

위 인환세포암종의 세포다양성

—조직화학적 및 전자현미경적 관찰—

서울대학교 의과대학 병리학교실

강 윤 경 · 김 용 일

Cytologic Heterogeneity of Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach —Histochemical and electron microscopic observations—

Yun Kyung Kang, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

The cytologic heterogeneity of the tumor cells in gastric signet ring cell carcinoma was studied with 13 surgically resected early gastric carcinoma specimens by means of histochemical stainings on mucin(periodic acid Schiff-alcian blue at pH 2.5, paradoxical concanavalin A, high iron diamine) and electron microscopy.

Of the 13 cases of early gastric cell carcinomas, 6 were mucosal type and 7 were submucosal type. Eleven cases consisted of mixture of gastric and intestinal type signet ring cells and the remaining 2 of the mucosal type were entirely made of gastric type. The colonic goblet cell type was found in 4 of the submucosal type. Within the mucosa the tumor cells showed a layering phenomenon; type A signet ring cells were distributed at the central zone and type B and C at the superficial or deeper zone. Each type of signet ring cell showed variable mucin histochemical stainability of gastric and/or intestinal nature. Above finding strongly suggest that the variable phenotypes of signet ring cells result from a heterogeneity of cytoplasmic mucin as well as different stages of differentiation of signet ring carcinoma cells. (**Korean J Pathol 1992; 25: 427~435**)

Key Words: Stomach, Signet ring cell carcinoma, Mucin histochemistry, Electron microscopy

서 론

위의 인환세포암종은 젊은 사람의 위선암종에서 흔히 나타나며 침윤성 성장을 잘하는 조직형으로서, 최근 전체 위선암종 중 차지하는 빈도가 증가하는 추세이다¹⁻³⁾. 이 암종은 Lauren의 분류⁴⁾에 의하면 미만형에 속하고 Ming의 분류⁵⁾에서는 침윤형에 속하며

세계보건기구(WHO, 1990)의 분류⁶⁾에서는 독립적으로 분류된 위의 선암종의 일형으로서, 종양세포의 세포질 내에 다량의 점액과립이 함유되어 핵의 편위를 일으킨 세포들이 개개 또는 소군집을 이루면서 심한 섬유화를 동반하기도 한다⁷⁾. 그러나 증례에 따라 동일 위의 인환세포암종내에서도 전형적인 인환세포와 함께 보다 세포의 크기가 작고 세포질내의 점액양도 적은 세포들이 보이고, hematoxylin-eosin 염색표본의 광학현미경 검색에서도 점액의 염색성이 상이한 세포들이 섞여 형태학적 다양성을 보이고 있어서 본 암종의 조직학적 분류에 적지않은 혼선을 초래하고 있으며 특히 ① 이들 상이한 세포학적 형상을 보이는 세포들이 동일 기원의 세포인지? ② 점액의 성상에 차이가 있는 지? ③ 종양의 침윤과 어떤 관계가 있는지에 대한 의

접 수: 1992년 1월 13일, 게재승인: 1992년 6월 9일
주 소: 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-460
서울대학교 의과대학 병리학교실, 강윤경/김용일
본 연구는 1992년도 서울대학교병원 지정진료연구비의 보조로 이루어짐.

Table 1. Phenotypic classification of signet ring cells by mucin histochemical staining and ultrastructural findings

| Histochemical stainings | | | Ultrastructure | |
|-------------------------|----------------------|-------------|----------------------------|------------------------------|
| PAS-AB pH 2.5 | Paradoxical Con A | HID | Intracellular microcyst | Phenotype |
| red | (-) | (-) | (-) | gastric surface mucous cell |
| | red-brown | (-) | (-) | pyloric gland cell |
| purple | (-) | bright blue | (-) | small intestinal goblet cell |
| | | dark brown | (+) | intestinal absorptive cell |
| | | | (-) | large intestinal goblet cell |

문이 생긴다.

최근들어 조직화학적 염색을 통하여 정상 및 종양성 위장관 조직의 점액 성상을 조사함으로써, 정상 위조직의 심부 소화세포(deep foveolar cell)에서 중성점액 뿐 아니라 황산화(sulfated) 또는 비황산화(non-sulfated)의 산성점액의 감별이 가능하고⁸⁾ 장형화생성 위점막내의 배세포형 세포에서 산성점액이 나타나며, 선암종에서는 동일암종내에서도 중성 및 산성 점액이 모두 관찰될 수 있음도 알려진 바 있다⁹⁾. 특히 PAS-alcian blue(pH 2.5), high iron diamine (HID)과 paradoxical concanavalin A(Con A) 염색등에 의하여 인환세포를 위형(gastric phenotype)과 장형(intestinal phenotype)으로 나누고, 다시 위형을 표재성 점액세포형(surface mucous cell phenotype)과 유문선 세포형(pyloric gland cell phenotype)으로, 그리고 장형은 소장배세포형(small intestinal goblet cell phenotype)과 대장 배세포형(large intestinal goblet cell phenotype)으로 분류하는 것이 가능하다^{10,11)}(Table 1).

또한 전자현미경 검색을 통하여 상부 소화 점액세포(surface foveolar mucous cell)와 기저부 소화 점액세포(deep foveolar mucous cell)의 점액과립이 형태학적 차이를 보이고¹²⁾ 이러한 특성을 위암종에 적용시켜 해석하려는 경향도 있다^{13,14)}.

본 관찰은 상술한 의문에 대답하기 위하여 인환세포암종을 조직화학적 및 전자현미경적 방법으로 관찰하고 이들 종양세포의 형태학적 다양성을 규명하고자 하였다.

연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

연구재료는 1990년 12월부터 1991년 7월까지 만 8개월간 서울대학병원 병리과에서 검색된 외과적 절제 초기 위암 검체 중 인환세포암으로 진단되었던 13예의 연속 위검체를 대상으로 하였다. 인환세포암종의

진단기준은 조직학적으로 전체 암조직세포의 50% 이상이 인환세포로 구성된 경우로 하였다¹⁵⁾.

2. 연구 방법

1) 병리 조직학적 검색: 절제된 위 검체를 대만곡 혹은 소만곡을 따라 절제한 후 위를 펼쳐 코프크판에 핀으로 박은 다음, 10% 중성 포르말린 용액에 고정하였다. 종괴의 중심부 및 소만곡을 따라 종으로 조직을 한 줄 내지 두줄 절취하였고, 또한 병변 전부와 주위 조직을 포함하는 부위를 위치별로 지도 그리듯이 절취하여 0.4 cm 두께의 조직을 3 cm 길이로 나누어 표본 제작하였고, 김, 이의 방법¹⁵⁾에 따라 조직 구축학적 검색을 시행하였다. 조기위암의 육안적 분류는 1972년 일본 소화기 내시경학회의 분류법에 따랐고, 각각에서 침윤 깊이(점막 또는 점막하)와 점액소(mucin pool), 점막하 상피 이소중(submucosal epithelial heterotopia), 장형화생(intestinal metaplasia)의 유무를 기록하였다.

