

위암종 환자의 간내 호산구성 농양

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 내과학교실*

홍순원 · 김호근 · 박찬일 · 이상인*

Eosinophilic Liver Abscess in Patients with Gastric Carcinoma

Soon Won Hong, M.D., Hogueun Kim, M.D., Chanil Park, M.D. and Sang In Lee, M.D.*

Departments of Pathology and Internal Medicine*, Yonsei University College of Medicine

Sixteen cases of heavy eosinophil infiltration or eosinophilic abscess of the liver in patients with gastric carcinoma were analyzed to draw attention to this interesting combination and to persue the pathogenetic mechanism.

Peripheral blood eosinophilia and hepatic granuloma were found in only 5 and 4 cases, respectively. Neither the patients' stool nor the hepatic tissues disclosed any parasitic worms or eggs, although the skin tests for *Clonorchis sinensis* and *Paragonimus westermani* were positive in 2 cases. Among stomach carcinomas, early gastric cancer tended to have more eosinophils than advanced carcinoma, but was less frequently associated with the infiltration of mast cells. In the regional lymph nodes, there was no infiltration of eosinophils even in the presence of tumor metastasis. In the liver, none of the 16 cases had metastatic gastric carcinoma and mast cells were found in only 2 cases. The results suggest that heavy hepatic infiltration of eosinophils in gastric carcinoma patients is not of the parasitic or allergic cause, but of certain eosinophil chemotactic factor which may gain access to accumulate in the liver following released from the gastric carcinoma and transfered through the portal vein. (**Korean J Pathol 1993; 27: 27~33**)

Key Words: Eosinophil, Eosinophilic liver abscess, Gastric carcinoma, Hepatic granuloma, Eosinophil chemotactic factor

서 론

간에 호산구가 심하게 침윤하는 질환으로는 기생충 감염, 약물, 알러지성 질환, 과호산구 증후군이 있다. 그외에 호산구성 위장관염(eosinophilic gastroenteritis)시 간에서 심한 호산구침윤을 볼 수 있으며¹⁾, 1984년 Tsutsumi등²⁾은 간에 전이된 위암종에서 호산구의 침윤이 심하였던 1예를 보고한 바 있고 저자들은 위장관에 악성 종양이 있는 환자로부터 시행한 간 췌

기생검에서 암의 전이가 없이 호산구의 침윤만 심한 경우를 연간 3~5예씩 경험하고 있다.

오래전부터 몇몇 악성종양들에서 원발병소의 호산구 침윤과 환자의 예후와의 관계에 대하여 언급되어 왔고³⁻⁵⁾, 위장관의 악성 종양에서도 종괴내 또는 그 주위에 호산구의 침윤이 현저한 예들이 보고되면서⁶⁻⁸⁾ 그 기전과 의의에 관한 것이 해결해야 할 과제로 제시되고 있다. 악성종양내에 호산구가 침윤하는 것은 비만 세포의 침윤 및 그 조절 때문일 가능성과 종양세포로부터 호산구 주성인자(chemotactic factor)가 분비되기 때문일 가능성이 있으나 아직 검증된바 없다. 이와 관련하여 위암종의 암세포에서 호산구 주성인자를 추출하였다는 보고⁹⁾가 있으며, 이 보고에 의하면 진행된 위암종 중 호산구침윤이 많은 경우에 예후가 좋다.

접 수: 1992년 4월 24일, 게재승인: 1992년 9월 21일

주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일

그러므로 본 연구에서는 임상 및 병리의사들로 하여금 저자들이 경험한 것과 같은 예들에 대한 관심을 갖게 하고 그 기전과 의의에 관하여 알아 보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1985년부터 1989년까지 5년동안 위암종환자로부터 채기생검된 간조직에서 심한 호산구성 염증 또는 호산구성 농양이 발견된 것은 22예였고, 그 중 필요한 임상정보를 모두 알 수 있었던 16예를 본 연구의 대상(대상군)으로 하였으며, 위절제술이 시행된 것은 14예였다. 이들은 위암종 수술시 간표면에 작은 회백색 결절이 있어 위암종의 전이가 의심되었던 예들이었다. 대조군으로는 간표면에 육안적 이상소견이 없는 위암종환자 중 임의로 16예를 선택하였다.

2. 연구방법

의무기록을 통하여 대상군 및 대조군 환자들에 관한 말초혈액 검사소견, 기생충 질환에 대한 검사소견, 알러지성 질환의 유무, 약물복용 경력, 위암종의 육안적 형태에 관한 기술 등을 조사하였으며, 말초혈액 검사소견 중 호산구가 5% 이상인 경우를 호산구증가로 규정하였다.

