

간세포이형성

— 조직병리학적 특성 및 증식능 조사를 중심으로 한 141예의 분석 —

서울대학교 의과대학 병리학교실

송 상 용 · 김 용 일

Liver Cell Dysplasia

— Analysis of 141 cases with reference to histopathologic characterization and proliferative activity —

Sang Yong Song, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Liver cell dysplasia of Anthony(LCD) is a common association in hepatocellular carcinoma (HCC)-bearing liver and has been regarded as a premalignant condition with strong linkage to hepatitis B virus infection and cirrhosis. A total of 189 surgically resected livers [HCC(168 cases), cholangiocarcinoma(3 cases), metastatic carcinoma(3 cases), and non-neoplastic lesions(15 cases)] were reviewed to elucidate the nature of LCD by means of light microscopic examination, in situ hybridization method for HBV DNA and expression of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) using immunohistochemical technique. LCD was present in 141 cases(74.6%), and its prevalence rate was independently significant in HCCs with or without cirrhosis than other groups. There was no difference in mean age, although LCD-positive group was younger than its negative counterpart. Association rate of LCD in HCC-cirrhosis group was statistically significant than the non-cirrhotic group, and higher histological grading of LCD was correlated well with wider distribution pattern and clustering. Seropositivity of HBsAg was not correlated with presence of LCD or with histological grading. In situ hybridization technique using HBV DNA probe demonstrated fine granular stainable particles even in LCD cells. Immunohistochemical study for PCNA revealed that the proliferative activity of LCD was lower than that of the cirrhotic cell. With the above results it is concluded that LCD reflects neither a regenerating condition nor a premalignant lesion but suggests a reactive change. (Korean J Pathol 1992; 26: 338~347)

Key Words: Liver cell dysplasia, In situ hybridization, Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Hepatocellular carcinoma

서 론

접 수: 1991년 12월 16일, 게재승인: 1992년 4월 3일
주 소: 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

* 본 연구에 소요된 경비의 일부는 1992년도 서울대학교 병원 임상연구비 및 1990년도 일본 문부성 한일 간암 공동 연구비로 충당되었음.

일반적으로 세포이형성은 전암성병변으로 알려져 있고 자궁경부 상피의 이형성이 가장 대표적인 경우이다. 1973년 Anthony 등은 간세포암종을 수반한 간에서 이와 비슷한 세포이형성을 간세포 이형성(liver cell dysplasia: LCD)이라고 하였고 이것을 전암성

병변이라고 주장하였으며 아래와 같은 몇 가지 조직학적 기준을 설정하였다¹⁾. 첫째, 세포종대를 보이며, 정상세포보다 2~3배 커지지만 핵-세포질 비는 정상을 유지한다. 둘째, 핵 다형성을 보이며, 농염성 및 다핵성을 동반할 수 있다. 셋째, 이들 이형성 세포들은 집단으로 나타나기도 하고, 전 경변성결절을 차지하기도 한다. 그러나, 이것이 다른 장기의 암종의 경우와 같이 전암성 병변으로 관여하는지에 대해서는 연구자마다 의견이 서로 다르다²⁻¹⁰⁾. 또한 LCD에 대해 형태학적 분류가 확립되어 있지 않고 그 등급 체계도 연구자마다 차이가 있기 때문에 이에 대한 정립이 강력히 요망되고 있다. 아울러 근자에는 in situ hybridization, 유량세포계측법, 형태계측, 그리고 전자현미경 등 다양한 방법들이 LCD를 규명하는데 이용되었지만 아직도 이의 정확한 성상, 특히 전암성 여부에 대해서는 여전히 이견이 분분하다. 주목할 점은 실험적 간세포암종 발암과정에서는 효소변이소 등이 전암성 병변으로 알려졌는데 반하여^{11,12)}, 인체에서는 이에 상응하는 병변이 발견되어 있지 않고 근자에는 선종성 과증식이 일부 인체 간세포암종에 선행한다는 사실이 알려져 있을 뿐이어서 이형성 간세포 집단의 종양성 성상 유무의 확인이나 이에 관련된 인자와의 관계를 밝히는 일은 매우 중요하다.

우리나라는 다른 어느 나라보다 만성 간질환, 특히 B형 간염의 유병율이 높고 또한 간세포암종은 한국 남성에서 두번째로 높은 발생을 보이는 악성종양이다. 한편 LCD의 출현 빈도에 대한 검색이 이 등¹³⁾에 의하여 간 침생검 조직에서 시도된 바 있지만, 채취조직의 제한성 때문에 그 유의성에 문제가 있다. 따라서 본 연구는 절제된 간조직을 이용하여 첫째, LCD의 출현 빈도와, 동반된 병변 및 혈청 B형 간염 바이러스 표면항원(HBsAg)과의 통계학적 유의성 여부를 조사하였으며, 둘째, LCD에 대한 형태학적 분류를 시도하고, 그 일환으로 세포학적 등급(cytologic grading)과 조직학적 구분(histologic typing)을 독립적으로 시도하여 이 두 가지 분류가 비슷한지에 대한 경향분석을 시행하였다. 셋째, 이러한 LCD 세포내의 HBsAg 존재 여부를 알기 위해 orcein염색을 시행하고, HBV DNA에 대한 in situ hybridization을 시행하였으며, 넷째, 증식성세포핵항원(proliferating cell nuclear antigen; PCNA)에 대한 염색을 시행하여 LCD 세포의 증식능을 조사하고, 궁극적으로는 이러한 증식성의 판정이 LCD의 전암성 여부 및 그 성상에 대한 실마리를 제공할 것으로 기대하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1988년 1월부터 1990년 12월까지 3년 동안 서울 대학교병원에서 외과적으로 절제된 197예의 간세포암

종과 21예의 기타 병변을 본 연구의 대상으로 하였다. 이들 종례의 조직 표본을 재검색한 후 병리검사 결과 보고서 및 의무기록을 조사하였다. 이 과정에서 기록이 불충분하거나 조직보존이 좋지 않았던 예 및 비종양성 부위가 유리 슬라이드로 3장 미만인 29예를 제외하고 189예를 최종 연구대상으로 하였다. 기타 병변으로는 담관세포암종 3예, 간결석증 13예, 가성립프종 1예, 양성 낭종 1예, 및 전이성 선암종 3예 등이 포함되었다.

2. 방 법

1) 임상기록 조사: 연구대상 환자들의 성별, 연령, 혈청 HBsAg 등에 대한 정보는 의무기록을 열람하여 확인하였다.

