차지하는 비중이 크다는 사실은 누구도 부인할 수 없으며, 간경변증이 어떤 원인에 의해서 초래되었든, 간경변증 그 자체로서 간세포암종 발생의 위험을 안고 있다<sup>4,7</sup>. 특히 B형 간염 바이러스에 의한 간경변증의 경우 발암 가능성이 더 높다는 것도 잘 알려져 있다.

간세포암종에 수반된 간경변증의 주된 형태학적 유형이 보고자에 따라 대결절형, 혼합 결절형, 또는 소결절형이라고 다양하게 보고되어 있는데<sup>8-17</sup>. 이는 간경

접 수 : 1991년 2월 11일, 게재승인 : 1991년 3월 29일  
주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-460  
서울대학교 의과대학 병리학교실, 강 경 훈  
\*본 연구에 소요된 경비의 일부는 1988년 일본 문부성 해외공동 암 연구비(김용일)로 충당되었음.

변증의 형태학적 분류가 제대로 확립되어 있지 않은 상태에서 관찰자 임의의 기준에 따라 분류했기 때문이거나 지역간에 간경변증의 주된 원인이 다르기 때문인 것으로 추정된다. 1978년 WHO<sup>18)</sup>가 제시한 간경변증 분류 지침에서도 기준이 명료하지 않아 관찰자의 해석에 따라 달리 분류될 여지가 많다. 따라서 간세포암종에 수반되는 주된 간경변증의 형태학적 유형을 분명히 하기 위해서는 형태 계측학적 방법을 이용한 계량화가 요청된다. 더욱이 간경변증을 동반한 간세포암종과 간경변증이 없는 간세포암종의 육안적 성장 양상이 차이가 있다는 일부 보고<sup>6,11)</sup>가 있는 점을 미루어 보아서도 우리나라에서의 간세포암종 수반 간경변증의 특성을 객관화 할 필요가 있다.

본 연구는 간세포암종에 수반된 간경변증의 결절들의 크기를 영상분석기(image analyzer)를 이용하여 정확하게 계측하여 계량화의 근거로 삼고, 계측한 자료에 근거하여 간세포암종에 수반된 간경변증의 형태학적 분류를 시도한 후, 간세포암종을 동반한 간경변증들의 임상적 및 병리학적 특성들(나이, 성별, HBs Ag, 황성도, 이형성, 동반된 간세포암종의 크기 및 육안적 유형)과 간경변증 결절들의 크기와의 연관성에 대해 조사코자 하였다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 연구재료

1988년 1월부터 1990년 8월까지 2년 7개월 동안 서울대학교병원에서 외과적으로 절제된 157예의 간세포암종을 일차 연구 대상으로 삼고 병리검사 결과 보고서 및 임상기록을 조사하였다. 그중 간경변증을 동반한 95예를 추출하고 중앙 변연부로부터 충분히 (3 cm 이상) 떨어져 있는 부위에서 간경변증을 보이는 2개 이상의 파라핀 블록을 구할 수 있었던 49예를 최종 연구대상으로 하였으며, 영상분석기를 이용하여 간경변증 결절의 크기를 계측하였다. 영상분석기의 분석대상으로서 담관성 경변증이나 불완전 격벽성 섬유화 증례는 제외하였다.

### 2. 연구방법

1) 임상기록 검토: 연구대상 환자들의 성별, 연령, 혈청 B형 간염 표면항원(HBsAg)과 항체(HBsAb)

등에 대해서는 의무기록지를 참조하였다.

2) 병리조직학적 검색: 외과적으로 절제된 모든 간조직은 본교실의 계획된 절차에 따라 일차적으로 육안적인 관찰을 하고 10% 중성 포르말린 용액에 24시간 ~ 48시간 고정한 후 대략 1.0 cm 내의 연속 단면을 내어, 단면의 특성을 중심으로 육안적 유형을 분류하였다. 가장 대표적인 단면 1개를 적절한 크기로 잘라 조직구축학적 방법에 따라 도식화할 수 있도록 하였다. 그후 통상의 조직 표본 제작법에 따라, 탈수, 투명, 침투의 과정을 거친 후 파라핀에 포매하고 4~5  $\mu$ m의 두께로 박절한 후 hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 하고, 필요에 따라 Masson's trichrome 염색과 orcein 염색을 병행하였다.

3) 간세포암종의 육안적 유형분류: 간세포암종의 육안소견에 따른 유형분류는 Eggel(1901) 분류를 개선한 일본 간암연구회(Japanese Liver Cancer Study Group: JLCSG)의 분류에 따라 단 결절형(single nodular type), 단결절-주위파급형(single nodular type with perinodal extension), 산재성 다결절형(multinodular discrete type), 융합성 다결절형(multinodular confluent type), 괴상형(massive type), 미만형(diffuse type)으로 나누었다. 암종의 크기는 최대 장경으로 표시하였다.