조직학적 검색: 대상군 및 대조군의 위암종조직으로 만든 기존의 hematoxylin-eosin(HE) 염색표본을 재검색하여 종양의 침윤이 가장 깊은 부위가 포함된 파라핀블록을 선택하였다. 선택된 위암종의 파라핀블록과 대상군 간의 파라핀블록으로부터 각각 2장씩의 연속절편을 만들어 일반적인 조직변화를 보기 위한 HE 염색과 비만세포를 보기 위한 toluidine blue 염색을 시행하였다. 위암종과 소속 림프절의 HE 염색표본으로는 암종의 조직학적 유형, 암종의 침윤 깊이 및 호산구침윤을 검색하였고, 간의 HE 염색표본으로는 호산구침윤의 양상, 농양형성의 여부 및 육아종형성의 여부를 검색하였다. 위와 소속 림프절 및 간의 호산구침윤정도를 객관적으로 표시하기 위하여 30군데의 광학현미경 1000배 시야에서 9개 이하가 발견되는 것을 +, 10~39개가 있는 것을 ++, 40개 이상 발견되는 것을 +++로 정하였다. 비만세포의 수는 toluidine-blue 염색표본상 30군데의 1000배 시야에 1~3개인 것을 +, 4개이상인 것을 ++로 하였다. 호산구와 비만세포의 수를 세는데 있어서 위암종에서는 되도록 암의 침윤이 깊은 부위를, 그리고 간에서는 염증이 심한 부위를 대상으로 하였다.

결 과

1. 임상소견

대상군 환자의 나이는 평균 55세로서 대조군과 같았

고, 대상군과 대조군의 남녀비는 각각 13:3 및 11:5였다. 말초혈액에서 호산구 증가가 보인 예는 대상군의 경우 폐흡충이나 간흡충에 대한 피내반응이 양성인 2예를 포함한 5예였고 대조군의 경우에는 2예로서 기생충감염이 의심되었던 예를 제외하면 말초혈액의 호산구 증가는 대상군과 대조군에서 비슷한 정도로 관찰되었다. 약물투여 또는 알러지성 질환의 과거력이 있는 예는 두군 모두 없었다(Table 1).

2. 위암종의 병리학적 소견

대상군의 위암종 16예 중 13예는 유문부에, 3예는 체부에 발생하였으며, 대조군에서는 7예가 유문부, 9예가 체부에 위치하여 대상군의 위암종은 대조군에 비해 유문부에 발생한 예가 훨씬 많았다. 종양의 크기는 대상군 및 대조군에서 각각 평균 4.1 및 4.7cm으로 두군 사이에 뚜렷한 차이가 없었다. 종양의 위벽침습 정

Table 1. Important clinical data in both study and control groups

	Study group (n=16)	Control group (n=16)
Age(years), range	34~72	40~77
mean	55	55
Male: Female	13:3	11:5
Peripheral blood eosinophilia	5	2
Tests for parasites (PW and CS)	2	0
Drug or allergy Hx	0	0

PW: *Paragonimus westermani*

CS: *Clonorchis sinensis*

Table 2. Location, size and invasion depth of gastric carcinoma and gastric infiltration of eosinophils

	Study group (n=16)	Control group (n=16)
Location, antrum	13	7
body	3	9
Size(cm), mean	4.1	4.7
Invasion depth, early	5	4
advanced	11	12
Eosinophil infiltration (>++)	11*	11

*Infiltration of eosinophils in 11 among 14 resected stomach.

도에 따라 조기위암과 진행암으로 구분한 바 그 비율은 대상군과 대조군 사이에 차이가 없었다(Table 2).