2) 병리조직학적 검색: 외과적으로 절제된 간조직을 육안적으로 관찰하고, 10% 중성 포르말린 용액에 24~48시간 고정한 후 대략 0.5 cm 두께의 연속 절편을 내었다. 그중 가장 넓고 대표적인 단면 전체를 적당한 크기로 잘라 통상의 조직표본 제작방법에 따라 탈수, 투명, 침투의 과정을 거친 후, 파라핀 포매하고 4 μm의 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다. 총 189예중 광학현미경적 예비검사를 거쳐 간세포 이형성 등급 II-III이나 소엽상 분포를 보인 일부 예에 대해서는 orcein염색, HBV DNA에 대한 in situ hybridization, 및 PCNA 염색을 시행하였다.

(1) Anthony의 LCD; Anthony 등이 보고한 LCD의 현미경적 특성¹⁾을 충실히 적용하였으며 이에 대한 확대/축소해석이나 변형된 정의의 적용은 피하였다.

(2) 세포학적 등급; 이형성 세포의 세포학적 등급에 대해서는 보고자들에 따라 차이가 있고 정설이 없다. 따라서 저자들은 대상 예를 수 차례 관찰하면서 아래와 같은 기준을 설정하였고, 이에 따라 등급을 나누었다. Anthony의 기준중 가장 중요한 것은 핵 다형성으로서 이를 주된 기준으로 삼았다.

① **I 등급(mild grade);** 세포 종대가 있고 종대정도가 일정하다. 핵은 농염성을 보이지만 핵소체는 분명하지 않고 핵 염색질도 균일한 염색상을 보인다. 핵-세포질 비는 정상세포와 같다.

② **II 등급(moderate grade);** 세포 종대가 있고 종대정도가 불규칙해진다. 핵의 농염성이 불규칙하지만 핵소체는 없고 핵막의 모양도 일정하다. 핵-세포질 비는 정상세포와 같다.

③ **III 등급(severe grade);** 세포 종대와 소세포이형성이 관찰되며 다양한 크기의 이형성 세포를 관찰할 수 있다. 핵의 농염성이 불규칙하고 핵소체가 자주 관찰되며 핵막의 모양이 불규칙해진다. 핵-세포질 비는 정상에 비해 증가하기도 한다.

(3) 조직학적 분류; 대부분의 보고에서 세포학적 등

급과 조직학적 분류가 같이 행하여지거나 특별히 언급되지 않는 바, 본 조사에서는 세포학적 분류와 집단형성에 대한 형태학적인 분류를 하고 이 두가지 분류가 통계학적으로 일치하는지에 대해서 그 여부를 조사하였다.

① **반점형(patchy type)**; 이형성 세포들이 경변성 결절 또는 간소엽 곳곳에 작은 집단(세포수 < 10개)으로 산재한다.

② **띠형(band type)**; 이형성 세포들이 띠 혹은 고리모양으로 모여서 나타난다.

③ **분절형 혹은 소엽형(segmental or lobular type)**; 이형성세포들이 경변성결절 또는 소엽의 일부 혹은 전체를 차지한 모양으로 나타난다.

3) In Situ Hybridization: 파라핀 포매된 조직을 4 μm 두께로 박절한 후 poly-L-lysine을 덮은 slide에 놓고 통상의 방법대로 탈-파라핀한 후 3% 과산화수소수로 5분 동안 처리하였다. Proteinase K는 0.01~1.0 mg/ml 범위에서 사용할 수 있으나 본 실험에서는 0.1 mg/ml로 사용했고 Enzo사의 Pathogen[®] kit를 사용하여 실험을 하였다.

4) PCNA 염색: 위와 같은 방법으로 과산화수소수 처리까지 끝낸 후, 인산완충액으로 3회 세척한 후 정상 쥐혈청으로 20분간 반응시키고, 여기에 PCNA에 대한 1차항체를 100배 희석하여 30분간 반응시켰다. 1차항체는 DAKO사의 PCNA[®]를 사용하였고, 이후

의 과정은 Vector사의 Vectastain[®] ABC kit를 사용하였다.

결 과

연구대상이 되었던 189예의 절제된 간조직을 간세포암종군(HCC군)과 비간세포암종군(비-HCC군)으로 나누어 LCD의 출현율을 비교하였다(Table 1). HCC군에서는 168예중 135예(80.4%)에서 LCD가 출현하여 비-HCC군에서 21예중 6예(28.6%)에서 출현한 것에 비해 통계적으로 유의한 연관성을 보였다(p-value < 0.001). HCC군중 간경변증을 동반한 집단과 그렇지 않은 집단의 LCD 출현율은 각각 80.6%와 80%이었고 통계적으로 유의하지 않았다(p-value > 0.5). 그러나 간경변증을 가진 집단과 그렇지 않은 집단으로 구분하여 LCD 유무를 조사했을 때는 간경변증군 109예중 88예(80.7%), 비간경변증군 80예중 53예(66.3%)에서 LCD가 출현하였고(Table 2) 간경변증이 LCD와 통계적으로 유의한 관계를 보였다(p-value < 0.05). 비간경변증군에서 LCD 양성인 경우에는 만

Table 1. Prevalence of liver cell dysplasia(Anthony) in resected livers

Hepatic tissue with	No. of cases	LCD(%)
Non-HCC lesions	21	6(28.6)
HCC only	60	48(80.0)
HCC with LC	108	87(80.6)
Total	189	141(74.6)

HCC: Hepatocellular carcinoma, LC: Liver cirrhosis, LCD: Liver cell dysplasia (p-value < 0.001)

Table 2. Prevalence rate of liver cell dysplasia with/without liver cirrhosis

Liver cirrhosis	Liver cell dysplasia		Total(%)
	present(%)	absent(%)	
present(%)	88(46.6)	21(11.1)	109(57.7)
absent(%)	53(28.0)	27(14.3)	80(42.3)
Total(%)	141(74.6)	48(25.4)	189(100.0)

(p-value < 0.05)

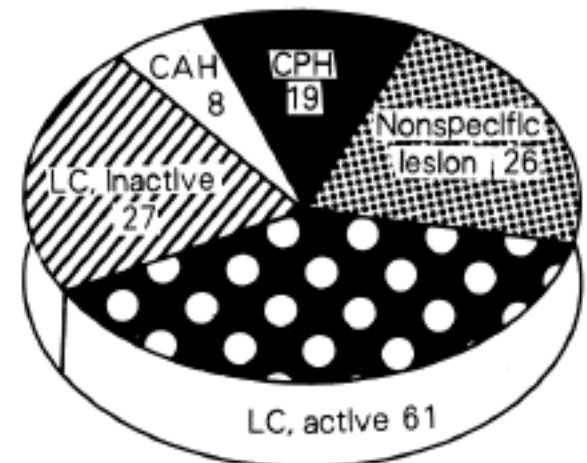


Fig. 1. Associated conditions of liver cell dysplasia in resected livers(CPH; Chronic persistent hepatitis, CAH; Chronic active hepatitis, LC; Liver cirrhosis).