4) 간경변증의 형태학적 분류: 예비검사를 통해서 대부분의 재생성 결절이 타원형이었던 점을 확인하고 장경 3 mm, 단경이 2 mm인 타원형의 단면적 4.8 mm<sup>2</sup>을 기준으로 하여 4.8 mm<sup>2</sup> 이상을 대결절, 4.8 mm<sup>2</sup> 이하를 소결절로 구분하였다. 영상분석기의 계측 결과를 이용하여 각 예에서 이러한 대결절들의 면적합이 전체 결절들의 면적합의 70% 이상을 차지할 때 대결절형, 30~69%에 해당할 때 혼합 결절형, 30% 미만에 속할 때 소결절형으로 분류하였다.

5) 간경변증의 황성도: 간경변증의 황성도는 간세포의 파괴, 문맥강내 염증세포 침윤, 조각괴사(piece-meal necrosis), 초점괴사등을 고려하여 평가하였고, 이 중 조각괴사를 중요시하였다. 간실질과 섬유성 격벽 경계부, 즉 결절의 가장자리에 괴사-염증 반응이 심하고, 경계가 불분명하며 섬유조직 격벽에 단핵구나 림프구의 침윤과 섬유모세포의 숫적 증가가 있을 때 황성도가 있는 것으로 평가하였다.

6) 간세포 이형성(Dysplasia): Anthony 등<sup>20)</sup>의 기

준에 따라 간경변증 결절내에 핵의 다형성, 세포비대, 농염성, 다핵성등을 가진 간세포가 산재성 또는 집단으로 나타날 때 이를 간세포 이형성이 있다고 정의하였다. 이러한 간세포 이형성의 정도를 I, II, III의 등급으로 나누어 등급 I은 평균 3×2 cm 크기의 유리 슬라이드 한개에서 이형성을 보이는 곳이 5군데 미만일 때, 등급 II는 5~9군데 일 때, 등급 III은 10군데 이상일 때로 하였다.

7) 영상분석기를 이용한 간경변증 결절들의 크기 측정: H-E 염색 표본을 광학현미경적으로 검색하여, 간세포암종이 없이 간경변증으로만 이루어져 있는 파라핀 블록중에서 각 예(case)당 최소한 2개 이상을 재박절하고, Masson's trichrome 염색과정 중 Biebrich scarlet acid fuchsin 용액 염색을 뺀 modified Masson's trichrome 염색을 시행하였다.

이 유리 슬라이드 표본을 영상분석기(digital autoradiographic system, Amersham)의 투시판 위에 올려 놓고 video camera를 통해 영상을 입력시켜, image monitor에 나타난 영상을 보면서 간경변증의 재생결절 개개의 면적을 구하였다. 결절의 면적은 결절의 경계를 따라 여러개의 점을 찍고, 이것들을 꼭지점으로 하는 다각형을 만들어 이 다각형의 면적으로서 결절의 면적을 대변토록 하되, 이 점들의 갯수를 충분히 늘려서 거의 결절의 단면과 같은 모양을 보이도록 하였다. 육안적으로 하나의 결절이라고 할지라도 조직 표본에서는 얇은 띠에 의해 여러개의 작은 결절들로 나누어져 있는 것을 볼 수 있었으며, 이런 경우 작은 결절들이 분명하게 띠에 의해 주변과 구별되는 경우에 한하여 별개의 결절로 인정하고 측정하였다.

## 결 과

1988년부터 1990년 8월까지 서울대학교병원에서 간세포암종의 진단하에 외과적으로 절제된 157예중에서 간경변증을 동반한 예는 95예(61%)였고, 이중에서 담관성 간경변증 2예와 불완전 격벽성 섬유화 5예가 포함되어 있었다.

### 1. 영상분석기를 이용한 간경변증 결절의 크기 측정 및 간경변증의 형태학적 분류

간경변증으로만 이루어져 있는 파라핀 블록을 2개 이상 구할수 있었던 49예에 대해서 결절단면의 면적을 측정한 바 결절단면적 평균값의 최소는 1.27 mm<sup>2</sup> 이었고 최대는 15.32 mm<sup>2</sup>이었다. 단면적 평균값이 클수록 분산의 정도가 크고, 단면적 평균값이 작을수록 분산의 정도가 작았다. 단면적 평균값들의 중간값(median)은 4.4 mm<sup>2</sup>이었다. 0.5 mm<sup>2</sup>를 간격으로 하는 도수분포를 구하였을 때 5.5~6.0 mm<sup>2</sup>과 1.5~2.0 mm<sup>2</sup>구역에 각기 6예씩 있었다(Fig. 1). 단면적이

Table 1. Types of HCC-bearing cirrhosis

Nodule area (> 4.8 mm <sup>2</sup> )	Type	No. of cases	%
≥70%	Macronodular	24	49
30~69%	Mixed	18	37
≤30%	Micronodular	7	14
Total		49	100