2) 조직화학적 염색을 통한 검색: 조직구축된 위 절편중 가장 대표적인 절편을 두개 내지 세개 채택하여 아래의 조직화학적 염색을 실시하였다.

(1) PAS-alcian blue(PAS-AB), pH 2.5; 조직을 4~5 μ m로 깎아 함수과정까지 거친 후 30분간 pH 2.5의 alcian blue에 염색하고, 5분간 periodic acid(0.5%)로 산화시킨 후 10분간 Schiff시약으로 처리하고 metabisulfite에 2분씩 3회 처리하였다.

(2) Paradoxical concanavalin A(PA-reduction Con A)^{11,16,17)}; Poly-L-lysine 슬라이드에 부착시킨 박절조직을 건조, 탈파라핀 및 함수과정을 거쳐 0.2% borohydride에 2분간 환원시킨 다음 Con A 염색을 시행하였다. 내인성 과산화효소를 비활성화시킨 후, biotinated Con A 시약(Sigma, type IV, 0.1% in PBS)로 4°C에서 하루밤을 두었다. 포지항체(alkaline phosphatase conjugated streptavidine)로 30분 처리후 기질(new fuschin)로 발색시켰다.

Table 2. Mucin histochemical and ultrastructural properties of 13 signet ring cell carcinomas

| Case | Age/Sex | Size | Gross type | Depth of invasion | Additional histology | Phenotype |
|------|---------|----------|------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | 46/M | 2.0×1.5 | IIC | sm | - | (Su+Py)+(S-Go+L-Go) |
| 2 | 52/M | 2.0×1.5 | IIC | m | - | (Su+Py)+(S-Go+In) |
| 3 | 56/M | 8.0×5.5 | IIC+IIa | sm | - | (Su+Py)+(S-Go+L-Go) |
| 4 | 44/F | 3.0×3.0 | IIC | m | +P/D | Su+Py |
| 5 | 63/M | 10.0×9.0 | IIC+IIa | m | +p/D | (S-Go+In)+(Su+Py) |
| 6 | 28/M | 4.4×3.0 | IIC | m | - | (Su+Py)+(S-Go) |
| 7 | 46/F | 1.6×1.0 | IIC | m | - | Su |
| 8 | 32/F | 6.5×5.5 | IIC | sm | - | (Su+Py)+(S-Go+L-Go) |
| 9 | 58/F | 6.4×4.0 | IIC | sm | +P/D | (Su)+(S-Go) |
| 10 | 48/F | 1.0×0.5 | IIC+III | sm | - | (Su)+(S-Go) |
| 11 | 54/M | 4.0×3.0 | IIC+III | m | - | (Su)+(S-Go) |
| 12 | 59/M | 5.8×4.8 | IIC | sm | +P/D | (Su+Py)+(S-Go) |
| 13 | 47/M | 8.0×7.2 | IIC+III | sm | - | (Su+Py)+(S-Go+L-Go) |

m: mucosal type, sm: submucosal type, size(cm)
 P/D: poorly differentiated adenocarcinoma
 Su: surface mucous cell type, Py: pyloric gland cell type
 S-Go & L-Go: small & large intestinal goblet cell type
 In: Intestinal absorptive cell type

(3) High Iron Diamine(HID)¹⁰⁾; 박절조직을 합수과정까지 거쳐 N, N-dimethyl-P-phenylenediamine dihydrochloride 20mg을 50 cc 증류수에 녹인 용액에 40% ferric chloride(pH 1.5) 1.4 cc를 추가한 용액에 24시간동안 염색한 후 pH 2.5의 alcian blue 용액에 30분간 염색하였다.

3) 전자현미경 검색: 조기 위암의 육안검색 후 즉시 2 mm 두께로 두개 내지 세개의 종양부위 절편을 얻은 후 1 mm³ 크기로 세절하고 2.5% 글루타르 알데하이드 용액으로 고정하여 pH 7.4의 0.1 M 인산완충용액으로 세척한 후 1% OsO₄ 용액에 2시간동안 후고정하였다. 이후 50%, 70%, 100% 에틸 알코올로 각각 5분, 10분, 20분 탈수시키고 propylene oxide에 침투시킨 후 epon 혼합액에 포매하였다. 1 μm 두께의 준박절 표본을 만들어 toluidine blue로 염색하여 관찰 부위를 선정하였다. 그 후 LKB 마이크로톰으로 50 nm의 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 Hitachi H-500 투과형 전자현미경으로 검정하였다.

결 과

검색된 13예의 인환세포암종의 연령 분포는 28세에서 63세였고, 평균연령은 48.4세였다. 이 중 남자가 9예였고 여자가 4예였다. 관찰 결과는 Table 2와 Table 3에 요약하였다.

Table 3. Classification of signet ring cells by phenotypic expressions

| Phenotypic expression | No. of cases |
|-------------------------|--------------|
| Gastric type | 2 |
| Su | 1 |
| Su+Py | 1 |
| Gastric+intestinal type | 11 |
| (Su)+(S-Go) | 3 |
| (Su+Py)+(S-Go) | 2 |
| (Su+Py)+(S-Go+L-Go) | 4 |
| (Su+Py)+(S-Go+In) | 2 |
| Total | 13 |

1. 육안 소견

13예 모두 조기위암의 육안적 분류상 IIC형(8예) 또는 그 혼합형(5예)이었던 바, 후자중 2예는 IIC+IIa형이었고 나머지 3예도 IIC+III의 혼합형이었다. 위절제 표본에서 암종의 대부분은 체부 및 유문부의 소만에 연하여 위치하고 있었다. 종양의 크기는 1.0×1.0 cm부터 10.0×9.0 cm 까지였는데 1예(증례 10)에서는 가장 크기가 작았으나 깊은 계양을 동반한 점막하형이고, 또 다른 1예(증례 5)는 가장 크기가 컸음에도

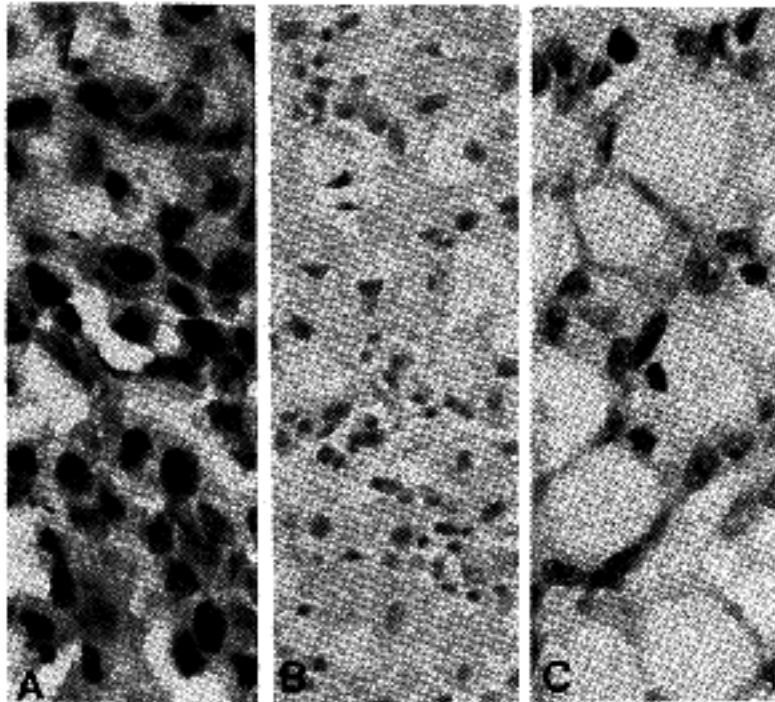


Fig. 1. Signet ring cells of type A(left), B(center) and C(right) are characterized by their size, nuclear shape and mucin amount.