Table 3. Prevalence rate of liver cell dysplasia according to activity of cirrhosis

Activity of cirrhosis	Liver cell dysplasia		Total(%)
	present(%)	absent(%)	
active(%)	61(56.0)	11(10.1)	72(66.1)
inactive(%)	27(24.7)	10(9.2)	37(33.9)
Total(%)	88(80.7)	21(19.3)	109(100.0)

(p-value > 0.1)

성 활동성 간염이 8예, 만성 지속성 간염이 19예, 그리고 비특이성 간염 및 정상간이 26예가 포함되었다(Fig. 1). 간경변증군을 활동성 여부에 따라 분류하였을 때는 활동성군이 72예, 비활동성군이 37예이었으며, 이들에서의 LCD 양성률은 각각 84.7%(61예), 73%(27예)로(Table 3) 통계적 유의성이 없었다(p -value >0.1). 연구대상을 다시 LCD집단과 비-LCD 집단으로 분류하였을 때 전체 연구대상중 LCD집단의 비율은 74.6%이었고(Fig. 2), 평균연령은 52.1세이었으며 50~59세의 연령군에서 가장 높은 분포를 보였다(Fig. 3). 반면 비-LCD집단의 평균연령은 54.2세이었고 남녀 성비는 각각 6.4:1과 2.4:1이었다(Table 4). 두 집단에서 공통적으로 비-HCC군→HCC군→간경변증동반 HCC군의 순서로 평균연령 및 남성비가 높았다. 연구대상중 혈청 HBsAg에 대한 결과를 알 수 있었던 131예중 108예가 LCD집단에 속하였고 23예가 비-LCD집단에 속하였다(Table 5). LCD집단에 속했던 예중 77예가 HBsAg 양성이었다(71.3%) 비-LCD집단에 속했던 예중에서는 14예가 양성이었다(60.9%). 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다(p -value >0.1).

LCD의 세포학적 등급은 I등급(Fig. 4a)이 41예

(29.1%), II등급(Fig. 4b)이 73예(51.8%), III등급(Fig. 4c)이 27예(19.1%)이었고, 조직학적 분류는 반점형(Fig. 5a)이 26예(18.4%), 띠형(Fig. 5b)이 95예(67.4%), 소엽형(Fig. 5c)이 20예(14.2%)이었다(Table 6). 두 가지 분류방법의 일치도 판정을 위해 Ridit분석법을 이용한 결과 Ridit score가 52.773(p -value <0.001)으로 조직학적 분류에 따른 세포학적 등급의 변화경향은 통계적으로 유의한 결과를 보였다.

LCD에 대한 orcein염색은 간세포암종, 간경변증 및 이형성세포를 동반한 11예에 대해 시행하였다. 간경변증세포(C), 이형성세포(D), 종양세포(T)의 각각에 대해 양성 여부를 판독하였는데, 모든 세포성분(C, D, T)이 양성인 경우는 1예였고, C-D가 양성인 경우가 2예, C-T가 양성인 경우가 1예, 그리고 C만 양성인 경우가 4예였다. 한편 모두 음성인 경우가 3예였다. 각 성분별로는 C가 양성인 경우가 8예, D가 양성인 경우가 3예, 그리고 T가 양성인 경우가 2예였다. 염색상은 대개 세포질내에 농축된 덩어리로 나타나는 경우가 많았고 간혹 미세한 입자의 집단으로 나타나는 경우도 있었다(Fig. 6). LCD의 경우 세포질이나 핵이 어둡고 호염기성인 경우가 많아 판독이 용이하지 않았기 때문에 확실한 경우만을 양성으로 하였다.

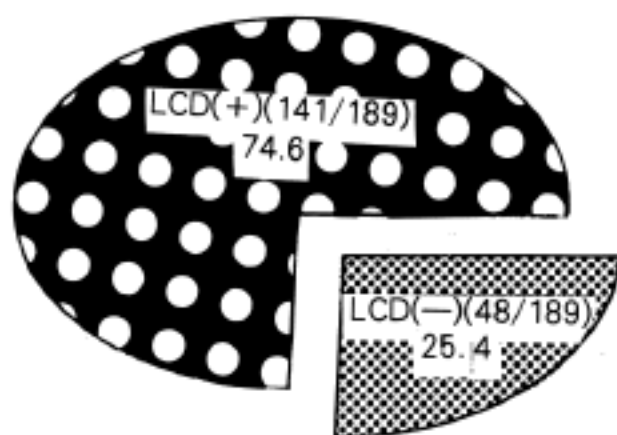


Fig. 2. Prevalence rate of liver cell dysplasia(LCD) in 189 resected livers.

Table 4. Mean age and sex ratio of 189 resected livers with/without liver cell dysplasia

Category	Age(yr)	Sex ratio(M : F)
LCD present	52.1	6.4 : 1 (122 : 19)
Non-HCC	45.7	2 : 1 (4 : 2)
HCC only	49.8	5 : 1 (40 : 8)
HCC with LC	53.8	8.7 : 1 (78 : 9)
LCD absent	54.2	2.4 : 1 (34 : 14)
Non-HCC	48.9	0.7 : 1 (6 : 9)
HCC only	52.8	5 : 1 (10 : 2)
HCC with LC	58.9	6 : 1 (18 : 3)

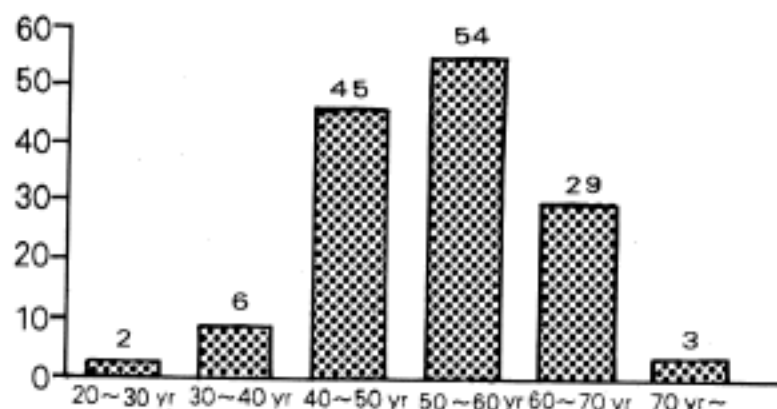


Fig. 3. Age distribution of 141 patients with liver cell dysplasia.