종양조직내에 호산구침윤이 ++이상인 예는 대상군의 경우 위절제술이 시행되었던 14예 중 11예였고 대

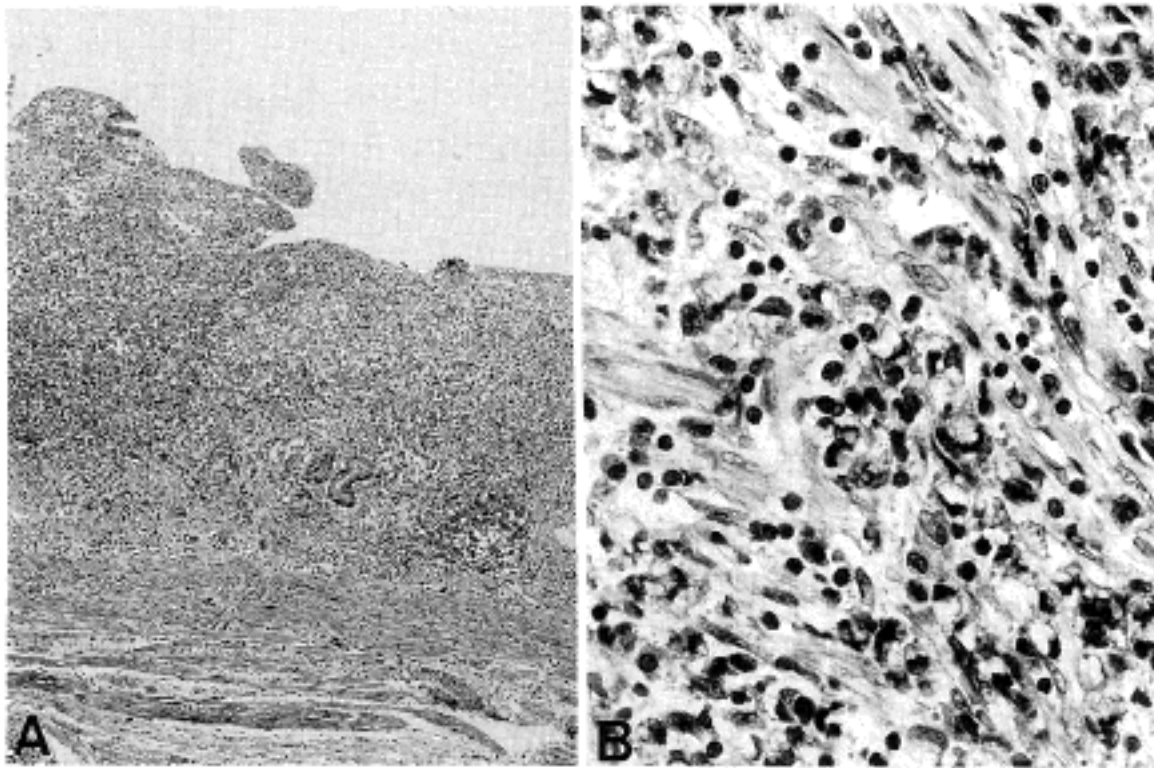


Fig. 1. Massive eosinophilic infiltrations are seen in stomach lesion of early gastric carcinoma(A) and around the signet ring cells(B).

Table 3. Infiltration of eosinophils and mast cells in stomach of study group

No. of cases	Depth invasion	Histologic type	Infiltration of		Remark
			eosinophil	mast cell	
1	Early	Signet ring	++	++	Granuloma in liver
2	Early	Signet ring	+++	-	
3	Early	Adenocarcinoma	+++	-	
4	Early	Adenocarcinoma	+++	-	Peripheral eosinophilia Positive skin test
5	Early	Adenocarcinoma	+++	-	
6	Advanced	Signet ring	+++	++	
7	Advanced	Signet ring	+++	-	Granuloma in liver Peripheral eosinophilia Positive skin test
8	Advanced	Signet ring	+++	++	Granuloma in liver Peripheral eosinophilia
9	Advanced	Adenocarcinoma	+	-	
10	Advanced	Adenocarcinoma	+++	+	
11	Advanced	Adenocarcinoma	?	?	Fiberscopic biopsy only Granuloma in liver Peripheral eosinophilia
12	Advanced	Adenocarcinoma	?	?	Fiberscopic biopsy only
13	Advanced	Adenocarcinoma	+	++	
14	Advanced	Adenocarcinoma	+++	++	Peripheral eosinophilia
15	Advanced	Adenocarcinoma	+++	++	
16	Advanced	Adenocarcinoma	+	++	

Signet ring: signet ring cell carcinoma

조군의 경우 16예 중 11예로서 두군 사이에 뚜렷한 차이가 없었다. 대장균에서 위조직내 종양세포 주위에 호산구침윤의 정도가 +이하인 것은 3예였는데 이들은 모두 진행암이면서 선암종인 반면, 조기위암(Fig. 1a)이나 인화세포암종(Fig. 1b)의 주위에서는 모두 + ~ ++의 호산구 침윤이 관찰되었다(Table 3).

