

# 위의 장형화생-이형성증-암종의 구조적 Spectrum에 관한 형태계측학적 연구\*

전남대학교 의과대학 병리학교실

정상우 · 박동하 · 이지신 · 조규혁

## An Image Analytical Study on the Structural Spectrum of Intestinal Metaplasia-Dysplasia-Carcinoma of the Stomach

Sang-Woo Juhng, M.D., Dong Ha Park, M.D., Ji Shin Lee, M.D. and Kyu Hyuk Cho, M.D.

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

Intestinal metaplasia and dysplasia of the stomach have been stressed as precursors of gastric carcinoma of the intestinal type, although their preneoplastic nature is still debated. In this study, the cytomorphometric and cytokinetic spectra of the suggested preneoplastic and neoplastic lesions of the stomach were investigated. From the resected stomachs of early gastric carcinoma of intestinal type, areas of normal, intestinal metaplasia, dysplasia, and carcinoma were selected. They were immunostained for proliferating cell nuclear antigen, counterstained with propidium iodide, and various nuclear parameters were measured by image analysis. Normal and intestinal metaplastic mucosae differed by the localization of proliferation zone, but not by nuclear profile area, circular shape factor, and proliferation index. In dysplasia, proliferation zone covered large parts of the dysplastic area. Nuclear profile area and proliferation index were larger whereas circular shape factor was smaller than in normal or intestinal metaplasia. Carcinomatous lesion had diffuse proliferation activity, the largest nuclear profile area and proliferating index, and circular shape factor in-between those of normal or intestinal metaplasia and dysplasia. The above results showed a structural spectrum among normal or intestinal metaplasia, dysplasia, and carcinoma of intestinal type in cytomorphometric and cytokinetic terms. The structural spectrum raises the possibility that dysplasia of the stomach is a preneoplastic lesion. (**Korean J Pathol 1993; 27: 50~57**)

**Key Words:** Intestinal metaplasia, Gastric dysplasia, Preneoplastic lesion, Image analysis

### 서론

위암종은 우리나라에서 가장 높은 발현빈도를 보이는 악성종양이며<sup>1)</sup>, 병리조직학적으로 흔히 장형과 미

만형으로 구분된다<sup>2)</sup>. 우리나라를 포함하여 위암이 많은 지역에서는 위암종 중에서도 장형 위암이 많다. 따라서 장형 위암은 환경적 인자에 의한 암종으로 생각되어 왔고 그 원인과 전단계 병변(precancerous lesion)에 대해서 국내외의 많은 연구보고를 볼 수 있다. 장형 위암종의 전단계 병변으로서는 장형화생<sup>3~6)</sup>, 위축성 위염<sup>7)</sup>, 선종<sup>8)</sup>, 이형성증<sup>9,10)</sup>등이 알려져 있으며, 발생 빈도로 보아 장형화생과 이형성증의 중요성이 강조되고 있다. 그러나 장형화생의 점막 상피 세포는 통상적인 세포학적 방법으로 관찰할 때 성숙 세포로 관찰되며<sup>9)</sup>, 이형성증에서부터 장형 위암종이

접 수: 1992년 9월 22일, 게재승인: 1992년 12월 12일  
주 소: 광주직할시 동구 학동 5번지, 우편번호 501-190  
전남대학교 의과대학 병리학교실, 정상우

\*본 논문은 1987년도 문교부 학술연구조성비에 의해 연구되었음.

발생한다는 직접적인 관찰 보고는 드물다. 따라서 장형화생과 이형성증이 암종의 전단계 병변인지 또는 암종과 함께 출현하는 paraneoplastic lesion인지에 대하여서는 현재까지도 이론이 많다.