Table 5. Serum HBsAg positivity in 131 hepatocellular carcinoma patients with/without liver cell dysplasia

Category	No. of cases	HBsAg(%)
LCD present	108	77(71.3)
HCC only	39	28(71.8)
HCC with LC	69	49(71.0)
LCD absent	23	14(60.9)
HCC only	7	6(85.7)
HCC with LC	16	8(50.0)

(p -value <0.05)

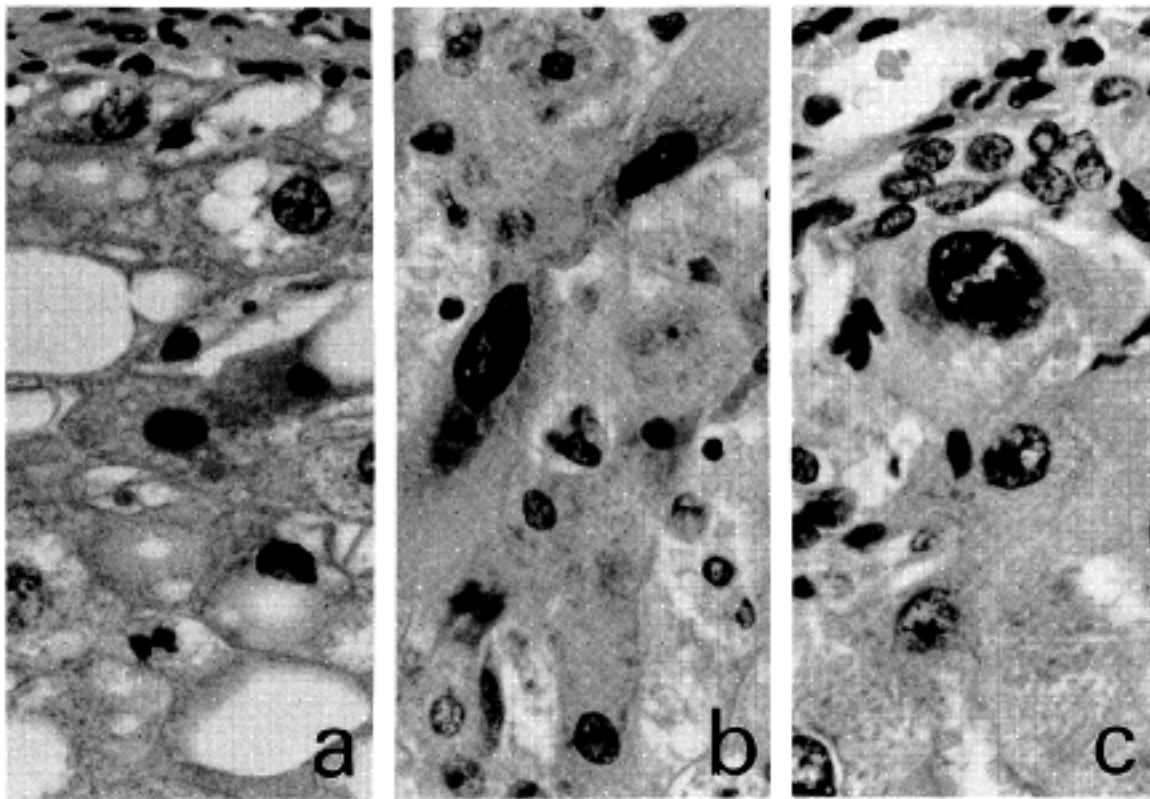


Fig. 4. Microscopic features of cytologic grading. **a.** Grade I dysplastic cell shows regular nuclear hyperchromasia with cellular enlargement. **b.** Grade II dysplastic cells have an irregular nuclear contour and chromatin pattern. Nuclear-cytoplasmic ratio is relatively preserved. **c.** Grade III dysplastic cell exhibits irregular nuclear chromatin pattern and prominent nucleoli. Nuclear-cytoplasmic ratio is sometimes increased.

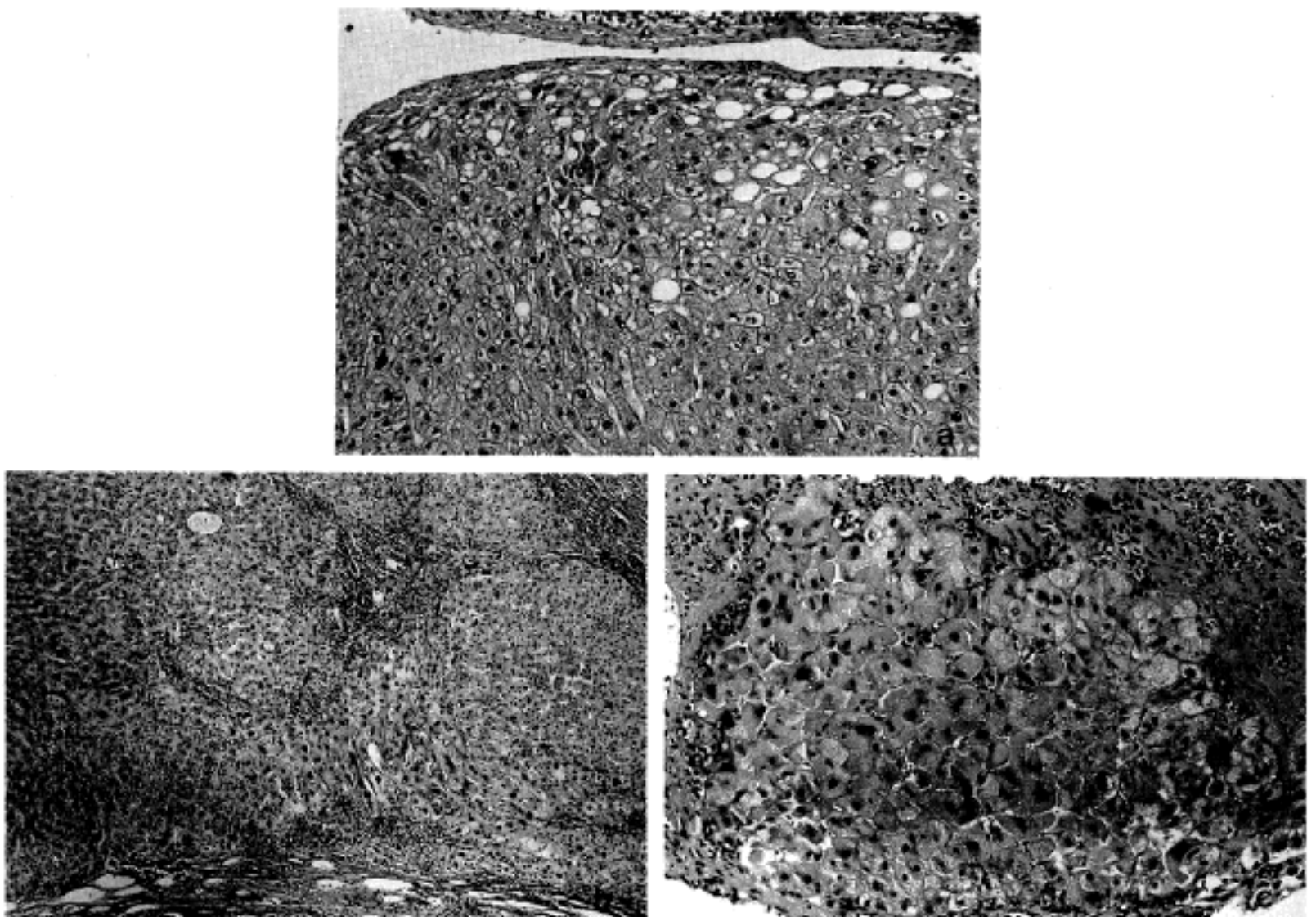


Fig. 5. Characteristic photographs of liver cell dysplasia by histologic distribution patterns. **a.** Patchy distribution of dysplastic cells usually located in the periphery of hepatic lobule. **b.** Band or linear distribution of dysplastic cells. **c.** Lobular distribution of dysplastic cells replacing an entire hepatic lobule.