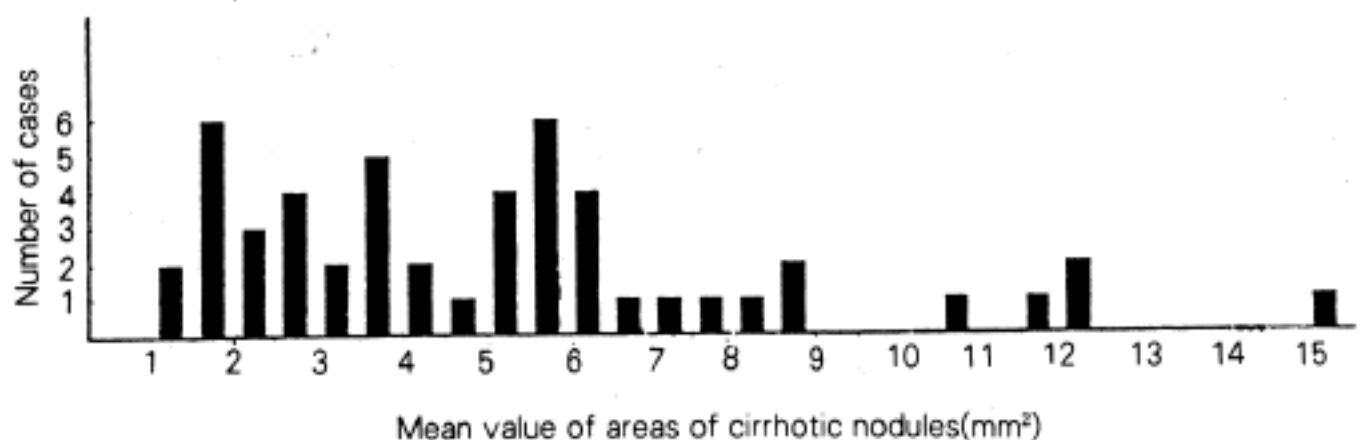


Fig. 1. The distribution pattern of mean values of area of nodules in HCC-bearing cirrhotic livers.

4.8 mm<sup>2</sup>이상의 것들의 면적합이 해당 예의 전체 결절들의 단면적 합 70% 이상을 차지하는 대결절형은 24예(49%), 30~69%를 차지하는 혼합결절형이 18예(37%), 30%미만인 소결절형이 7예(14%)였다(Table 1).

## 2. 나이 및 성별

간세포암종 환자 157명의 평균 연령은 53세였고, 남녀비는 7.2:1(유난히 남성 편중성을 보인 점이 특이함)이었으며, 이중 간경변증을 동반한 환자 95명의 평균 연령은 54세였고 남녀비는 7:1이었다. 간경변증이 없는 환자의 평균연령은 51세이고 남녀비는 7.3:1이었다. 영상분석 대상환자의 평균연령은 55세였고 남녀비는 15:1이었다. 환자의 연령에 따른 결절단면적 평균치의 분포는 Fig. 2와 같이, 유의한 상관 관계가 없었다.

## 3. B형 간염표면 항원(HBsAg)

157명의 환자중에서 혈청내 HBsAg 및 HBsAb의 유무에 대한 정보를 얻을 수 있었던 137예 중 HBsAg 양성을 보인 것은 97예(71%)였고, 간경변증을 동반한 간세포암종 환자 81예중 55예(68%)에서 HBsAg 양성을 보였다. 영상분석 대상 환자 49예중

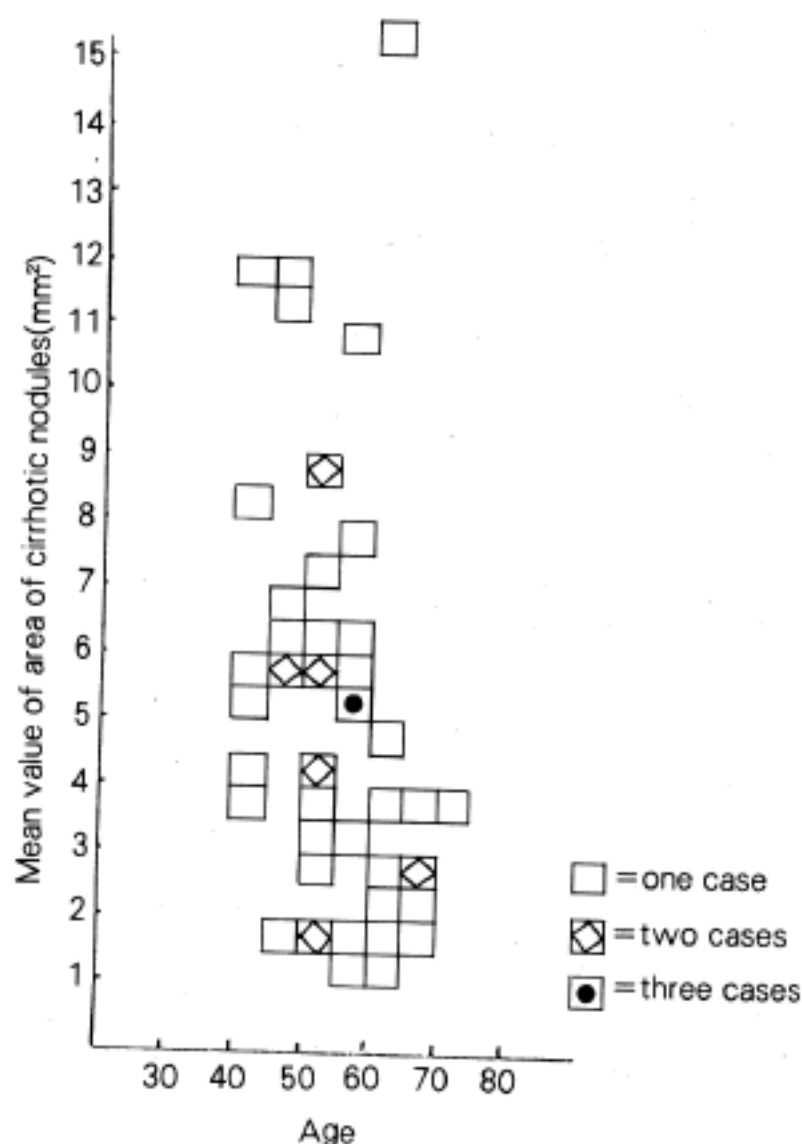


Fig. 2. Age and mean value of nodule areas in HCC-bearing cirrhotic livers.