장형화생 또는 이형성증이 전암단계 병변인지 또는 paraneoplastic lesion 인지를 고찰하기 위하여서는 병변 사이의 형태학적 및 세포역학적 spectral continuity를 조사할 필요가 있다. 최근 computer를 이용한 화상처리 및 분석방법이 발달됨에 따라 실험 병리 및 진단병리 분야에 형태분석법이 도입되었고 그 결과 객관적 지표에 의하여 연속적인 병변의 구분과 해석이 가능하게 되었다<sup>11-13)</sup>. 또한 분자생물학의 발달에 따라 조직학적 구조를 유지한 상태에서 세포 증식에 관여하는 Ki-67 항원<sup>14)</sup>, nucleolar organizer region<sup>15)</sup>, 또는 proliferating cell nuclear antigen(PCNA, cyclin)<sup>16)</sup> 등의 동태를 관찰함으로써 병변을 구성하는 세포의 증식능을 조사할 수 있다.

저자들은 위의 장형화생 및 이형성증과 장형 위암 종과의 관계를 연구할 목적으로 각각의 병변을 구성하는 상피 세포핵들의 PCNA를 면역세포화학적 방법으로 염색하고 propidium iodide로 대조염색한 후 화상분석학적 방법에 의해 세포핵들의 형태계측학적 및 세포역학적 변량을 측정하여 비교하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

위선암종으로 절제된 위를 병리조직학적으로 검색하여 장형의 암종성 선구조가 고분화 또는 중등도의 분화를 보이며 팽창성 성장을 하는 조기 위암 14예를 대상으로 하였다. 14예의 절제된 위로부터 제작된 hematoxylin-eosin 표본을 검토하여 9예에서부터 각 예당 2~3부위씩 21개소의 정상 유문부 접막을 선정하였고(정상대조군), 전체 14예에서부터 각예당 2부위씩 28개소의 장형화생성 접막을 선정하였다(장형화생군). 또한 8예에서부터 각 예당 2~3부위씩 18개소의 이형성증 병변을 선정하였으며(이형성증군), 전예에서 각 예당 2부위씩 28개소의 장형 암종 병변을 선정하였다(암종군). 장형화생은 완전형이었으며 이형성증의 진단은 International Pathology Panel의 기준<sup>10)</sup>을 따랐다.

### 2. PCNA 및 핵염색

PCNA는 단클론성의 PC10(DAKO, Copenhagen, Denmark)항체와 Ultraprobe Detection System(Biomed, CA, USA)을 이용하여 면역세포화학적 방법으로 염색하였다. 각 파라핀 표본에서부터 약 4  $\mu$ m 두께의 조직절편을 만들어 xylene으로 탈파라핀 시킨 후 단계적 저농도의 알코올과 증류수로 합수 시켰고 tris 완충액(pH7.4)으로 세척하였다. 조직을

일차항체인 PC10의 1:50 희석액으로 도포한 후 37°C에서 60분간 부치시켰으며 부치후 tris 완충액으로 결합되지 않은 일차 항체를 세척하였다. Biotin이 부착된 이차항체로 도포한 후 37°C에서 30분간 부치하였으며 tris 완충액으로 결합되지 않은 이차항체를 세척한 후 avidin-alkaline phosphatase를 도포하여 역시 37°C에서 30분간 부치하였다. 결합된 avidin-alkaline phosphatase를 alkaline phosphatase의 기질인 fast red TR salt용액에 실온에서 약 10분간 작용시켜 발색시켰다. 핵염색은 40 mg % propidium iodide(Sigma, St. Louis, USA)로 하였으며 citrate buffer로 봉입하여 즉시 검색하였다. 염색한 표본을 광학현미경으로 검색하면 PCNA 양성세포핵이 적색으로 관찰되었으며 녹색필터(파장 546 nm)를 이용한 형광현미경으로 관찰하면 PCNA 양성 및 음성 세포핵이 모두 적색으로 관찰되었다.