In situ hybridization은 29예에 대해서 시행하였다. 예비검사로 orcein염색에 강양성을 보인 4예를 양성 대조군, 간질환이 아닌 다른 원인으로 사강한 신생아의 간조직을 음성 대조군으로 삼았다. LCD 2예에서 세포질내에 미세한 입자형태로 염색되었다(Fig. 7).

PCNA 염색은 21예에 대해서 시행하였고 400배로 관찰한 시야에서의 전체세포중의 양성세포 비율을 계산하였다(Fig. 8). 세가지 세포군중 어느 한 군이라도 양성인 경우는 도합 15예였고 이중에서 계산가능한 경우는 12예였다. 모든 세포군이 양성인 경우는 4예였고, 모두 음성인 경우가 6예였다. 각 성분 별로는 C양성 9예, D양성 6예, 그리고 T양성 10예였다. 이들의 양성률은 C의 경우가 26.2%(표준편차 15.49), D의 경우가 17.3%(표준편차 7.43), T의 경우가 34.1%(표

준편차 22.68)로서(Fig. 9) 이들의 증식능은 종양세포-간경변증세포-이형성세포의 순서로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p-value < 0.001). 염색상 역시 종양세포가 훨씬 강하게 나타났고 간경변증세포와 이형성세포간에는 별 차이가 없었다.

고 찰

LCD가 전암성 병변일 것이라고 보고된 이후 이에 관련된 연구는 크게 두 가지 방향으로 이루어졌다^{11,12}. 첫째는 임상적인 측면에서 의학 및 혈청학적인 연구를 통해 연관성을 조사하는 방향이고, 둘째는 병리학적인 측면에서 형태학 및 면역학적인 연구를 통해 그 성상을 규명하여 보려는 시도이다. 본 연구 역시 같은 맥락에서 벗어나지 않는다. 연구에 포함된 189예중 168예가 간세포암종이었고 그중 135예(80.4%)에서 LCD가 출현하여 다른 어느 조사보다도 높은 결과를 보였다. 실제로 우리나라에서 LCD의 양성률이 높을 것이라는 것은 이미 예상되었기 때문에 본 검색에서는 LCD의 양성을 확정하는데 신중을 기하여 LCD 세포가 3개 이상 모여 있지 않거나 간혹 한 두개가 보이는 경우는 음성으로 했음에도 불구하고 다른 어느 지역보다 높은 결과를 보였다^{13,14,18}. 한편 비-HCC군에서도 비교적 높은 양성률(28.6%)을 보였다. 물론 통계학적으로는 HCC군이 비-HCC군에 비해 LCD가 유의적인 연관성을 보였지만 다른 어느 조사에서도 비-HCC군이 10%이상의 양성률을 보인 적이 없다는 점에서 매우 특이한 결과라고 할 수 있다. Henmi 등¹⁵

Table 6. Nuclear grading and distribution pattern of liver cell dysplasia

Grade	Distribution pattern			Total
	patchy	band	lobular	
Mild	18	21	2	41
Moderate	8	60	5	73
Severe	0	14	13	27
Total	26	95	20	141

(p-value < 0.005)

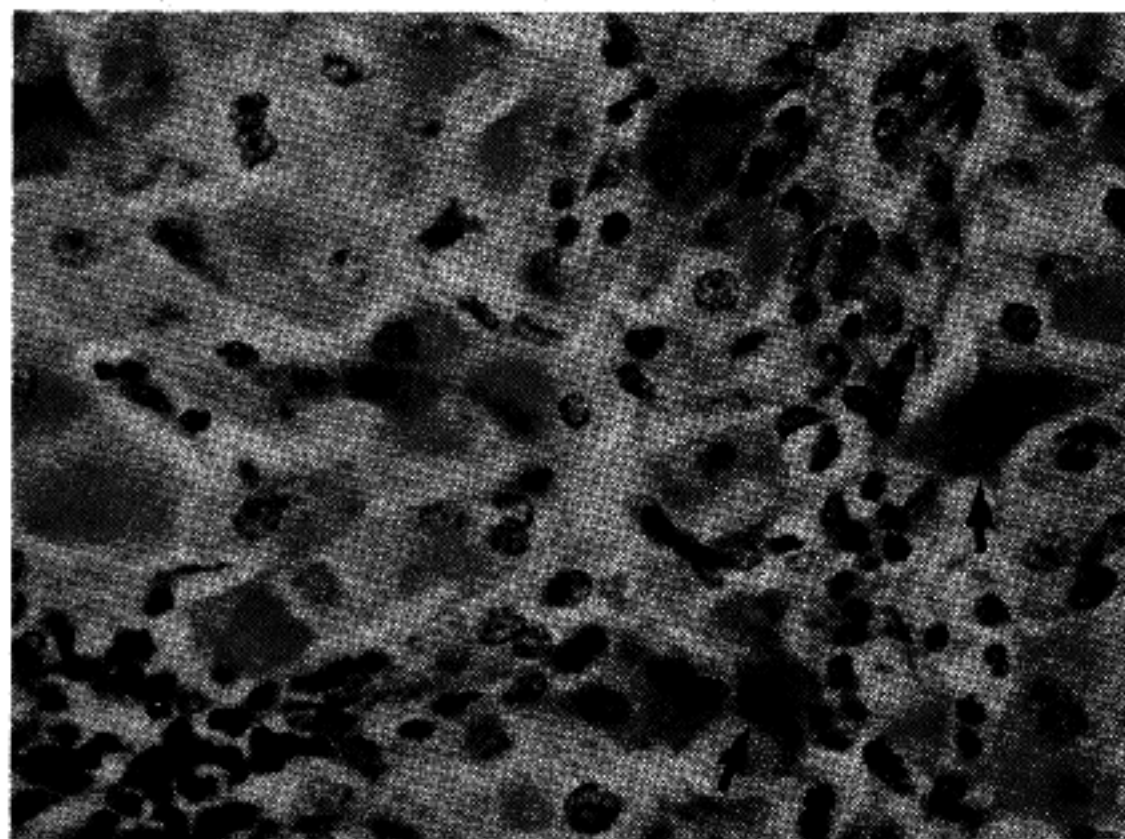


Fig. 6. Orcein positive dysplastic cells (arrow) in the cirrhotic liver (Shikata's orcein stain).