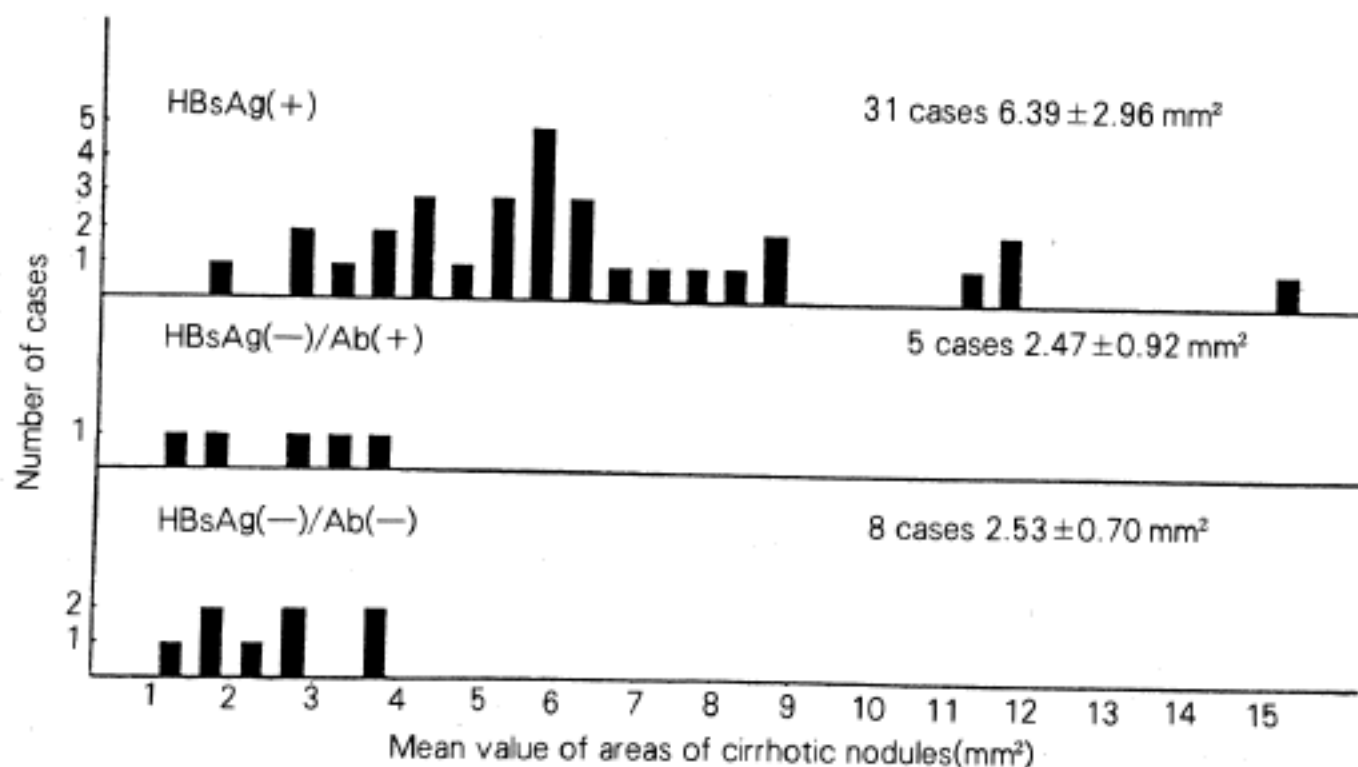


Fig. 3. The distribution pattern of mean values of cirrhotic nodule areas by HBs Ag positivity in HCC-bearing cirrhotic livers.

에서 70%가 양성이었다. HBsAg 유무에 따른 결절 단면적 평균치의 분포는 Fig. 3과 같다. HBsAg이 양성일 때 결절 단면적 평균치의 평균값은 6.39 mm<sup>2</sup>이었으나, 음성일 경우의 평균값은 2.50 mm<sup>2</sup>으로서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05).