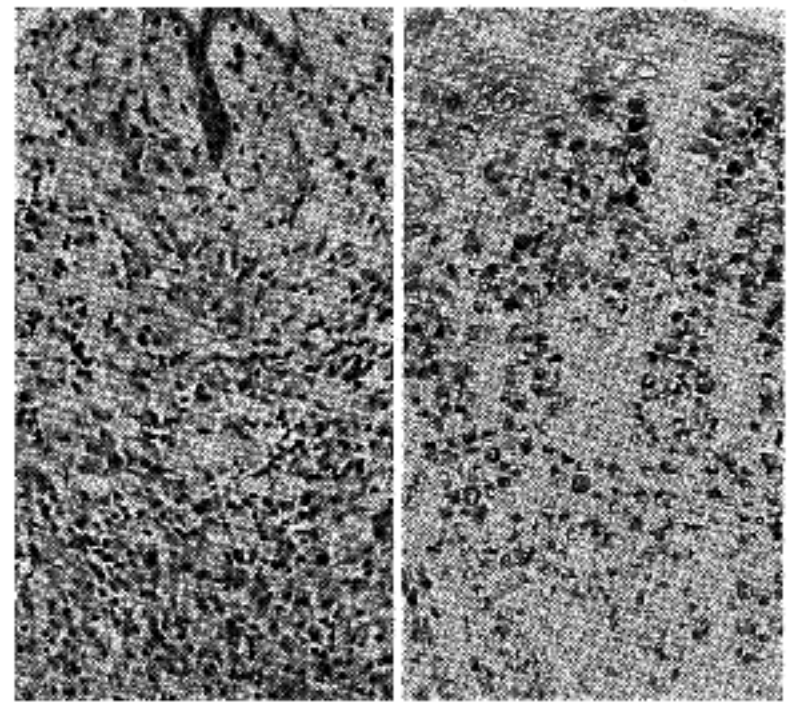


Fig. 2. Intramucosal signet ring cell carcinoma. Notice a layering of tumor cells.(left: HE, right: PAS-AB pH 2.5).

점막을 따라 표재성으로 넓게 퍼진 점막형이었다.

2. 병리 조직학적 소견

13예 중 9예는 순수한 인환세포암종으로만 구성되어 있었고 4예는 저분화성 선암종과 인환세포암종의 혼합형이었다. 혼합형에서는 두가지 조직형이 따로 분리되어 있지 않고 서로 혼재하는 양상이었다. 침습깊이에 따라 분류하면 6예는 점막형이었고 7예는 심박하형이었다. 점막형은 1예에서만 괴양이 동반되어 있었지만 심박하형은 1예에서만 괴양동반이 있었고, 후자 중 2예에서 치유된 괴양이 있었으며 4예에서는 심부괴양을 동반하고 있었다.

수면 점막의 장형화성은 8예에서 있었으나 산재형이었고, 점액소는 5예에서 암종주위에서 국소적으로 관찰되었다. 일부 종양성 점액소 내에 인환세포가 부유하고 있는 양상이 관찰되기도 하였으나, 림프관 형성하는 등의 점액선암종의 소견은 없었다.

간질의 섬유화는 점막형 암종에서는 거의 등반되지 않았으나 심박하형의 모든 중례에서는 정도의 차이를 가지고 관찰되었으며, 많은 경우 점액상 간질 섬유화의 양상을 띄었다.

통상의 Hematoxylin-eosin 염색에서 인환세포암종을 구성하는 세포는 대개 3가지로 구분되었다. 즉 ① 세포의 크기가 작고 점액함량이 적으며 핵의 크기가 상대적으로 크고 편위를 보이지 않는 세포(A형), ② 핵의 편위를 보이면서 세포질이 약간 호산성을 띠며 점액함량이 증가를 보이는 중등도 크기의 세포(B형), ③ 핵이 완전히 편위되고 세포질이 투명하여 생대되는 전형적 인환세포(C형)이었다(Fig. 1). 점막내

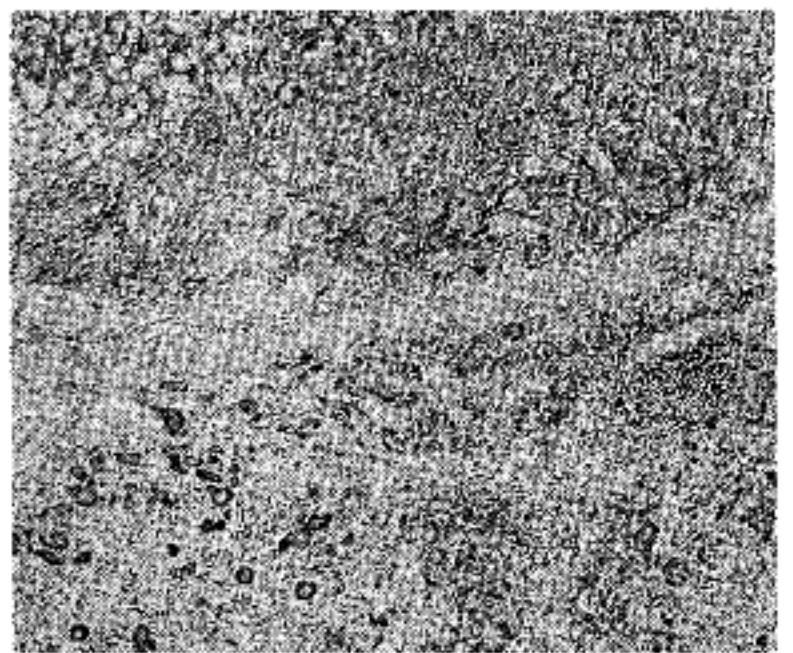


Fig. 3. Tumor cells penetrating the muscularis mucosae are arranged in cords or even glandular structure.

에서는 약 8 μ m의 직경을 갖는 A형 세포들이 종양의 중심부에 배열하고, 점차 표면부와 심부로 갈수록 세포의 크기가 커지며 점액함량도 증가된 세포들이 배열되는 규칙적인 종식 배열양식이 대부분에서 관찰되었다(Fig. 2). 3예(중례 4, 6, 11)에서는 A형 세포들이 기저부에 위치하고 표면쪽으로만 전형적인 인환세포가 나타나는 배열상을 보이기도 하였다.