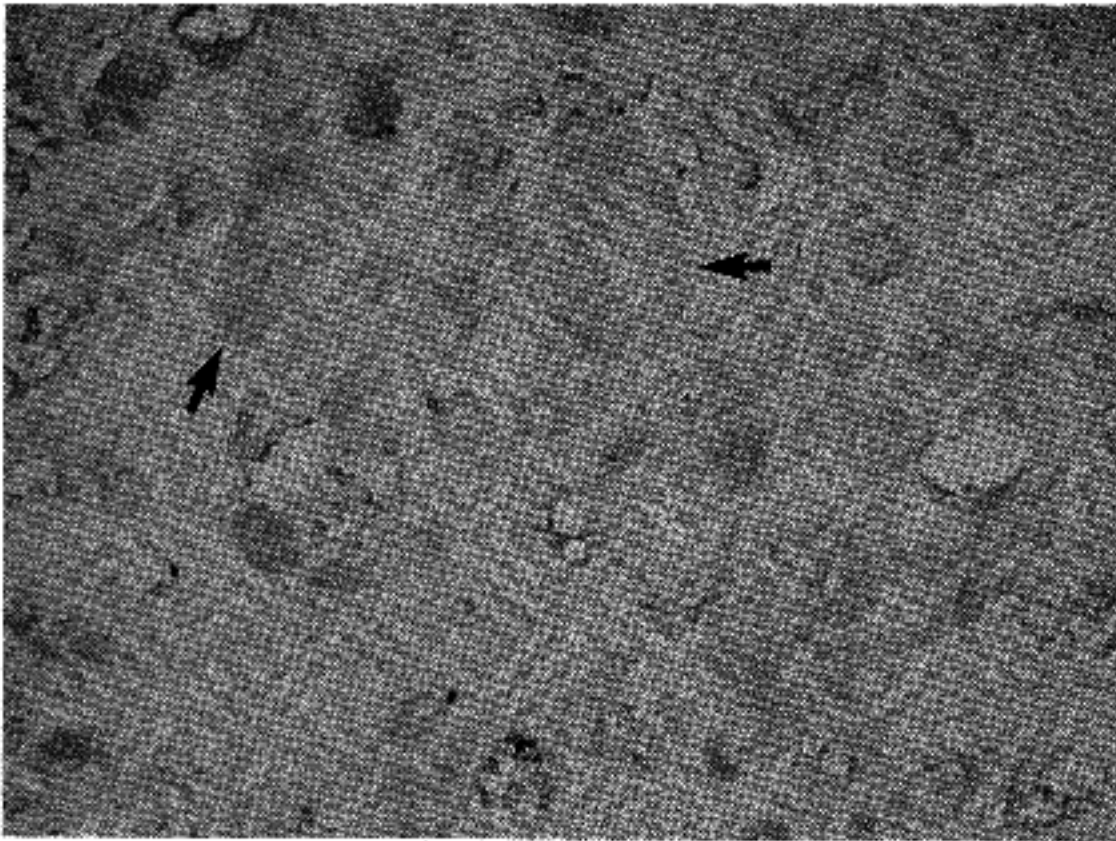


Fig. 7. In situ hybridization with HBV DNA shows both dysplastic (arrow) and cirrhotic cells with diffuse granular stainability.

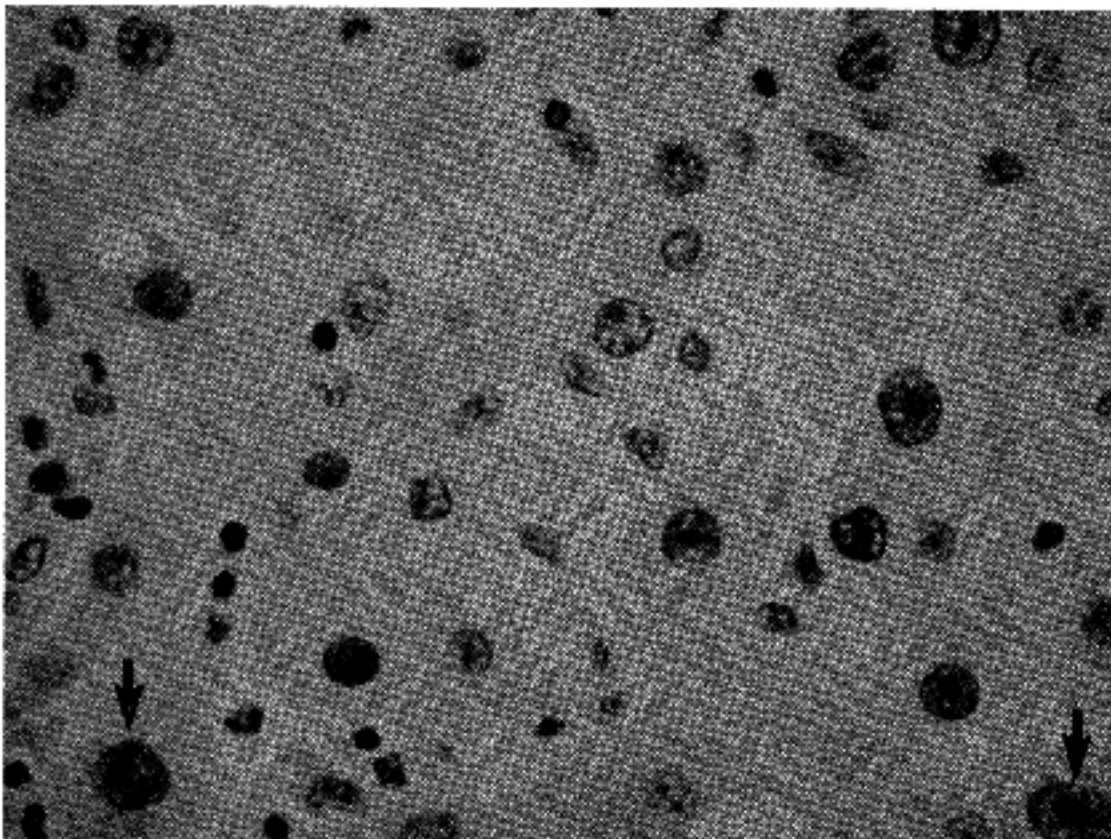


Fig. 8. Dysplastic (arrow) and cirrhotic cells are stained dark brown with proliferating cell nuclear antigen (ABC).