#### 4. 간세포암종의 크기 및 형태학적 유형

간경변증에 수반되어 있는 간세포암종의 장경은 평균 4.38 cm이고, 간경변증이 없는 경우에는 8.24 cm으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05) (Table 2). 간세포암종의 육안적 유형은 Table 3과 같다. 단결절형의 빈도는 간경변증이 있는 예의 52%인 반면 간경변증이 없는 경우에는 34%였고, 괴상형은 간경변증이 없는 예의 20%인 반면 간경변증이 있는 경우에는 4%에 불과하였다. 종양의 크기에 따른 간경변증 결절면적의 평균치 분포는 Fig. 4와 같다. 소간세포암종의 기준인 장경 3 cm을 기준으로 하였을 때 종양 장경이 3 cm를 초과한 경우에서의 결절 면적 평균치의 평균값은 5.91 mm<sup>2</sup>이었고, 3 cm이하인 경우의 평균값은 4.02 mm<sup>2</sup>이었으나 통계학적으로 유의

한 차이는 아니었다(p>0.05). 종양 장경 4 cm을 기준으로 구분하였을 때 종양 장경이 4 cm이상인 경우에서의 결절면적 평균치의 평균값(6.14 mm<sup>2</sup>)은 4 cm이하인 경우의 평균값(3.82 mm<sup>2</sup>)보다 컸다(p<0.05). 그러나 HBsAg양성인 경우와 음성인 경우로 나누어서 종양 크기 4 cm이상과 미만인 경우의 결절 면적 평균치의 차이를 구하여 보았을 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

간세포암종의 육안적 유형에 따른 간경변증 결절면적 평균치와의 관계를 조사해 보았을 때 팽창형의 성장양상을 보이는 단결절형, 산재성 다결절형, 융합성 다결절형과 침윤형 성장양상을 보이는 주위 파급형, 괴상형간에서 통계학적으로 유의한 결절면적 평균치의 차이를 보였다(p<0.05)(Table 4).

#### 5. 간세포이형성 및 활성화도

영상분석 대상 환자 49예 중 간세포 이형성을 보이

**Table 2.** Tumor size in the cirrhotic and noncirrhotic livers.

Group	No. of cases	Variance	Mean (cm)
HCC with cirrhosis	95	8.63	4.38
HCC without cirrhosis	62	17.74	8.24

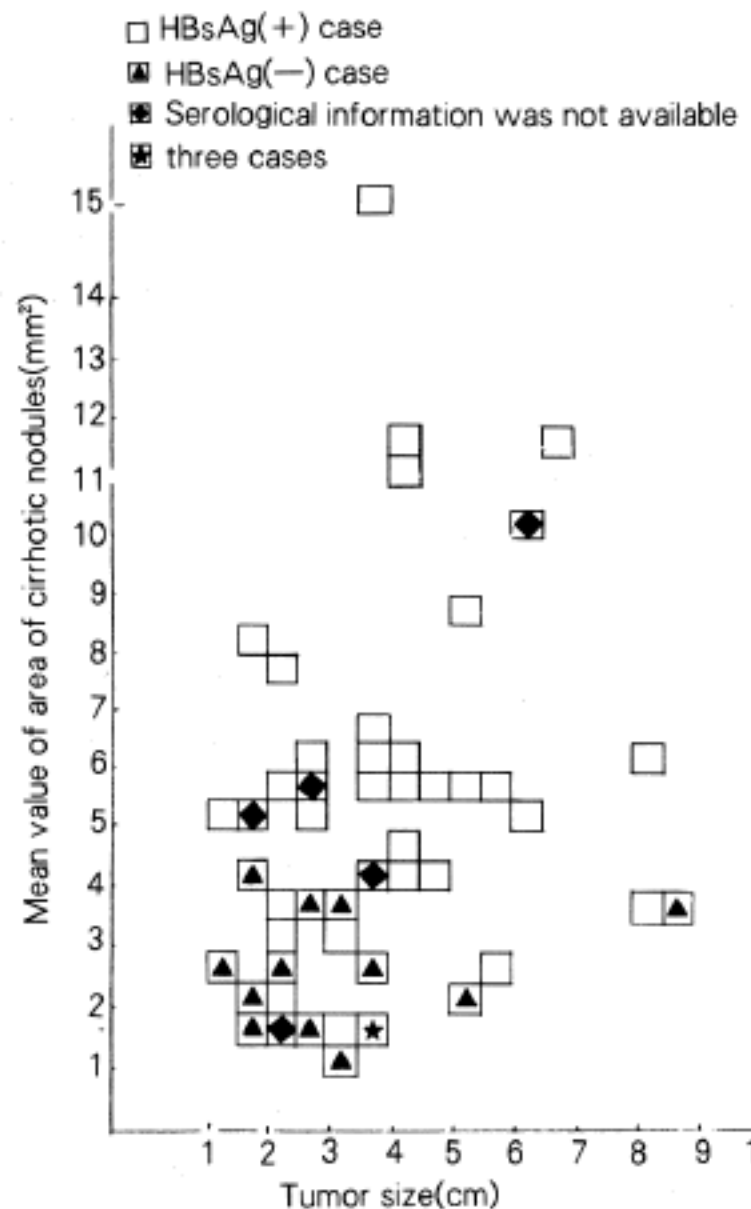
P<0.05

**Table 3.** Gross anatomic types of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers.

Group	SN	MC	MD	SE	M
HCC with cirrhosis	49 (52%)	6 (6%)	11 (12%)	25 (26%)	4 (4%)
HCC without cirrhosis	21 (34%)	4 (6%)	3 (5%)	22 (35%)	12 (20%)