### 3. 화상분석

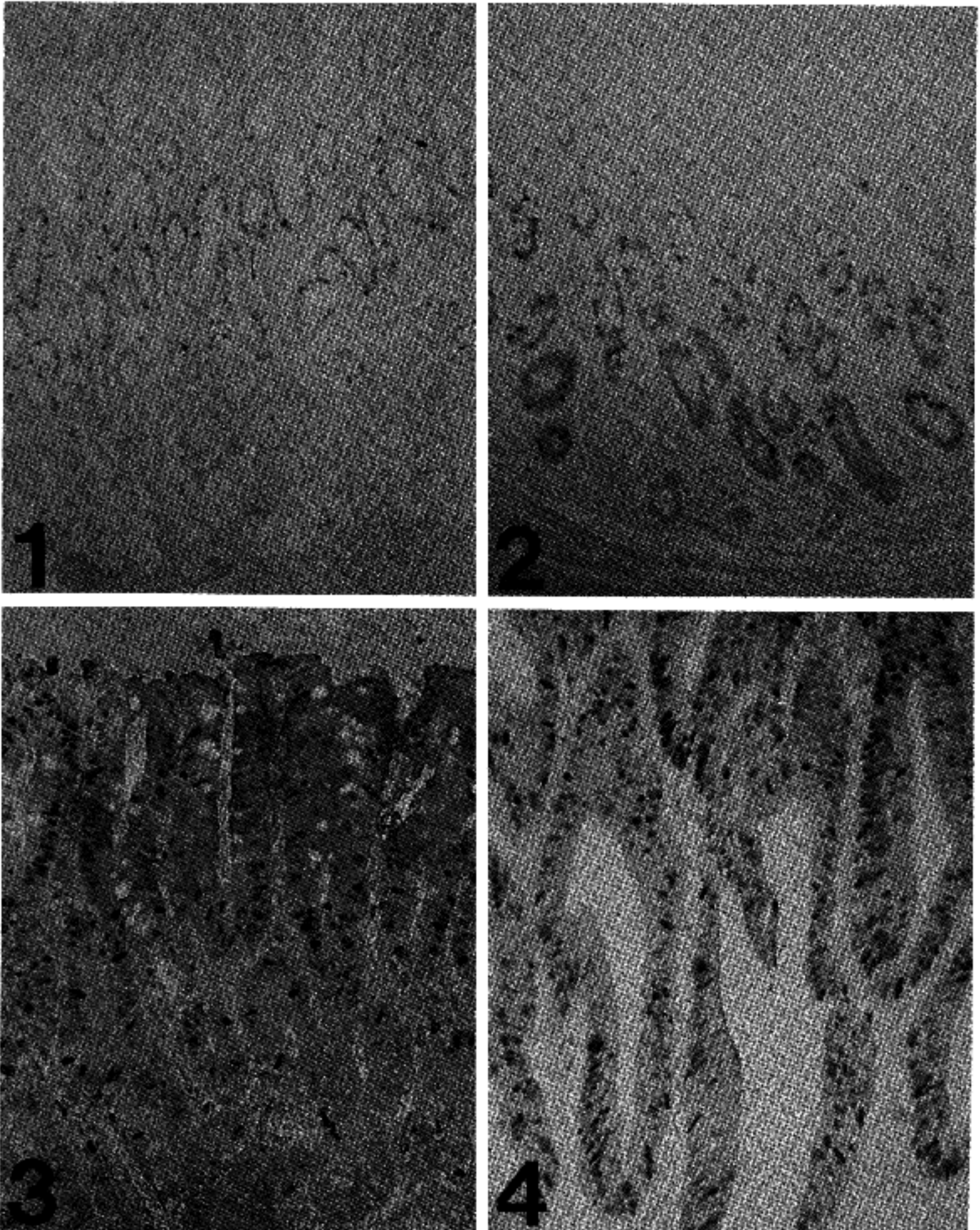
정상대조군과 장형화생군에서는 PCNA 양성 세포가 관찰되는 증식대 부위의 상피세포를 분석대상으로 하였고, 이형성증군과 암종군에서는 무작위로 선정한 병소 부위의 상피세포를 분석대상으로 하였다.