은 LCD 세포에 침착되어 있고 핵형태 측정 결과가 종양세포와는 다르며 Uchida 등¹⁴⁾의 연구에서 종양 세포와는 다른 효소 활성도를 보인다는 점을 들어 이것이 전암성 병변이 아니고 차라리 연령증가에 따른 노화현상의 일환일 것이라고 추정하였다. 본 조사의 경우 다른 조사에 비해 평균 연령이 높았던 점을 고려할 때 고령화에 따른 간세포의 노화현상일 가능성을 생각할 수 있으나 비-LCD군의 평균 연령이 더 높았

던 점, 그리고 Sakurai¹⁵⁾의 조사에서는 평균연령이 본 조사보다 높았음에도 불구하고 LCD양성률이 22%였다는 점에서 단순히 노화현상만으로 해석하기 어렵다고 생각된다. 또한 Anthony 등¹⁶⁾의 조사에서 보인 것과 같은 간경변증 → 이형성 → 간세포암종 전이를 뒷받침하는 연령의 비례적 증가도 관찰할 수 없었고 오히려 비-LCD군이 더 높은 평균연령을 보였다. 이는 다른 여러 조사에서도 뒷받침되고 있어서 연령변화만으

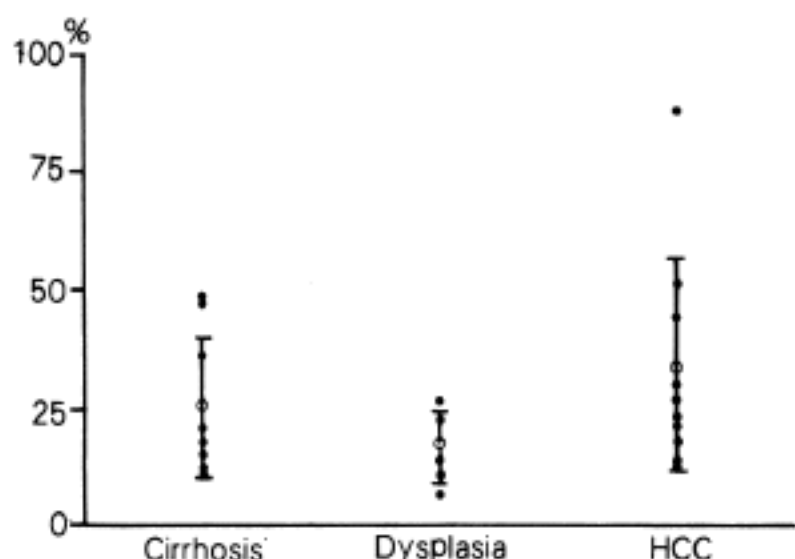


Fig. 9. Proliferative activity of cirrhotic cell, liver cell dysplasia, and hepatocellular carcinoma (HCC).

로 위의 진행식을 설명하기는 곤란하다.

LCD양성율과 HBsAg양성율간에 밀접한 연관성을 보인 다른 조사^{1,2,7,9,20)}와는 달리 본 조사에서는 통계학적 의미가 없었다. 또한 Cohen 등³⁾의 조사에서도 이들간에 연관성이 없어서 이것이 지역, 또는 기타 요인에 따른 차이일 가능성을 시사하고 있다. 간경변증과 LCD간의 관련성은 통계적으로 유의하게 나타났지만 본 조사의 경우 간경변증만을 보인 증례를 포함시킬 수 없었고 대부분이 간세포암종-수반 절제에 있던 점을 고려할 때 다른 요소들의 영향을 배제할 수는 없을 것이다. 간경변증의 활성도, 만성 활동성 간염, 만성 지속성 간염, 비특이성 간염 등도 모두 LCD의 유무와 관계가 없었다.

본 연구 과정에서 LCD의 정도나 조직학적 분포 양상이 비교적 다양하고 아직까지 이의 등급에 대한 정설이 없기에 이를 구분하려는 노력을 시도하였다. LCD의 분포영역이 얼마나 넓은지 혹은 LCD의 분획이 어느 정도인가를 기준으로 한 등급체계도 있었지만 이런 경우 주어진 조직의 대표성 여부, 특히 절제 간의 경우 비종양성 부위의 면적이 증례마다 다르고 따라서 일정한 양을 규정짓기 곤란하다는 이유로 이러한 방식은 피하였다^{4,15,20,21)}. Anthony 등¹⁾의 기준에 의한 핵의 다형성과 분포 양상이 중요한 기준이 되지만 이 두가지 요소가 과연 함께 적용되어도 될만큼 연관성을 갖는지 알 수 없었기 때문에 조사과정에서 이 두가지 요소를 분리하여 조사하였던 바, 일반적으로는 핵의 다형성이 심할수록 소엽형으로 나타났다. 따라서 위의 두가지중 어느 것을 채택하여도 상관이 없으리라 생각된다. 그러나 혈청 HBsAg 유무, 간경변증이나 간세포암종 등이 LCD의 등급에 따라 통계학적 연관성을 가지지는 않았다(p-value > 0.1). 한편 일본 증례에서의 LCD의 정도는 본 검색에 비하여 발현빈도 뿐만

아니라 범위 및 등급 모두 현저히 낮았음은 본 교실과의 공동연구 결과 확인되었다.

LCD 세포의 세포질이 짙은 호염성을 보이고 핵 역시 핵소체나 염색질이 보이지 않을 정도로 진하게 염색되기 때문에 orcein이나 ABC 방법으로 염색하는 in situ hybridization 등의 결과를 판독하기란 쉬운 일이 아니었다. 그럼에도 불구하고 뚜렷한 양성 반응을 보이는 세포들이 관찰된 점은 비록 혈청 HBsAg 유무가 LCD와 통계학적 연관성을 보이지는 않았지만 LCD 세포 내에도 HBV가 존재할 것이고 이러한 세포변화에 어느 정도는 HBV가 관여되었을 가능성을 시사하는 결과이다. 그러나 경변증세포와 암종세포에서 증명된 바 있는 HBV DNA가 이형성 세포에서 증명되었다고 해서 바로 HBV-관련 증식성 내지 전암성 병변으로 해석하기는 곤란하다. 신생물의 중요한 조건중의 하나가 세포의 왕성한 증식능임은 두말할 나위가 없다. 따라서 전암단계의 세포 역시 다른 비종양성 병변보다는 높은 증식성을 보일 것이라고 가정하는데 큰 무리가 따르지 않는다고 생각된다. 그러므로 만약 LCD가 전암성 병변이라면 주위 경변성 조직에 비하여 증가된 증식 능력을 가지고 있어야 한다. 이를 확인하기 위해 저자들은 PCNA 염색을 시행하였다. PCNA는 핵에 염색되며 증식성 여부를 판정하는 방법으로 최근 각광을 받고 있다²²⁻²⁴⁾. 본 조사에서는 LCD 세포들이 HCC 세포는 물론 경변증 세포보다도 낮은 증식성 분획을 보였기 때문에 LCD 세포를 전암성 병변이나 재생성 세포로 해석하기는 곤란하다. 대조군중 담관세포암 3예 모두에서 LCD가 관찰되었고, 전이성 암종 3예중 2예에서 LCD가 관찰된 것은 다른 보고에서는 기술되지 않은 결과이다. 본 검색의 경우 절제된 간의 가장 넓은 단면을 취하고 경우에 따라 비종양성 부위 전부를 채취하여 검색하였다. 따라서 병변 주위의 조직을 충분히 채취한다면 이러한 병변의 출현 빈도는 기존의 보고보다 더 높으리라 추정된다.