SN: single nodular type, MC: multinodular confluent type,

MD: multinodular discrete type, SE: single nodular type with perinodal extension, M: massive type



**Fig. 4.** Relationship between tumor size and mean value of cirrhotic nodule areas.

**Table 4.** Comparison of cirrhotic nodule size between expansile and infiltrative growing patterns of hepatocellular carcinoma

Growing Pattern	No. of cases	Variance	Mean(mm <sup>2</sup> )
Expansile	37	11.25	5.50
Infiltrative	12	1.92	3.68

p<0.05

는 간경변증은 36예(73%)였고, 결절면적 평균치의 평균값은 5.5 mm<sup>2</sup>이었다. 이형성을 보이지 않는 13예(27%)에서의 평균값은 4.13 mm<sup>2</sup>이었고, 이들간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 간세포 이형성의 정도가 등급 II-III인 19예(39%)에서의 결절단면적 평균치의 평균값은 5.89 mm<sup>2</sup>이었지만 이형성을 보이지 않는 예들의 평균값과 비교할 때 통계학적으로 유의하지 않았다.

분석대상 환자 49예 중 20예에서 활동성 간경변증의 소견을 수반하였고 이들의 결절면적 평균치의 평균값은 4.55 mm<sup>2</sup>으로 비활성 간경변증 29예의 평균값 5.63 mm<sup>2</sup>보다 작았지만 통계학적 유의성은 없었다(p > 0.05)

## 고 찰

간경변증의 결절은 3차원적 입체구조물이기 때문에 결절이 잘리는 면에 따라서 그 결절이 소결절로 보일 수도 있고 대결절로 보일 수 있다. 또한 결절이 일정한 형태의 구조물이 아니고 다양한 형태의 복잡한 3차원적 구조를 간경변증의 경과중에 보이기 때문에 한 단면의 모습으로 입체적인 구조의 부피를 유추해 낸다는 것은 어려운 일이다<sup>21)</sup>. WHO에서 권장하는 간경변증의 형태학적 분류는 단면상에서의 결절의 지름 3 mm를 기준으로 분류하고 있으나 결절의 지름이 장경인지 단경인지에 대한 언급이 없고, 또한 혼합 결절형의 정의에서는 소결절과 대결절이 같은 면적비율로 있어야 한다는 건지, 아니면 같은 정도의 수로 있어야 한다는 건지에 대해서도 분명한 언급이 없다. 이러한 애매한 점은 대결절형과 소결절형의 정의에서도 마찬가지이다. 이는 결국 3차원적 구조물을 2차원적 단면상에서의 모습으로 분류하기 때문에 오는 어려움 때문

일 것이다. 따라서 저자들은 장경이 3 mm인 타원형의 면적 4.8 mm<sup>2</sup>을 기준으로 그 이상일 때 대결절, 이하일 때 소결절로 분류하였다. 결절의 장경 대신 결절의 면적을 구하는 이유는, 저자들의 형태학적 분류 기준이 결절의 수가 아니라 결절단면적의 합에 있기 때문이고, 또한 간경변증의 결절이 경계가 매끄러운 타원형들만 있는 것이 아니라 요철이 심한 복합소포체(multiacinar)의 형태를 보이는 것들이 있어, 이것들의 길이로 크기를 나타내기 보다는 면적으로 나타내는 것이 결절의 크기를 보다 잘 반영한다고 사료되어 면적을 구하였다. 물론 단면상의 소결절이 입체적 구조에서도 장경이 3 mm이하인 소결절이 아닐 수 있지만, 절단면에서 보이는 결절들의 절대 다수가 소결절이면, 단면상의 소결절이 입체적으로도 소결절일 것이다. 또한 절단면상에서 대결절의 비율이 높을수록 입체적으로 간경변증을 구성하는 결절들의 지름이 클 것이기 때문에 단면상의 형태학적 분류가 간경변증의 결절의 형태를 반영한다고 볼 수 있기에 의미가 있다고 생각한다. 결절이 triadal nodule이나 paratriadal nodule의 상태에서는 복합소포체의 중심에서 떨어진 주변부에서 단면으로 잘리는 경우, 소결절이 다수 나타나므로, 표본의 단면상에서 소결절이 대결절보다 수적으로 훨씬 많게 되므로, 현재의 형태학적 분류에서 수를 기준으로 하면 대결절형에 해당하는 예가 매우 적어지는데, 이를 면적의 개념으로 생각하면 이러한 문제점을 극복할 수 있다<sup>21)</sup>. 또한 영상분석시, 현미경이 아닌 투시판을 통해 영상을 입력시켰는데, 이는 현미경을 이용할 경우 결절을 중복 측정하거나 빠뜨릴 가능성이 많았기 때문에 투시판법을 이용하였다. 그러나 투시판법을 통한 입력으로 나타난 영상은 육안표본의 단면을 확대하여 보여 주지만 현미경만큼 미세한 결절들을 선명하게 보여 주지 못하는 단점이 있었다.