광학 및 형광 검출의 현미경과 이 현미경에 TV camera(NewviconER, Hamamatsu, Japan)를 통하여 on-line으로 연결된 화상분석장치(IBAS 2000, Kontron, Deutschland)를 이용하여 세포핵의 형태계측학적 변량과 PCNA 염색강도를 측정하였다. 먼저 광학현미경으로 표본을 검색하여 관찰하고자 하는 병소를 확인한 후 광학현미경의 화상을 digital grey image로 변환시켜 buffer memory에 저장하였다. 광학현미경 화상을 저장한 후 일반광의 광원을 차단하여 형광 mode로 변환하였고 동일 부위의 형광현미경 화상을 역시 digital grey image로 변환시켜 buffer memory에 저장하였다. 광학 및 형광 현미경 화상의 digital grey image는 512×512개의 화소와 256가지의 휘도로 표현되었으며 하나의 화소 크기는 0.40×0.40  $\mu$ m이었다.

형광현미경화상의 digital grey image를 대조강화시킨 후 분할에 의해 세포핵의 이치화상(binary image)을 얻었고 이치화상에서부터 상피세포핵만을 선택하여 측정 대상 세포의 기준화상(template image)을 구하였다. 기준화상으로부터 세포핵을 구성하는 화소수를 계산하여 핵의 단면적과 둘레를 측정하였으며, 기준화상을 바탕으로 하여 광학현미경 화상의 digital grey image로 부터 평균 배경휘도와 세포핵의 평균 휘도를 측정하였다.

### 4. 변량추출

각 예에서 상피세포핵의 평균 단면적과 원형지수, 그리고 증식지수를 구하였다. 원형지수는 다음식에



**Fig. 1.** The proliferation zone is noted in the neck area of normal antral mucosa(PCNA staining,  $\times 100$ ).

**Fig. 2.** The proliferation zone is shifted to the base of intestinal metaplastic glands(PCNA staining,  $\times 100$ ).

**Fig. 3.** In dysplastic glands, the cells positive for PCNA are increased in number and diffusely scattered(PCNA staining,  $\times 200$ ).

**Fig. 4.** Carcinomatous area shows PCNA-positive cells more numerous and diffusely scattered(PCNA staining,  $\times 200$ ).

의해 계산하였으며 원형의 경우 1의 값을 갖고 원형에서 멀어질수록 0에 근접한 값을 갖는다.

$$\text{원형지수} = \frac{4 \times \pi \times [\text{핵단면적}]}{[\text{핵둘레}]^2}$$

증식지수는 각 세포핵의 흡광도를 산출한 후 흡광도의 분포도를 만들어 PCNA 양성 세포와 음성 세포를 구분한 후, 양성 세포핵의 백분율을 산출하여 구하였다. 세포핵의 흡광도는 다음 식에 의해 계산하였다.

$$\text{흡광도} = -\log \frac{[\text{세포핵의 평균 휘도}]}{[\text{평균 배경 휘도}]}$$

### 5. 통계학적 유의성 검정

각 군의 평균 핵단면적과 원형지수 및 증식지수는 관찰 대상이 많지 않고 정규분포성을 인정할 수 없었으므로 비모수 검정인 Wilcoxon의 순위합검정으로 각 군 사이의 차이를 유의수준 0.05에서 검정하였다<sup>17)</sup>.

## 성 적

### 1. 증식대

PCNA 양성세포들은 정상대조군에서는 표층상피대와 위선 사이의 점막 경부에 국한되어 출현하였으며(Fig. 1), 표층이나 심층부에서는 출현하지 않았다. 장형화생군에서는 PCNA 양성세포들이 화생성 위선의 기저부에서 출현하였다(Fig. 2). 장형화생성 위선과 점막근층 사이에 정상 유문선이 잔존하고 있는 경우에서도 PCNA 양성세포들은 화생성 위선의 기저부에 국한되어 관찰되었고 유문선에서는 PCNA 양성세포를 인정할 수 없었다. 이형성증에서의 PCNA 양성세포는 hematoxylin-eosin 염색소견상 이형성증을 보이는 부위에서 미만성으로 산재되어 출현하였으나 일반적으로 경부에 해당하는 부위에서 가장 흔히 관찰되었으며 기저부보다 표층부에서 더 자주 관찰되었다(Fig. 3). 암종군에서는 PCNA 양성세포가 보다 균등히 분포하였으나 부위에 따라 PCNA 양성세포가 더 밀집되어 있는 부위가 있었다(Fig. 4).