이상의 결과를 종합할때 ① LCD가 HCC 이외의 다른 암종 수반 간 조직에서도 자주 발견되고, ② 병변이 있는 간 조직에서 높은 발생률을 보이며, ③ 반응성 변화가 잘 일어나는 간 소엽의 변연부에 주로 위치하고, ④ 증식 분획이 낮다는 등의 이유로 LCD를 전암성 병변으로 해석하기 보다는 반응성 병변으로 해석하는 것이 타당하다고 생각된다. 또한 이들 세포가 전암성 병변으로서의 조건을 충분히 갖추고 있지 않은 이상 이형성 세포라는 혼동을 주는 용어를 피하는 것이 합당하다고 생각한다.

결 론

외과적으로 절제된 189예의 간조직을 대상으로 LCD 유무를 관찰한 후 이들의 형태학적 특성과 HBV

DNA 염색상 및 간세포암종이나 간경변증과의 관계를 조사하였다. 또 증식분획을 조사하여 궁극적으로는 이러한 LCD 세포가 전암성 병변이 될 수 있는지를 밝히고자 하였다. LCD는 간세포암종군에서 비-간세포암종군(대조군)에 비해 높은 비율로 발견되었지만(p-value<0.001) 대조군 역시 높은 발생 빈도를 보였다(28.6%). LCD 출현군의 평균 연령은 52.1세이고 남녀비는 6.4:1로 남자가 많았다. 간세포암종과 간경변증은 LCD와 통계학적 연관성을 보였지만 만성 지속성 간염, 만성 활동성 간염, 그리고 간경변증의 활성도 등 다른 어느 요소도 연관성을 보이지 않았고 혈청 HBsAg 역시 연관성을 보이지 않았다. Orcein염색과 in situ hybridization을 통해 LCD 세포에서도 HBsAg 및 HBV DNA를 증명할 수 있었다. 간경변증세포, LCD 세포, 종양세포에 대한 PCNA 양성율은 각각 26.2%, 17.3%, 34.1%로 통계학적으로 유의 있는 차이를 보였다(p-value<0.001).

이상의 결과를 종합하여 Anthony 등이 주장한 간세포 이형성은 그 증식성 분획이 간경변증 세포보다 낮고, 따라서 진정한 의미의 이형성이라기 보다는 반응성 병변으로 해석하는 것이 타당하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. *Liver cell dysplasia: a premalignant condition. J Clin Pathol* 1973; 26: 217-23.
- 2) Chen ML, Gerber MA, Thung SN, Thornton JC, Chung WK. *Morphometric study of hepatocytes containing hepatitis B surface antigen. Am J Pathol* 1984; 114: 217-21.
- 3) Cohen C, Berson SD, Geddes EW. *Liver cell dysplasia, association with hepatocellular carcinoma, cirrhosis and hepatitis B antigen carrier status. Cancer* 1979; 44: 1671-6.
- 4) Cohen C, Berson SD. *Liver cell dysplasia in normal, cirrhotic, and hepatocellular carcinoma patients. Cancer* 1986; 57: 1535-8.
- 5) Govindarajan S, Conrad A, Lim B, Valinluck B, Kim AM, Schmid P. *Study of preneoplastic changes of liver cells by immunohistochemical and molecular hybridization techniques. Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 1042-5.
- 6) Henmi A, Uchida T, Shikata T. *Karyometric analysis of liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma. Evidence against precancerous nature of liver cell dysplasia. Cancer* 1985; 55: 2594-9.
- 7) Roncalli M, Borzio M, De Beagi G, et al. *Liver cell dysplasia in cirrhosis: A serologic and immunohistochemical study. Cancer* 1986; 57: 1515-21.
- 8) Roncalli M, Borzio M, Tombesi VM, Ferrari A,

- Servida E. *A morphometric study of liver cell dysplasia. Hum Pathol* 1988; 19: 471-4.
- 9) Sakurai M. *Liver cell dysplasia and hepatitis B surface and core antigens in cirrhosis and hepatocellular carcinoma of autopsy cases. Acta Pathol Jap* 1978; 28: 705-19.
- 10) Watanabe S, Okida K, Harada T, et al. *Morphologic studies of the liver cell dysplasia. Cancer* 1983; 51: 2197-205.
- 11) Farber E. *On the pathogenesis of experimental hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL, eds., Hepatocellular Carcinoma, New York: Wiley, 1976: 3-22.*
- 12) Farber E. *The multistep nature of cancer development. Cancer Res* 1984; 44: 4217-23.
- 13) 이효진, 박문향, 박효숙, 김인선, 백승룡. 간세포 이형성에 관한 연구. *대한병리학회지* 1983; 17: 426-31.
- 14) Chung WK, Chung HS, Sun HS, et al. *Histologic and serologic evaluation of hepatocellular carcinoma(HCC) in Korea. Hepatology* 1982; 2: 136-41.
- 15) Kew MC, Ray MB, Desmet VJ, Desmyter J. *Hepatitis-B surface antigen in tumor tissue and nontumor liver in black patients with hepatocellular carcinoma. Br J Cancer* 1980; 41: 399-406.
- 16) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. *Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan; 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer* 1983; 51: 863-77.
- 17) Roncalli M, Borzio M, De Biagi G, et al. *Liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma; A histological and immunohistochemical study. Histopathology* 1985; 9: 209-11.
- 18) Wu PC, Ho JCI, Mak TK, Lai CL, Gibson JB. *Liver cell dysplasia in association with hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Hong Kong. Hepatology* 1982; 2: 159-63.
- 19) Uchida T, Miyata H, Shikata T. *Human hepatocellular carcinoma and putative precancerous disorders. Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 180-6.
- 20) Akagi G, Furuya K, Kanamura A, Chihara T, Otsuka H. *Liver cell dysplasia and hepatitis B surface antigen in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Cancer* 1984; 54: 315-8.
- 21) Borzio M, Roncalli M, Macchi R, et al. *Is cytologic diagnosis of liver cell dysplasia feasible in cirrhotic patients? Int J Cancer* 1989; 594-600.
- 22) Celis JE, Celis A. *Cell cycle-dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin proliferating cell nuclear antigen in cultured cells: Subdivision of S phase. Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3264-8.

23) Garcia RL, Coltrera MD, Gown AM. *Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues, comparison with flow cytometric analysis. Am J Pathol* 1989; 134: 733-9.

24) Robbins BA, Vega D, Ogata K, Tan EM, Nakamura RM. *Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 841-5.