이러한 점막내의 배열상은 암종의 변연부에서 보다 뚜렷하였는데, 종양의 중앙부점막에서는 배열상의 규

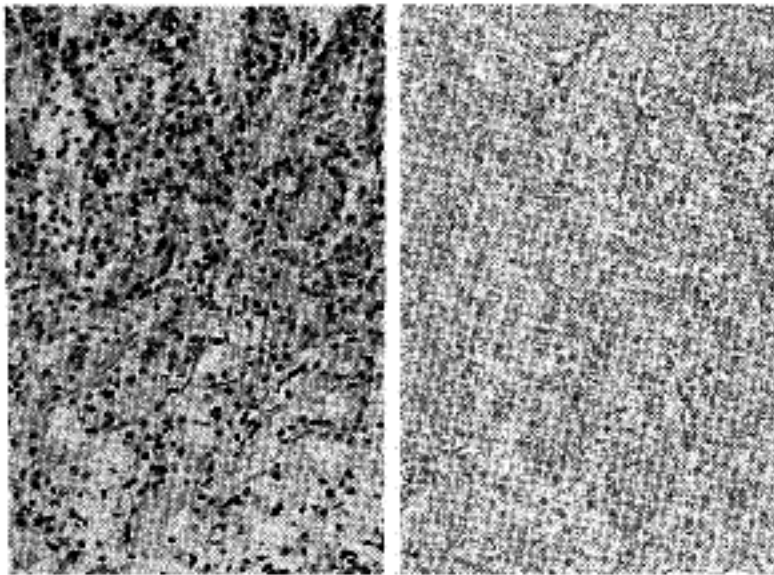


Fig. 4. Some tumor cells show acinar or cord-like arrangement within the mucosa.(left: HE, right: paradoxical Con A)

척성이 다소간 소실되었고, 종양이 점막하로 침윤하거나, 레양이 동반되어 있는 경우에는 이러한 배열상이 완전히 소실되어 다양한 형태의 인환세포들이 섞여 관찰되었다.

인환세포들은 대부분 개개의 세포가 따로 떨어져 있는 상황을 보였지만, 일부의 침묵에서는 정상 침묵선으로부터 인환세포가 분리되는 양상을 보이거나, 인환세포의 소관이 침묵선양으로 모여서 관찰되기도 하였다(Fig. 3).

종양이 점막하로 침윤할 때 레양이 동반된 곳에서는 개개의 세포가 섬유화된 간질내에 흩어져 있는 모습을 보였고, 레양이 없는 곳에서는 침묵내 종양의 기저부에 A형 세포들의 밀도가 증가되면서 이들이 세포삭이나 균집을 이루며 점막근층을 뚫고 나가고, 점막하의 상층에서 일부 점액선을 형성하는 모습을 보이기도 하였다(Fig. 4).

3. 조직화학 염색에 의한 검색

1) PAS-AB(pH 2.5) 염색: 대부분의 인환세포는 빨간색으로 염색되는 중성점액을 함유한 위형의 인환세포였고 13예중 11예에서 청색 또는 자주색으로 염색되는 산성점액을 갖는 장형의 인환세포도 후재하고 있었고 그 수는 비교적 소수였다. 그러나 1예(증례 5)에서는 장형 인환세포가 주된 세포이었다. 위형의 인환세포만이 나타난 경우는 2예(증례 4, 7)였고 이들은 모두 점막형 조기위암이었다. 침묵내 인환세포 암종의 배열상은 이 염색을 통하여 보다 더 뚜렷이 구별되었던 바(Fig. 2). 종양부에 배열한 A형 세포들은 빨간색 또는 자주색으로 염색되어 중성 또는 산성 점액을 가지고 있음을 알 수 있었다. 장형화생 주변의 인환세포는 1예에서 장형이었고, 3예에서는 위형이었으며, 4예에서는 위형과 장형이 모두 관찰되었다. 특징적으로

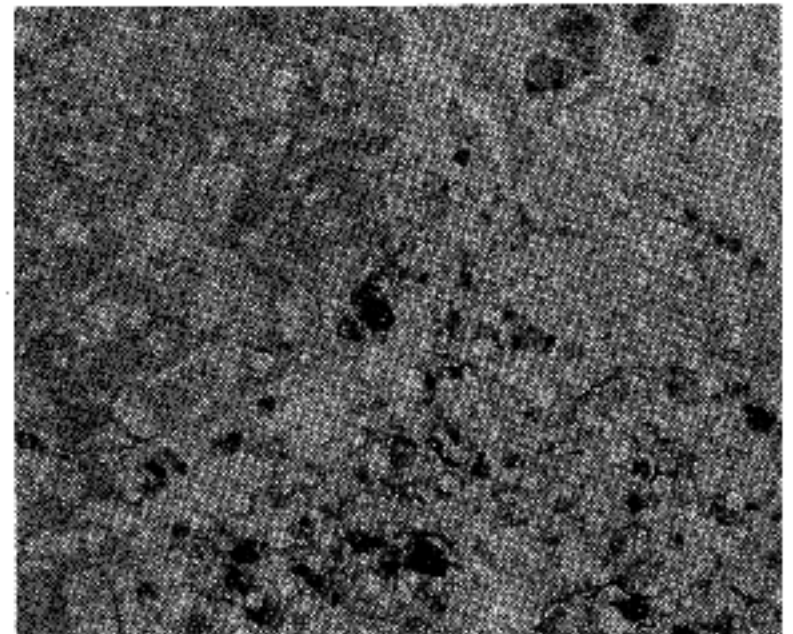


Fig. 5. Signet ring cell carcinoma in the submucosa. Notice presence of tumor cells with both sulfated(Black-colored) and non-sulfated(blue-colored) mucins.(HIDA)

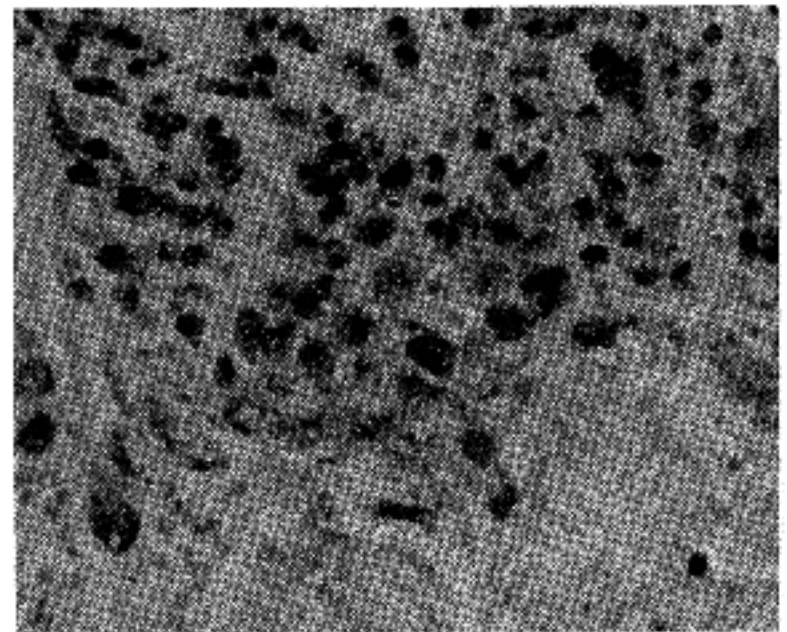


Fig. 6. Sulfated mucin-containing small round cells (black-colored) in the mucosa.(HIDA)

침묵소 주변이나, 침묵상 간질 섬유화 주변에는 장형의 인환세포만이 관찰되었다.