위조직내 종양세포 주변에서 비인세포를 관찰할 수 있었던 것은 전체 14예 중 8예였다. 그 중 7예가 선형암이고 1예만 조기위암으로서 선형암에서 훨씬 더 자주 관찰되었다. 위암종의 조직학적 유형에 따라서는

비인세포의 침윤이 발견되는 예의 비율이 비슷하였다 (인화세포암종: 3/5, 선암종: 5/9). 비만세포침윤과 호산구침윤과의 관계는 분명하지 않았다.

소속 림프절에서는 대장균 및 대조군 모두 종양전이의 두부와 상관없이 호산구 및 비만세포의 침윤이 관찰되지 않았다. 말초혈액에 호산구가 증가하거나 기생충에 대한 과민반응이 양성인 예들은 예외없이 위에 호산구침윤이 많았으며, 위의 호산구침윤이 미약한 예들 중에는 말초혈액의 호산구증가나 과민반응 양성인 예가 없었다.

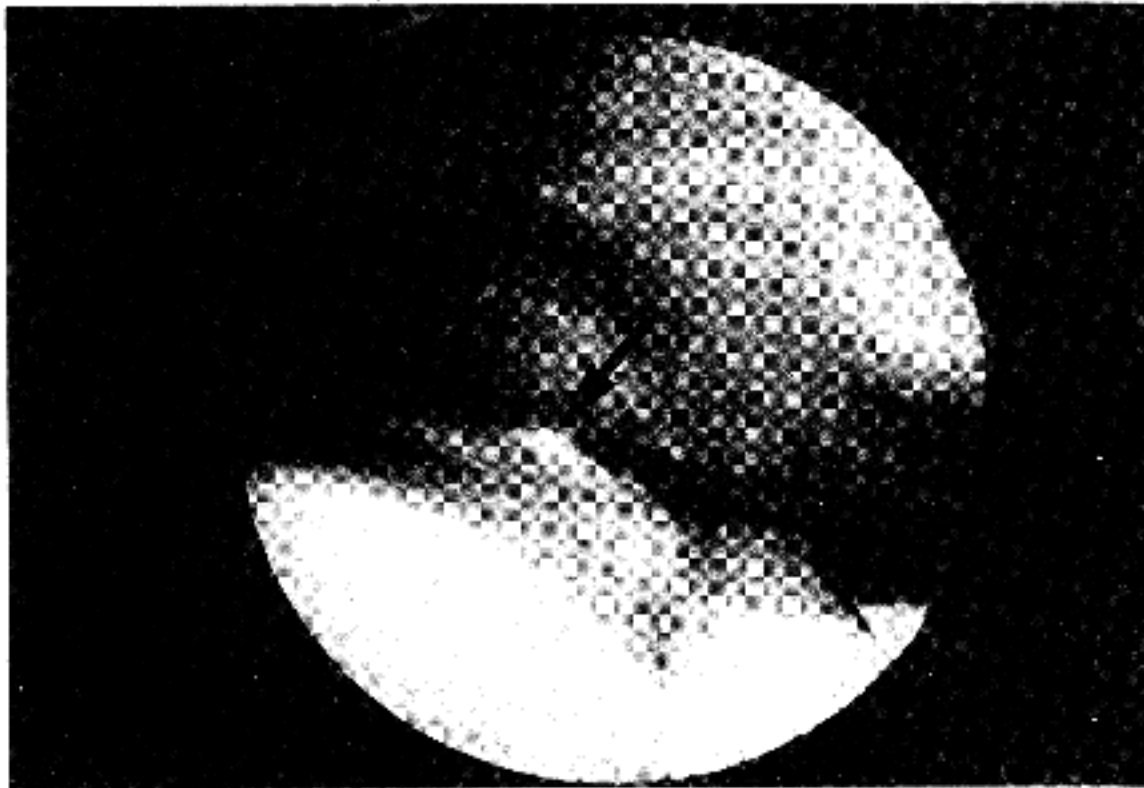


Fig. 2. Peritoneoscopic finding shows a small gray white papular eruption (arrow) on the external surface of the liver.