간세포암종에 수반되는 간경변증의 주된 형태학적 유형은 대결절형 또는 혼합 결절형인데 이는 알콜성 간경변증이 많은 서구지역에서도 마찬가지이다. 간경변증이 대결절형의 형태를 갖게 되는 것은 간경변증의 원인과 간경변증의 오랜 시간 경과와 관련이 있다<sup>4)</sup>. 알콜성 간경변증의 경우 초기에는 소결절형의 유형을 보이지만 후기에는 대결절형의 유형을 보인다<sup>24)</sup>. 서구지역의 간세포암종에 동반된 간경변증의 주된 원인이 알콜이고 또한 주된 형태가 대결절형이라는 것은 알콜

성 간경변증의 형태변화를 잘 말해 주고 있다<sup>7,12,13</sup>. 소결절에서 대결절로의 변화는 결절내의 간세포의 재생성 증식능력을 의미하는 것이고, 간세포암종에 수반된 간경변증의 주된 형태가 대결절형이라는 것 역시 이러한 활발한 재생과정이 간세포암종의 발암과 관련이 있음을 시사해 주고 있다.

본 연구에서 HBsAg 양성인 증례의 결절면적이 HBsAg 음성인 경우보다 컸다는 사실과 간염후성 간경변증의 형태학적 유형이 대부분 대결절형이라는 것은 B형 간염 바이러스가 간세포증식과 관련이 있음을 암시하고, 이러한 활발한 증식이 B형 간염 바이러스의 종양 발생을 촉진시키는 역할을 한다고 볼 수 있다<sup>4,7,11</sup>. 이것은 B형 간염 바이러스에 의해 초래된 간경변증이 다른 원인에 의해 초래된 간경변증보다 그리고 간경변증이 없는 바이러스성 간염보다 간세포암종을 잘 일으킨다는 것으로도 뒷받침된다<sup>23</sup>.

간경변증을 수반한 간세포암종의 평균 크기가 간경변증을 수반하지 않은 간세포암종보다 작은 것은 간경변증으로 인한 종상과 징후로 간경변증이 없는 예보다 조기 발견되었을 가능성이 있어, 종양의 크기가 작을 것이라고 추측할 수 있다. 그러나, 서울대학교병원 자료에 의하면 간경변증이 없는 간세포암종 환자와 간경변증이 있는 간세포암종 환자간에 나이 차이가 별로 없고, 또한 간경변증을 동반한 간세포암종 환자가 자신이 간경변증을 가지고 있는지에 대해 모르고 지내다가 간세포암종을 진단 받게 되는 경우가 대부분이었다. Nakashima 등<sup>11</sup>에 의하면 간경변증이 없는 경우 간의 무게가 평균 2902 g인 반면, 간경변증을 동반한 경우 평균 1254~2084 g이었고, 이에 대한 설명으로, 간경변증이 있는 경우 간 부전으로 인해 종양이 충분히 자라기 전에 사망할 것이기 때문이라고 하였다. 그러나 사망예가 아닌 본 연구의 대상에서는 간부전으로만 설명할 수 없고 아마도 다음과 같은 요소가 작용하리라 본다. 즉 종양의 발생과 성장이라는 과정으로 나누어서 고려해 보면 종양의 성장은 종양세포 자체의 성장속도(doubling time) 이외에 혈액의 공급이 필수적인 것이다. 간경변증의 변화된 혈류순환과 허혈상태가 종양의 성장에 좋은 배지가 못되고 또한 간경변증의 섬유화로 인하여 증가된 경도가 종양의 성장에 장애가 되리라고 추측할 수 있다. 간경변증을 수반한 간세포암종을 관찰해 보면 종양주위 피막형성 정도가 더

심한 경향을 보이며 이러한 섬유화의 증가는 간경변증이 없는 상태보다 있는 상태에서 보다 더 잘 일어날 수 있으리라 생각되며, 이러한 섬유화의 증가가 종양의 부피증가에 저항하는 요소가 되리라고 본다.

간경변증을 동반한 간세포암종의 육안적 유형의 반수 이상이 단결절형인 반면, 간경변증이 없는 간세포암종의 경우에는 단결절-주위증식형과 괴상형이 주종을 이루고 있었다. 이는 간경변증이 종양의 육안적 성장 양상에 영향을 미치고 있음을 시사하며, 상술한 요소들로도 이해할 수 있다. 팽창형의 성장 양상을 특징으로 하는 단결절형, 다결절 융합형, 다결절 산재형의 주변 간경변결절의 면적 평균치가 침윤형의 성장양상을 보이는 단결절-주위증식형, 괴상형의 간경변결절 면적 평균치보다 높은 것은 간경변증의 결절의 크기와 종양의 육안적 성장 양상과 관련이 있음을 시사해 준다. 간경변증을 이루는 결절의 크기가 전반적으로 클수록 종양은 팽창형의 성장양상을 보이고, 결절의 크기가 작거나 간경변증이 없는 경우 종양은 침윤형의 성장양상을 보이는 경향이 있었으나 이들에 대한 정확한 설명은 간세포암종과 간경변증을 구성하는 세포의 역동학적 연구(kinetics)나 실험적 모델을 이용한 재심을 요한다.