2) PA-reduction-Con A 염색: 13예중 9예에서 paradoxical Con A에 양성을 보이는 유분선 세포형이 관찰되었다. 이들은 점막내 종양의 기저부에 모여 관찰되기도 하였고(Fig. 3) 다른 형의 인환세포들과 섞이기도 하였다. 중성점액을 함유하면서 이 염색에는 음성을 보이는 표재성 점액세포형 인환세포는 모든 예에서 관찰되었다. 세포의 크기가 작고 점액함량이 적은 세포는 악양성을 보이는 경향이 있었으나, 이 염색이 주변부에도 다소간 양성을 보였던 점으로 미루어

비특이성 염색의 가능성이 있었다.

3) HID 염색: 장형 인환세포가 나타난 11예중 4예에서 대장 배세포형의 황산화 점액을 함유한 인환세포가 관찰되었는데 이들은 모두 점막하형이었다(Fig. 5). 특이하게 1예(증례 8)에서는 점막내 종양의 중앙부에 배열되어 있는 A형 세포들에서 흑갈색의 염색성이 관찰되었다(Fig. 6).

점막내에서 층상 배열을 보여 형태학적으로 분류되었던 A, B, C형 세포들의 조직 화학염색성을 살펴본 바 각 형 모두에서 다양한 염색성을 관찰할 수 있었다. 다만 C형의 세포들이 산성점액을 함유하는 경우가 다른 형에서보다 빈번하였다. A형의 세포들은 점액의 양은 적으나 조직화학염색상 모든 종류의 점액을 함유하고 있었다.

4. 전자현미경적 검색

전자현미경 검색을 위한 조직의 채취량이 매우 작고 때로는 점막의 전층이 포함되지 못한 경우가 있어서 광학현미경상에서 관찰한 모든 종류의 세포를 전 증례에서 관찰하지는 못하였으나, 준박질표본 및 주변 점막세포와 비교하여 각형의 점액과립을 특징지을 수 있었다. 전형적인 인환세포는 세포의 모양이 둥글고 세포질내에 전자밀도가 높으며 막으로 둘러싸인 점액과립이 풍부하였지만 기저판이나 미세융모는 드물게 관찰되었다. 거의 모든 예에서 세포 크기가 작은 미분화형의 세포(A형)를 관찰할 수 있었는데 이들은 둥글거나, 타원형 또는 분엽성을 보이는 비교적 큰 핵과, 전

자밀도가 높고 크기가 작은(0.3~0.4 μm) 점액과립을 세포질내에 비교적 풍부하게 가지고 있었다(Fig. 7). 표제성 점액세포형 인환세포들은 중등도의 전자밀도를 가지면서 세과립형 또는 점모형의 서로 합류되는 점액과립이 세포질의 대부분을 점유하고 있었다(Fig. 8, A). 유문선 세포형은 세포의 크기가 다양하였는데, 편위된 핵을 가지면서 세포질내에 다양한 크기의 점액과

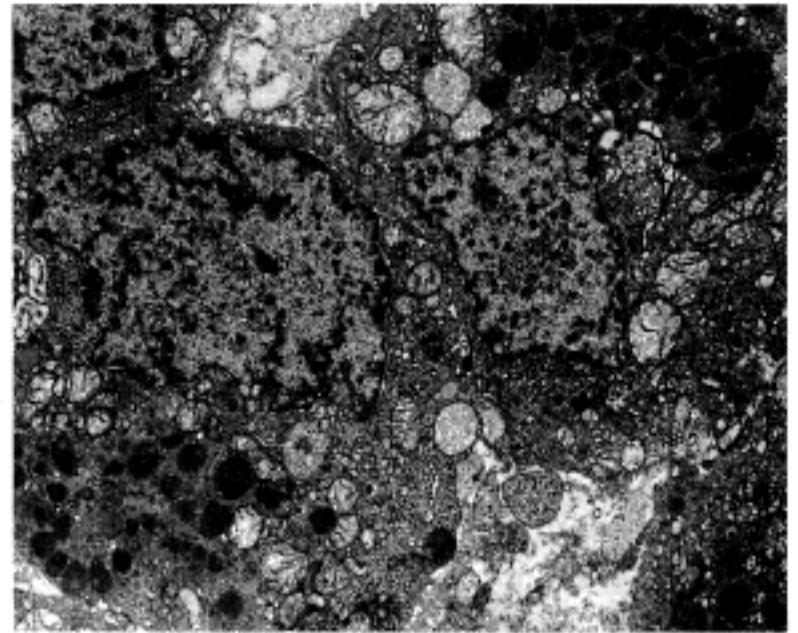


Fig. 7. Ultrastructure of a small, round tumor cell showing a high nuclear to cytoplasmic ratio and dense mucin granules.(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 14,000$)