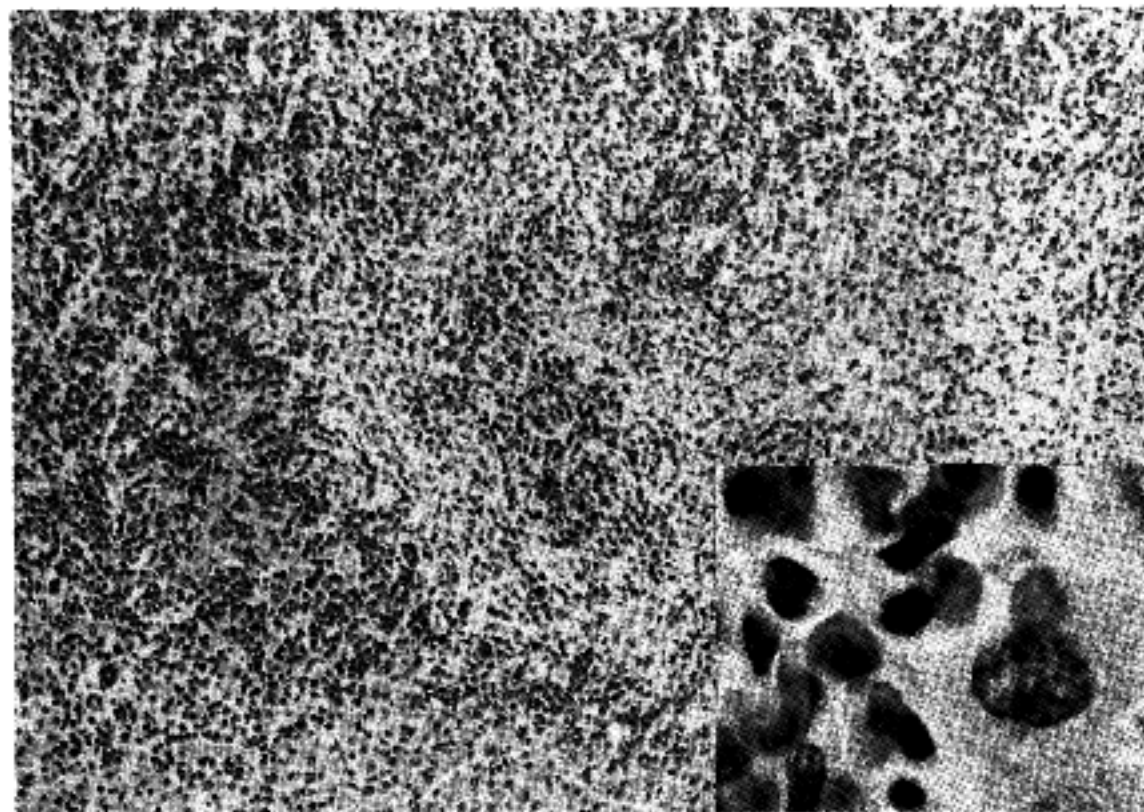


Fig. 3. Wedge biopsied liver shows that the liver parenchyme is destroyed by diffuse eosinophilic infiltration.

3. 간의 병리학적 소견

위암의 수술을 위해 개복하였을 때 간표면에서 한개 또는 수개의 회백색 결절이 발견되었다(Fig. 2). 결절들을 광학현미경 하에서 관찰한 바 위암의 전이는 하나

도 없었으며, 호산구의 침윤 정도는 16예 모두에서 관찰되었다. 이러한 호산구침윤은 분맥역에서 시작하고 점차 간소엽을 대치하여 결국 13예에서는 호산구침윤이 미만성이었다(Fig. 3). 총 16예 중 12예에서는 호산구침윤의 양상 변화를 볼 수 있었으며, 그 중 4예에서는

Table 4. Necrosis, granuloma and mast cell infiltration in liver of study group

No. of cases	Eosinophil infiltration	Suppurative necrosis	Granuloma	Mast cell infiltration	Remark
1	Localized	-	-	-	
2	Diffuse	-	-	-	
3	Diffuse	-	-	-	
4	Localized	-	-	++	Peripheral eosinophilia Positive skin test
5	Diffuse	-	-	-	
6	Diffuse	-	-	-	
7	Diffuse	+	-	-	Peripheral eosinophilia Positive skin test
8	Diffuse	+	+	-	Peripheral eosinophilia
9	Diffuse	+	-	-	
10	Localized	+	-	-	
11	Diffuse	+	+	-	Peripheral eosinophilia
12	Diffuse	-	-	-	
13	Diffuse	+	-	-	
14	Diffuse	+	-	-	Peripheral eosinophilia
15	Diffuse	+	-	-	
16	Diffuse	+	-	-	