## 요약 및 결론

외과적으로 절제된 157예의 간세포암종 중에서 간경변증을 동반한 49예를 대상으로 간세포암종 수반 간경변증의 특성을 조사하였다. 영상 분석기를 이용하여 간경변증 결절의 단면을 계측하였고, 이 계측치에 근거하여 간세포암종에 수반된 간경변증의 형태학적 분류를 시도하였다. 49예 중 결절 단면적 평균값의 중간값은  $4.4 \text{ mm}^2$  ( $1.27 \text{ mm}^2 \sim 15.32 \text{ mm}^2$ )이었다. 간세포암종을 동반한 간경변증의 형태학적 유형은 대결절형이 24예(49%), 혼합결절형 18예(37%), 소결절형 7예(14%)이었다. HBsAg 양성 및 음성 증례의 결절 단면적(평균치의 평균값)은 각각  $6.39 \text{ mm}^2$  및  $2.50 \text{ mm}^2$ 으로서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). 팽창형 및 침윤형 성장양상을 보인 간세포암종의 결절단면적은 각각  $5.50 \text{ mm}^2$  및  $3.68 \text{ mm}^2$ 으로서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). 간경변증 유무에 따른 간세포암종의 장경은 각각 4.38 cm

및 8.24 cm이었고 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 간세포 이형성이 있거나 비활동성 간경변증일수록 결절면적은 컸지만 통계학적으로 유의하지는 않았다. 이상의 결과는 B형 간염 바이러스의 존재가 간경변증 결절의 재생능력과 관련이 있고, 활발한 재생과정이 간세포암종 유발가능성을 높임을 시사해 주고 있다. 또한 간경변증의 존재와 그 결절의 크기가 간세포암종의 육안적 성장양상에 영향을 미치고 있음을 시사하고 있다.

### 참 고 문 헌

- 1) Chlebowski RT, Tong M, Weissman J, et al: *Hepatocellular carcinoma: Diagnostic and prognostic features in North American patients. Cancer* 53: 2701~2706, 1984
- 2) Johnson PJ, Krasner N, Portmann B, Eddleston ALWE, Williams R: *Hepatocellular carcinoma in Great Britain: Influence of age, sex, HBsAg status, and etiology of underlying cirrhosis. Gut* 19: 1022~1026, 1978
- 3) Kew MC, Popper H: *Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Sem Liver Dis* 4: 136~146, 1984
- 4) MacSween RN, Anthony PP, Scheuer PJ: *Pathology of the Liver. 2nd ed, London, Churchill Livingstone, 1987, pp 598-600*
- 5) Nagasue N, Yakaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K: *The natural history of hepatocellular carcinoma: A study of 100 untreated cases. Cancer* 54: 1461~1465, 1984
- 6) Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K, et al: *Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers: A comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. Cancer* 49: 450~455, 1982
- 7) Kew MC: *Role of cirrhosis in hepatocarcinogenesis. Falk Symposium* 51. 1989, pp 37~45
- 8) Gibson JB, Wu PC, Ho JCI, Lauder JJ: *HBsAg, hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Hong Kong. A necropsy study. Br J Cancer* 42: 370~377, 1980
- 9) Ihde DC, Sherlock P, Winawer SJ, Fortner JG: *Clinical manifestations of hepatoma. Am J Med* 56: 83~91, 1974
- 10) MacDonald RA: *Primary carcinoma of the liver; A clinico-pathologic study of 108 cases. Arch Intern Med* 99: 266~277, 1957
- 11) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al: *Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer* 51: 863~877, 1983
- 12) Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH: *The morphology of cirrhosis. J Clin Path* 31: 395~414, 1978
- 13) Omata M, Ashcavai M, Liew C-T, Peters RL: *Hepatocellular carcinoma in the USA: Etiologic consideration. Gastroenterology* 76: 276~287, 1979
- 14) Purtilo DT, Gottlieb LS: *Cirrhosis and hepatoma occurring at Boston city Hospital(1917~1968). Cancer* 32: 458~462, 1973
- 15) Steiner PE: *Cancer of the liver and cirrhosis in trans-Saharan Africa and the USA. Cancer* 13: 1085~1145, 1960
- 16) Tong MJ, Sun S-C, Schaeffer BT, Chang N-K, Lo K-J, Peters RL: *Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Am Intern Med* 75: 687~691, 1971
- 17) Vogel CL, Anthony PP, Sadikali F, Barker LF, Peterson MR: *Hepatitis associated antigen and antibody in hepatocellular carcinoma: Results of a continuing study. J Natl Cancer Inst* 48: 1583~1588, 1972
- 18) Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al: *The morphology of cirrhosis: Definition, nomenclature, and classification. Bulletin of the World Health Organization* 55: 521~540, 1977
- 19) Scheuer PJ: *Liver Biopsy Interpretation. 4th ed. London, Bailliere Tindall, 1988, pp 131~146*
- 20) Anthony PP, Vogel CL, Barker LF: *Liver cell dysplasia: A Premalignant condition. J Clin Path* 26: 217~223, 1973
- 21) Rappaport AM, MacPhee PJ, Fisher MM, Phillips MJ: *The scarring of the liver acini(cirrhosis): Tridimensional and microcirculatory consideration. Virchows Arch Pathol Anat* 402: 107~437, 1983
- 22) Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al: *Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology* 3: 928~931, 1983
- 23) Anthony PP: *Precancerous changes in the human liver. J Toxicol Environ Health* 5: 301~333, 1979