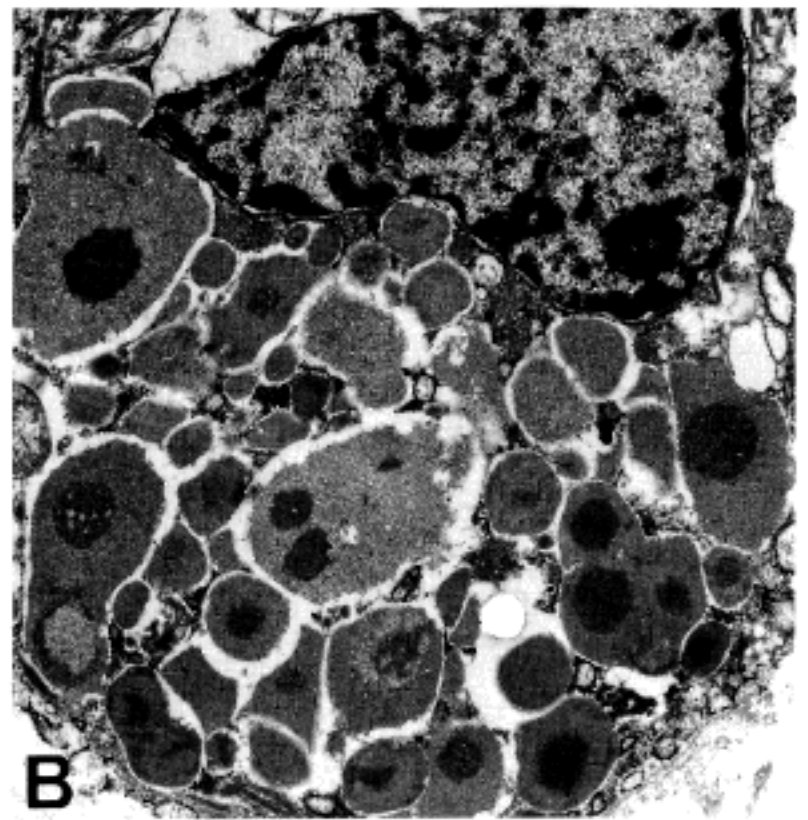
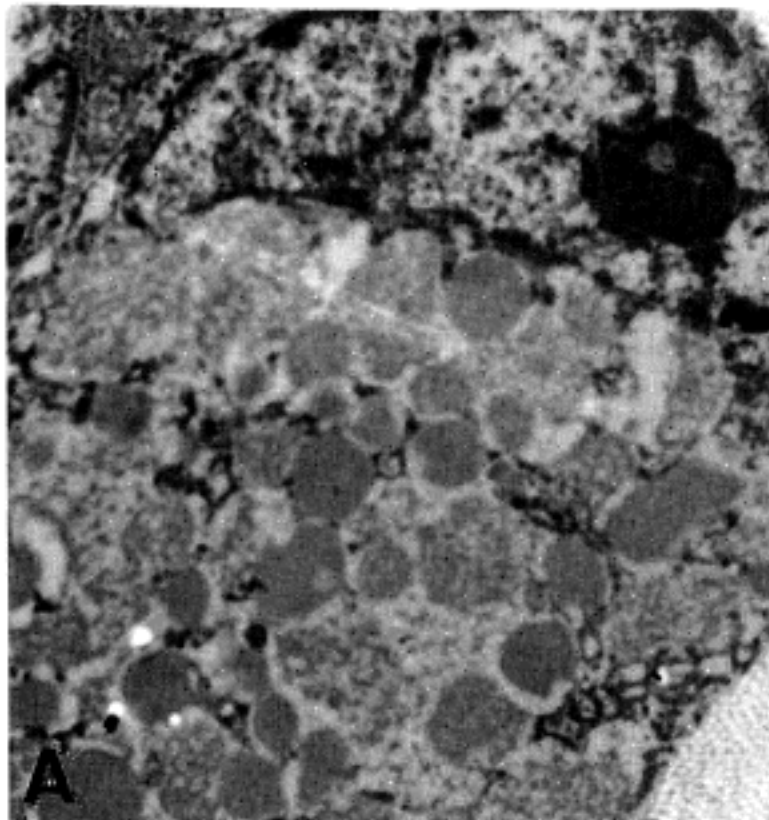


Fig. 8. Ultrastructure of gastric type signet ring cells. A: surface mucous cell type($\times 5,500$). B: pyloric gland cell type(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 6,000$).

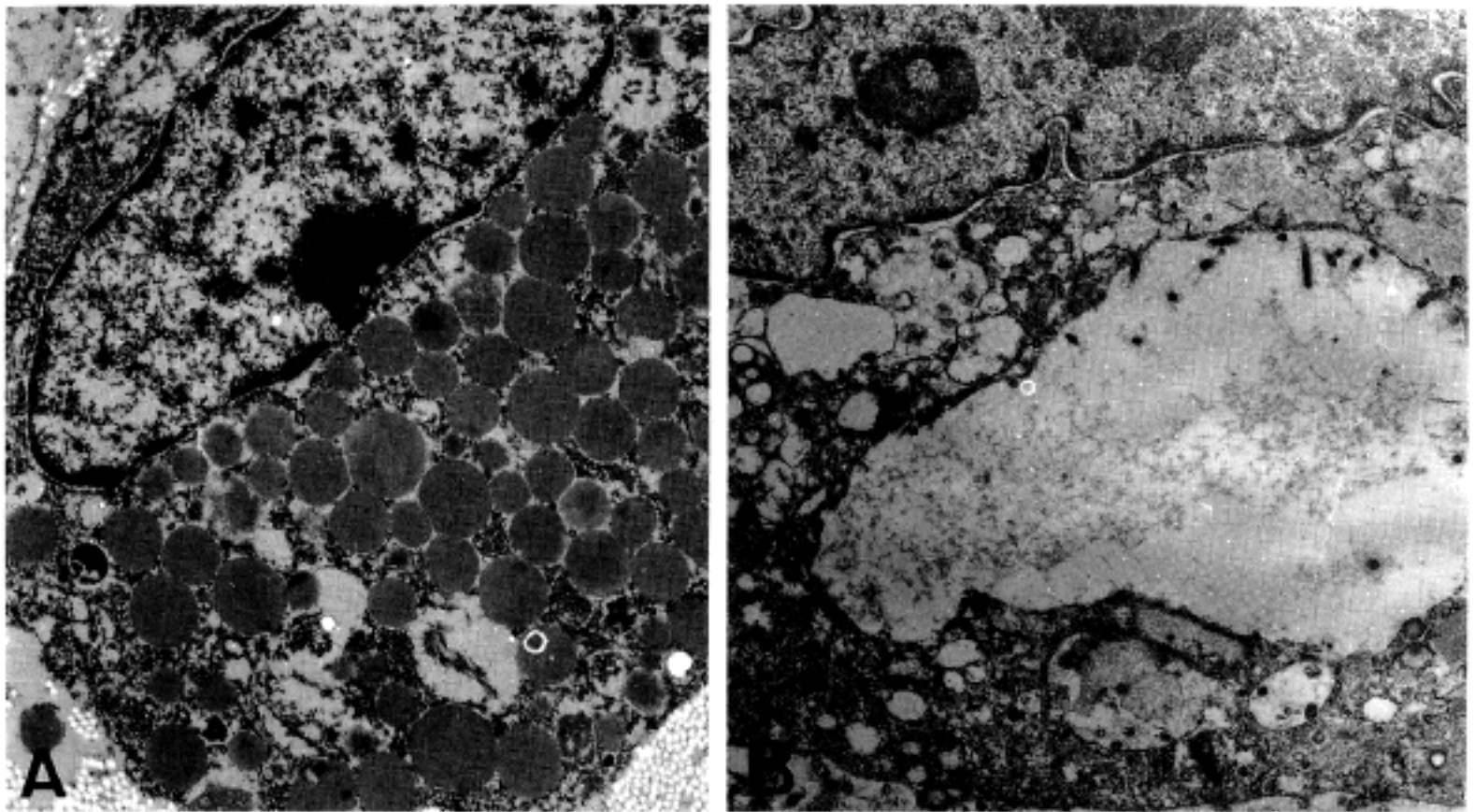


Fig. 9. Ultrastructure of intestinal type signet ring cells. A: goblet cell type($\times 5,200$). B: absorptive cell type(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 7,500$).

립을 풍부하게 갖고 있었다. 이들 점액과립은 중등도의 전자밀도를 가지면서 중앙부에 보다 더 높은 전자밀도를 갖는 부분도 있었다(Fig. 8, B). 소장 및 대장 배세포형은 중등도 내지 저밀도를 보이는 점액과립이 때로 서로 융합을 보이기도 하였다(Fig. 9, A). 장의 흡수세포형은 전자현미경 검색으로만 확인이 가능하였는데, 이들은 세포질내에 원형 또는 타원형의 소낭(microcyst)을 갖고 있으며, 내면에는 미세융모가 관찰되었다. 대부분은 한 세포내에 한 개의 소낭을 갖고 있었으나, 일부에서 2개 이상의 소낭을 갖기도 하였다. 소낭을 제외하고는 세포질내에서 여러가지 소기관이 관찰되었다(Fig. 9, B).