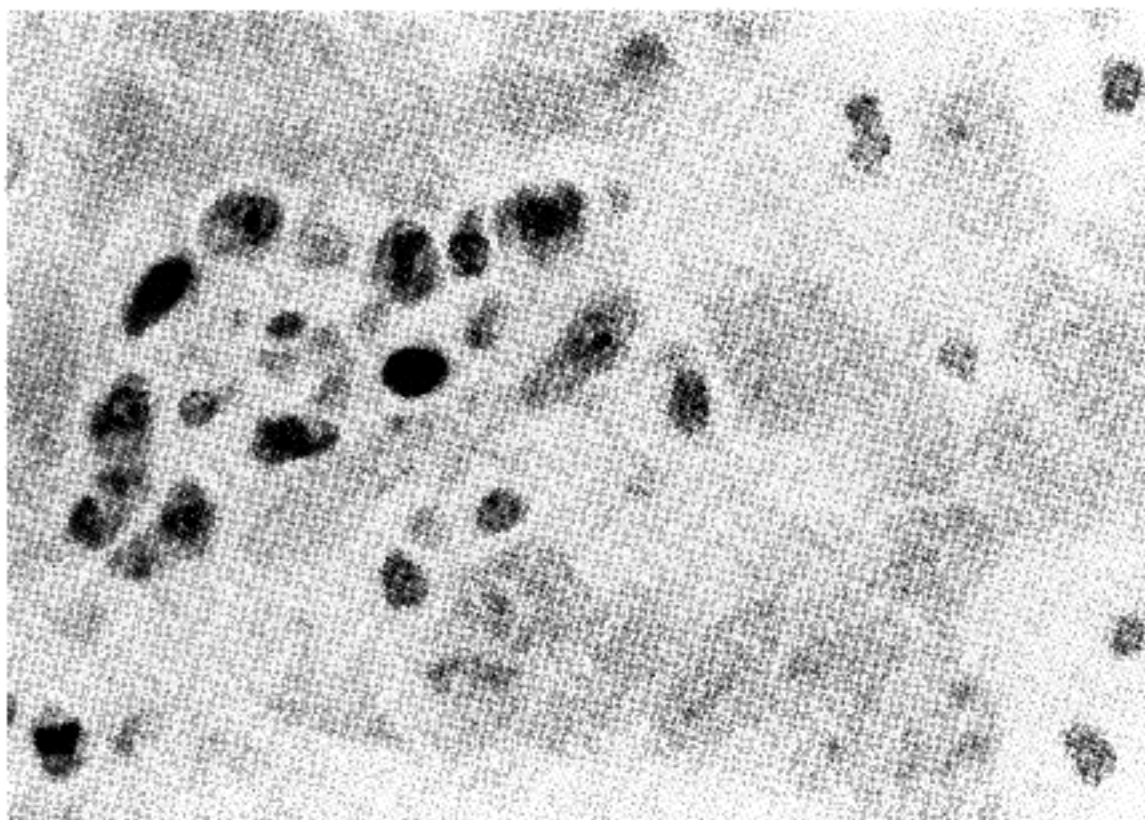


Fig. 4. The portal tract of liver demonstrates few mast cells (Toluidine-blue).

상피양 조직구로 구성된 육아종성 염증이 관찰되었다 (Table 4).

육아종의 중앙부는 괴사를 일으키고 있고 4예 중 3예가 말초혈액의 호산구증가를 동반하고 있어서 기생충 감염을 연상케 하였으나 기생충의 성충, 유충 및 충란을 발견할 수 없었다. 다핵거대세포는 1예에서만 볼 수 있었다. 육아종성 염증이 있었던 4예 중 3예에서는 호산구침윤이 미만성이었다.

간조직에서 비만세포가 관찰된 것은 2예 뿐이었으며 (Fig. 4), 이들은 육아종이나 농양이 없는 예들이었다.

고 찰

조직내에 호산구가 침윤하는 것은 호산구 주성인자 때문이며, 기생충의 성분에서 추출되는 lecithin, plasmalogen, 비만세포나 호염기구에서 유래하는 ECF-A(eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis), histamine, 감각된 림프구에서 분비되는 lymphokine⁷⁾, 그의 prostaglandin D₂, 보체 등이 호산구 주성인자로 알려져 있다.

저자들은 위암환자의 간표면에서 회백색의 결절을 발견하고 위암의 전이를 의심하였으나 현미경 검색상 암의 전이는 없고 호산구가 심하게 침윤된 예를 분석하였다. 다른 조직 및 장기에서와 같이 간에서도 심한 호산구침윤은 간흡충증, 회충증, 주혈흡충증, 유충장기 이행증을 비롯한 기생충 감염, 각종 약물 및 알러지성 질환, 원인 불명의 과호산구 증후군 등에서 볼 수 있다. 이러한 질환들은 모두 말초혈액에 호산구증가를 일으키지만 본 연구대상의 16예 중 말초혈액에 호산구증가가 있었던 것은 5예 뿐이었고 또한 대조군 위암환자 중 2예에서도 호산구증가가 있었던 것으로 보아 이들 질환이 원인일 가능성은 적다. 2예에서 간흡충에 대한 피내반응이 양성이었으나 대변검사상 간흡충의 충란이 발견되지 않았고, 적어도 생검조직내에서는 간흡충증시 관찰되는 담관변화를 관찰할 수 없었다. 문맥을 통하여 회충의 유충이 간에 도달하면 곧 사멸하고 간에서는 호산구침윤만 보일 수 있으나⁸⁾ 본 연구대상 예들 중 대변검사상 회충란이 발견된 예는 하나도 없었다. 담도로 역류한 회충이 간문에서 산란한 경우에도 충란을 중심으로 호산구가 침윤하지만 이 때에는 담도내 성충 때문에 담도 폐쇄에 의한 임상 및 병리학적 소견이 따른다. 주혈흡충증의 경우에는 조직내에 다수의 충란이 산재하고 특징적으로 석회화된 충란이 발견되며, 유충장기이행증의 경우는 유충주위에 호산구가 양과점질모양으로 침윤하는 모습을 보이는데, 본 연구대상 예들에서는 이러한 소견을 볼 수 없었다. 약물복용의 과거력이나 그 밖에 알러지성 질환을 초래할 만한 원인이나 병력을 가진 예도 없었다. 그러므로 본 연구대상 예들에서 관찰되는 간내 호산구침윤의 원인은 위암종과 관련되어 있다고 추측된다.

몇몇 악성종양과 종양조직내 호산구침윤의 관계에 대하여는 이미 여러 논문에서 찾아볼 수 있으며^{3,5,9-11)}, 위암종에서도 호산구침윤과 암종의 상호관계가 보고된 바 있다^{2,4,6)}. Iwasaki등⁴⁾은 위암종의 특정한 조직학적 유형에서 호산구침윤이 더 많다고 보고함으로써 그러한 종양세포로부터 호산구 주성인자가 분비될 가능성을 암시하였으며, 몇몇 악성종양에서는 이미 종양세포로부터 호산구 주성인자의 분비가 증명되고 있다¹²⁻¹⁵⁾. 본 연구에서도 위암종조직내 호산구 침윤의 정도가 비만세포의 침윤정도와 비례하지 않을 뿐 아니라 비만세포의 침윤이 없으면서 호산구가 ++이상 침윤한 것이 5예나 되었던 것으로 보아 ECF-A나 histamine이외의 어떤 호산구 주성인자가 종양세포에서 분비되는 것으로 여겨진다. 특히 진행성 암종보다 조기위암에서 비만세포침윤과 무관한 호산구 침윤이 많은 것은 위암종의 초기에 호산구 주성인자의 분비가 더 많음을 시사한다. 이와 관련하여, 암종의 전이가 있는 림프절에서 호산구침윤이 발견되지 않은 것으로 보아 암종이 진행함에 따라 발달한 아클론(subclone)은 더욱 악성이고 공격적인 반면에 호산구 주성인자 생성은 감소한다고 추정되나 이를 확인하기 위해서는 원발부위와 전이부위의 암종에서 호산구 주성인자를 정량하는 연구가 이루어져야 하겠다.

간에서 관찰된 중요한 소견은 첫째, 호산구침윤이 문맥역에서 시작하고, 둘째, 위암종의 전이가 하나도 없고, 셋째, 비만세포의 침윤을 보인 경우가 2예뿐인 점으로 요약되며, 그외에 4예에서는 육아종성 염증이 동반되어 있었다. 비만세포의 침윤이 없이 호산구가 침윤된 것은 간에 비만세포와 무관한 호산구 주성인자의 존재를 의미하며, 위암종의 전이가 없는 점으로 보아 이러한 호산구 주성인자는 위암종의 원발부위로부터 문맥을 통해 이동해 왔을 것으로 추정된다.

간내 육아종이 시사하는 의미는 분명하지 않다. 육아종이 있는 예들 중 일부가 말초혈액의 호산구증가나 간흡충에 대한 피내반응에 양성을 보였으나 앞서 기술한 바와 같이 간흡충증의 조직학적 근거가 없고, 혈중 호산구증가가 없이 육아종이 형성되거나 육아종이 없이 혈중 호산구증가를 보이는 예들이 있는 것으로 보아 기생충과 관련된 병변으로 단정하기가 어렵다.