고 찰

본 조사에서 관찰된 위 인환세포암종의 구성세포의 다양성은 세포질내에 함유된 점액의 화학적 및 형태적 차이에 기인함을 확인할 수 있었다. Paradoxical Con A 염색은 렉틴 결합물질인 concanavalin A가 periodate에 의한 산화과정과 borohydride에 의한 환원과정을 전처리함으로써 class I, II, III 각각의 점액에 대해 다른 염색성을 보임을 이용한 것이다. 그중 PA-reduction-Con A는 위의 유문선 세포의 점액에만 특이하게 염색되어 다른 점액세포와 구별시켜 준다.

Kubota 등¹⁸⁾은 조직화학염색을 이용한 위 인환세포

암종의 고찰에서 세포질내 점액과립 증가에 따른 PAS 염색성에 기초하여 인환세포를 A형(미성숙형), B형(중간형), C형(성숙형)으로 구분하고, alcian-blue(pH 2.5) 염색성에 의해 C형을 다시 C-1형(약양성)과 C-2형(강양성)으로 나누었다.

전자현미경 관찰을 토대로 한 인환세포의 분류는 Yamashiro 등¹⁹⁾이 세포의 크기 및 세포소기관과 세포질내 점액과립의 양을 기준으로 하여 A형, B형, C형으로 나누고 이들이 시간적 경과에 따라 A→B→C의 성숙과정을 거친다고 가정하였으며 세포의 점액 분비능 소실 때문에 세포질내 점액량이 점차 증가하며 최종적으로 C형 세포가 퇴화의 경과를 밟을 것이라고 주장하였다. 또한 Nevalainen 등²⁰⁾이 관찰한 세포질내 소낭을 갖는 위 선암종세포가 반드시 인환세포암종의 특징적인 것은 아니지만 관찰될 수 있다고 하였다.

Tatematsu 등²¹⁾은 37세의 절제된 인환세포암종과 3예의 누드 마우스에 이식된 인환세포암종에 대하여 paradoxical Con A, galactose oxidase Schiff (GOS), sialidase-GOS 및 periodate-borohydride technique/potassium hydroxide/periodic acid-Schiff의 4가지 조직화학염색을 시행하였고 인환세포들 위의 표재성 점액세포형, 유문선 세포형, 소장 배세포형, 대장 배세포형으로 분류하였다. 그리고 이를 전자현미경 검색과 병행하여 국소학적으로 매우 조심스러운 고찰을 하였다. 그들은 동일한 인환세포암종에서 위형과 장형의 인환세포가 같이 관찰되고 특히 장형의

빈도가 높게 관찰된 결과를 바탕으로 인환세포암종이 독립적인 장형화생의 과정을 거치기 때문인 것으로 해석하였다.

국내 문헌으로는 김동²²⁾이 위암 중 주위점막에서 PAS, alcian-blue, Spicer's diamine법의 조직화학 염색을 시행한 고찰에서 인환세포암종에서 HID에 양성을 보이는 세포형이 관찰됨을 언급하였다. 조등²³⁾은 33예의 조기 위암 검체에서 paradoxical Con A를 시행하였고 그 중 8예의 인환세포암종 중 7예에서 이 염색에 양성을 보이는 유문선 세포형을 관찰하였으며, 인환세포의 다양성이 다른 기원세포에 의한 것이라기 보다는 다분화능을 갖는 간세포(stem cell)로부터의 다방향성 분화에 의한 것일 것임을 시사하였다.

본 연구에서 인환세포암종 중 조기 위암만을 조사대상으로 한 이유는 진행 위암보다 기원세포의 표현형을 비교적 순수하게 보일 것이라는 가정을 했기 때문인데 그룹에도 불구하고 다양한 표현형의 점액세포가 관찰된 것은 상당히 초기부터 이러한 다양성을 보이게 되는 성장 및 분화를 시사하고 있다. 또한 본 조사에서 점막내의 인환세포암종 특히 종양의 변연부에서 규칙적인 배열을 하며 이러한 현상은 정상 위점막의 배열 및 성장양상과 유사하고 암종이 점막하로 침윤하면서 이러한 규칙적 배열이 소실됨을 관찰하였다.

Sugihara 등²⁴⁾은 점막내 인환세포암종과 진행형 인환세포암종의 비교에서 위점막내의 인환세포암종이 층상배열을 하고, 이런 배열이 오랜 기간 잘 유지되는 경우는 종양이 표재성 확산성장을 하게 되며 침윤성 성장을 보이는 암종에서는 층상배열을 관찰할 수 없다고 하였다. 장형 인환세포는 오랜 시간적 경과를 통하여 나타나며 암종의 크기가 4 cm 이상으로 큰 경우에 관찰된다고 하였다. 본 조사에서도 1예(중례 5)에서 10 cm의 직경을 갖는 표재성 확산 성장을 보이는 반면 또 다른 1예(중례 10)에서는 1 cm 크기의 침윤성 성장을 보이는 것이 위의 가설에 부합되는 소견이라 할 수 있으나 이의 증명을 위해서는 많은 중례의 고찰에 의해 통계적 의미를 부여하거나 동물실험 혹은 세포배양 등에 의한 검토가 필요할 것이다.

참고로 인환세포암종의 DNA ploidy 검사에서 aneuploidy성 인환세포가 종양의 침윤성 성장과 관련이 있다는 보고가 있다^{25,26)}.

점막내에서 미성숙형의 인환세포(A형)가 종양의 중앙부에 배열하고, 성숙형이 표면부 및 기저부에 배열하는 양상은 인환세포암종이 비화생성 점막의 이행성과 연관되어 있고, 그 기원세포가 위 점막 성장부에 있는 소와 기저세포이리라는 가설을 뒷받침해 준다²⁷⁻³¹⁾. 본 조사의 13예 중 8예에서 장형화생이 중앙 주변부에 동반되어 있었으나 이와 관련된 이행성은 관찰되지 않았고 오히려 서로 독립적인 현상일 가능성을 시사하고 있다. 또한 장형화생 점막주변의 인환세포가 다른 곳의 인환세포와 형태적 차이를 보이지 않았음도

이를 뒷받침한다.

점막하로 침윤하는 인환세포들이 세포삭 또는 선관을 형성함을 빈번히 보이는 것은 Ming⁵⁾이 언급하였듯이 종양세포의 클론들 중 세포질내 점액을 생성하는 것과 선을 형성하는 것이 서로 독립적인 것임으로 설명할 수 있다. 많은 다른 종양에서 밝혀졌듯이 인환세포에서도 유전자 단위에서 지속적인 변이의 과정이 존재할 것이고 외부로부터의 자극성 물질에 노출되는 것도 세포의 분화 및 변이에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

본 조사에서 관찰된 소견을 바탕으로 인환세포암종의 세포학적 다양성은 동일계 세포라 할지라도 각각의 성숙과정에 따라 상이한 형태학적 및 조직화학적 특성을 보이고 점막하 침윤에 따른 구성세포의 성장에도 차이를 보일 가능성을 시사하였다. 아울러 본 연구 결과를 확대하여 많은 중례에 적용함으로써 인환세포암종의 성장양상을 재확인 할 필요가 있다고 사료된다.