악성 종양내 호산구침윤이 환자의 예후에 미치는 영향에 관하여는 아직 정설이 없다¹⁶⁾. 본 연구에서는 모두 간에 암종의 전이가 없었고, 실제로 간전이기가 있는 경우에는 전이암종의 주변에 호산구침윤이 현저하지 않기 때문에 다수의 호산구침윤이 있는 위암종이 보다 좋은 예후를 나타낼 것으로 예견되나 이에 관하여는 추후 연구가 필요하다고 생각한다.

결 론

위암종환자의 간에 암종의 전이가 없이 호산구가 심

하게 침윤할 수 있음을 강조하고 그 기전을 알아보고자 본 교실에서 경험한 16예를 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

말초혈액에 호산구증가가 있거나 간조직에 육아종이 동반된 예는 각각 5예 및 4예 뿐이었다. 2예는 간흡충과 폐흡충에 대한 피내반응에 양성이었으나 대변검사와 간조직에서 어떤 종류의 기생충이나 유충 또는 충란도 발견할 수 없었다. 위암종 중 조기 위암에서 호산구침윤이 더 많은 반면 비만세포가 침윤한 예는 훨씬 적었으며, 림프절에는 암종의 전이가 있는 경우에도 호산구침윤이 없었다. 간에는 위암종의 전이가 전혀 없었으며, 비만세포는 2예에서만 관찰되었다.

이상의 결과를 종합하면 위암종환자의 간내 호산구침윤은 기생충감염이나 알러지성 질환 이외의 다른 기전에 의한 것으로 생각되며, 위암종의 원발부위에서 종양세포로부터 분비되어 문맥을 통해 간으로 이동한 호산구 주성인자 때문일 가능성을 배제할 수 없다.

참 고 문 헌

- 1) Robert F, Omura E, Durant JR. *Mucosal eosinophilic gastroenteritis with systemic involvement. Am J Med* 1977; 62: 139-43.
- 2) Tsutsumi Y, Ohshita T, Yokoyama T. *A case of gastric carcinoma with massive eosinophilia. Acta Pathol Jpn* 1984; 34: 117-22.
- 3) Van Crombrugge P, Pauwels R, Van der Straeten M. *Thyroid carcinoma and eosinophilia. Ann Clin Res* 1983; 15: 128-30.
- 4) Iwasaki K, Torisu M, Fusimura T. *Malignant tumor and eosinophils: I. Prognostic significance in gastric cancer. Cancer* 1986; 58: 1321-7.
- 5) Balducci L, Chapman SW, Little DD, Hardy CL. *Paraneoplastic eosinophilia: Report of a case with in vitro studies of hemopoiesis. Cancer* 1989; 64: 2250-3.
- 6) Yoon IL. *The eosinophil and gastrointestinal carcinoma. Am J Surg* 1959; 97: 195-200.
- 7) Weiss L. *Cell and tissue biology, 6th ed. Baltimore: U&S Inc, 1988; 437.*
- 8) Simson IW, Gear FHS. *Other viral and infectious diseases. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, eds. Pathology of the liver, 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1987; 224-64.*
- 9) Isaacson NH, Rapoport P. *Eosinophilia in malignant tumors: Its significance. Ann Intern Med* 1946; 25: 893-902.
- 10) Viola MV, Chung E, Mukhopadhyay MG. *Eosinophilia and metastatic carcinoma. Med Ann DC* 1972; 41: 1-3.
- 11) Hardy CL, Balducci L. *Hemopoietic alterations of cancer. Am J Med Sci* 1985; 290: 196-205.
- 12) Wasserman SI, Goetzl EJ, Ellman L, Austen KF. *Tumor-associated eosinophilic factor. N Engl J Med* 1974; 290: 420-4.
- 13) Goetzl EJ, Tashjian AH Jr, Rubin RH, Austen KF. *Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinoma of human lung. J Clin Invest* 1978; 61: 770-80.
- 14) Goetzl EJ, Rothenberg J, Weber EL, Sinn CM, Austen KF. *A novel eosinophil chemotactic factor derived from a histiocytic lymphoma of the central nervous system. Clin Exp Immunol* 1980; 40: 249-55.
- 15) Inoue T, Iwasaki K, Chihara T, Torisu M. *Cervical carcinoma and eosinophil: Eosinophil chemotactic factor derived from invasive cervical carcinoma with eosinophil infiltration. Clin Immunopathol* 1981; 21: 320-31.