결 론

본 관찰에서 13예의 인환세포암종 중 6예는 점막 국한형이었고 7예는 점막하형이었는데, 11예에서 위형과 장형의 인환세포가 모두 관찰되었으며 점막국한형 중 2예에서는 위형 인환세포만으로 구성되어 있었다. 소장 배세포형은 장형 인환세포가 출현하는 경우 모두에서 관찰되었으며 대장 배세포형은 점막하형 중 4예에서만 나타났다.

점막내에서의 인환세포들의 배열은 A형이 항상 중앙부에 위치하고, 심부와 표면으로 갈수록 B형 또는 C형의 세포들이 분포하였다. 각 형의 인환세포들은 각각 다양한 점액조직화학 염색상을 보였다. 점막하로 침윤하는 세포들은 계양을 동반한 경우 개개의 세포 단위로 침투하는 양상을 보였으나, 저분화성 선암종에서와 같은 세포삭을 이루는 경우가 빈번하였다.

이상의 결과로 미루어 위의 인환세포암종은 세포학적 다양성을 보이는 세포질내 점액함유세포 암종군을 총칭하며 동일계 세포라 할지라도 각각의 성숙과정에 따라 상이한 형태학적 및 조직학적 특성을 보이고 점막하 침윤에 따른 구성세포의 성장에도 차이를 보일 가능성을 시사하였다.

참 고 문 헌

- 1) Antonioli DA, Goldman H. *Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. Cancer* 1982; 50: 775-81.
- 2) 김용일. 위암종의 예후 결정 및 치료방침의 설정을 위한 조직형의 의의. *대한소화기병학회잡지* 1987; 19: 683-7.

- 3) 이영철. 위암의 연령에 따른 차이. 대한소화기병학회 잡지 1987; 19: 95-100.
- 4) Lauren P. *The Two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma.* Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1965; 64: 31-49.
- 5) Ming SC. *Gastric carcinoma; A pathobiological classification.* Cancer 1977; 39: 2475-85.
- 6) Jass JR, Sobin LH, Watanabe H. *The world health organization's histologic classification of gastrointestinal tumors; a commentary of the second edition.* Cancer 1990; 66: 2162-67.
- 7) Mulligan RM, Rember RR. *Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma; study of one hundred thirty-eight cases.* Arch Pathol 1954; 58: 1-25.
- 8) Goldman H, Ming SC. *Mucins in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium.* Arch Path 1968; 85: 580-6.
- 9) Jass JR, Filipe MI. *Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach.* Histopathol 1980; 4: 271-9.
- 10) Spicer SS. *Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically.* J Histochem Cytochem 1965; 13: 211-34.
- 11) Katsuyama T, Spicer SS. *Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants of the concanavalin A-horseradish peroxidase method.* J Histochem Cytochem 1978; 26: 233-50.
- 12) Lillibrige CB. *The fine structure of normal human gastric mucosa.* Gastroenterology 1964; 47: 269-90.
- 13) Goldman H, Ming SC. *Fine structure of intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the human stomach.* Lab Invest 1968; 18: 203-10.
- 14) Nevalainen TJ, Jarvi OH. *Ultrastructure of intestinal and diffuse type gastric carcinoma.* J Pathol 1977; 122: 129-36.
- 15) 김용일, 이정빈. 조기 위암 및 만성 위염 연구들 위한 절제위검색 개량법. 대한외과학회지 1977; 19: 179-87.
- 16) Hsu SM, Raine L, Fanger H. *Use of avidin-biotin-peroxidase complex(ABC) in immunoperoxidase technique.* J Histochem Cytochem 1981; 29: 577-80.
- 17) Fiocca R, Villani L, Tenti P, Solcia E, Cornaggia M, Frigerio B, Capella C. *Characterization of four main cell types in gastric cancer; foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells. A histopathologic, histochemical and ultrastructural study of "early" and "advanced" tumors.* Path Res Pract 1987; 182: 308-25.
- 18) Kubota K, Yamada S, Ito M, Nagayo T. *Histochemical studies on signet ring cell carcinoma of the stomach.* Stomach Intestine 1977; 12: 817-24.(in Japanese)
- 19) Yamashiro K, Suzuki H, Nagayo T. *Electron microscopic study of signet-ring cells in diffuse carcinoma of the human stomach.* Virchows Arch [A] Pathol Anat Histol 1977; 373: 275-84.
- 20) Nevalainen TJ, Jarvi OH. *Intracellular cysts in gastric carcinoma.* Acta Pathol Microbiol Scand [Sec A] 1976; 84: 517-36.
- 21) Tatematsu M, Furihata C, Katsuyama T, Miki K, Honda H, Konishi Y, Ito N. *Gastric and intestinal phenotypic expressions of human signet ring cell carcinomas revealed by their biochemistry, mucin histochemistry and ultrastructure.* Cancer Res 1986; 46: 4866-72.
- 22) 김호근, 박찬일, 이유복, 김용식. 위암 및 주위 점막의 점액성분에 대한 조직화학적 연구. 대한병리학회지 1983; 17: 391-8.
- 23) Cho KJ, Myong NH, Jang JJ. *Mucin histochemistry by paradoxical concanavalin A staining in early gastric carcinoma.* J Kor Med Sci 1991; 6: 119-25.
- 24) Sugihara H, Hattori T, Fukuda M, Fujita S. *Cell proliferation and differentiation in intramucosal and advanced signet ring cell carcinomas of the human stomach.* Virchows Arch [A] 1987; 411: 117-27.
- 25) Okamura T, Korenaga D, Haraguchi M, Tsujitani S, Sugimachi K, Mori M, Enjoji M. *Growth mode and DNA ploidy in mucosal carcinomas of the stomach.* Cancer 1987; 59: 1154-60.
- 26) Sugihara H, Hattori T, Fujita S, Hirose K, Fukuda M. *Regional ploidy variations in signet ring cell carcinomas of the stomach.* Cancer 1990; 65:122-9.
- 27) Sipponen P, Kekki M, Siurala M. *Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma; comparison with a representative population sample.* Cancer 1983; 52: 1062-8.
- 28) Yamashina M. *A variant of early gastric carcinoma; histologic and histochemical studies of early signet ring cell carcinomas discovered beneath preserved surface epithelium.* Cancer 1986; 58: 1333-9.
- 29) Hattori T. *Development of adenocarcinoma in the stomach.* Cancer 1986; 57: 1528-34.
- 30) Mnaymneh LG, Paz J, Roldan E, Cassady J. *Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa; a proposal for its classification and its possible relationship to diffuse-type gastric carcinoma.* Am J Surg Pathol 1988; 12: 96-114.
- 31) Fiocca R, Villani L, Tenti P, et al. *The foveolar cell component of gastric cancer.* Hum Pathol 1990; 21: 260-70.