### 2. 핵단면적과 원형지수

정상대조군, 장형화생군, 이형성증군 및 암종군에 속하는 각예의 평균 핵단면적과 원형지수는 Fig. 5 및 Fig. 6과 같다. 정상대조군의 핵단면적은 최소  $36.1 \mu\text{m}^2$ , 최대  $54.2 \mu\text{m}^2$ , 평균  $43.1 \mu\text{m}^2$ , 표준편차  $6.2 \mu\text{m}^2$ 이었으며 장형화생군의 핵단면적은 최소  $34.2 \mu\text{m}^2$ , 최대  $55.8 \mu\text{m}^2$ , 평균  $44.3 \mu\text{m}^2$ , 표준편차  $6.0 \mu\text{m}^2$ 이었다. 이형성증군의 핵단면적은 최소  $44.8 \mu\text{m}^2$ , 최대  $64.3 \mu\text{m}^2$ , 평균  $55.2 \mu\text{m}^2$ , 표준편차  $6.8 \mu\text{m}^2$ 이

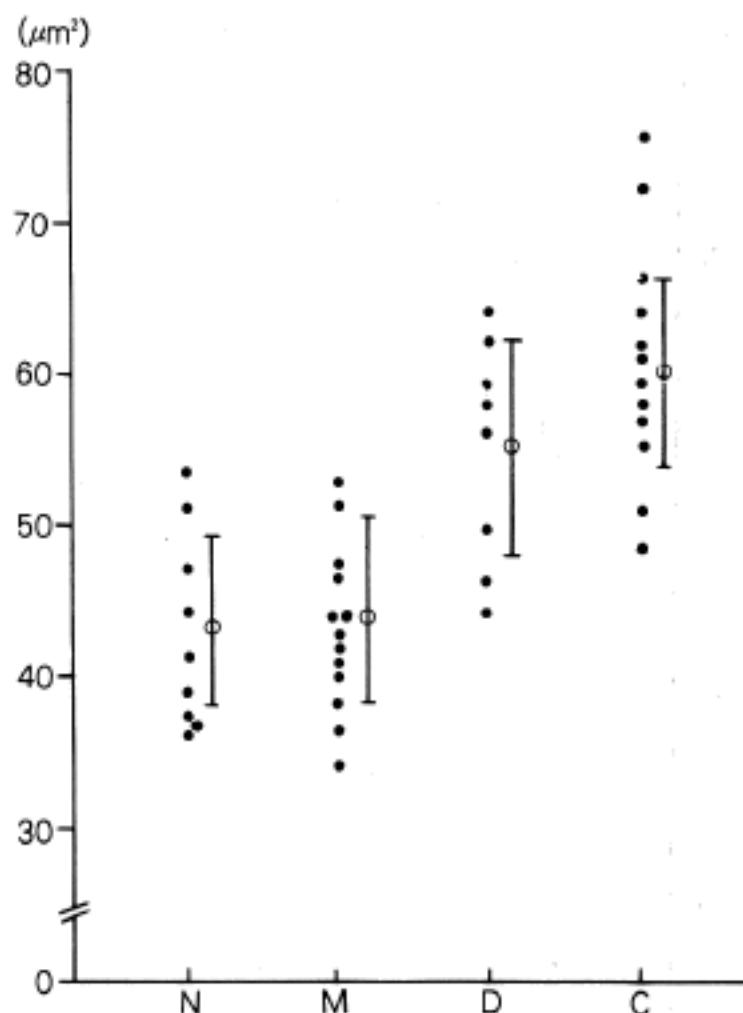
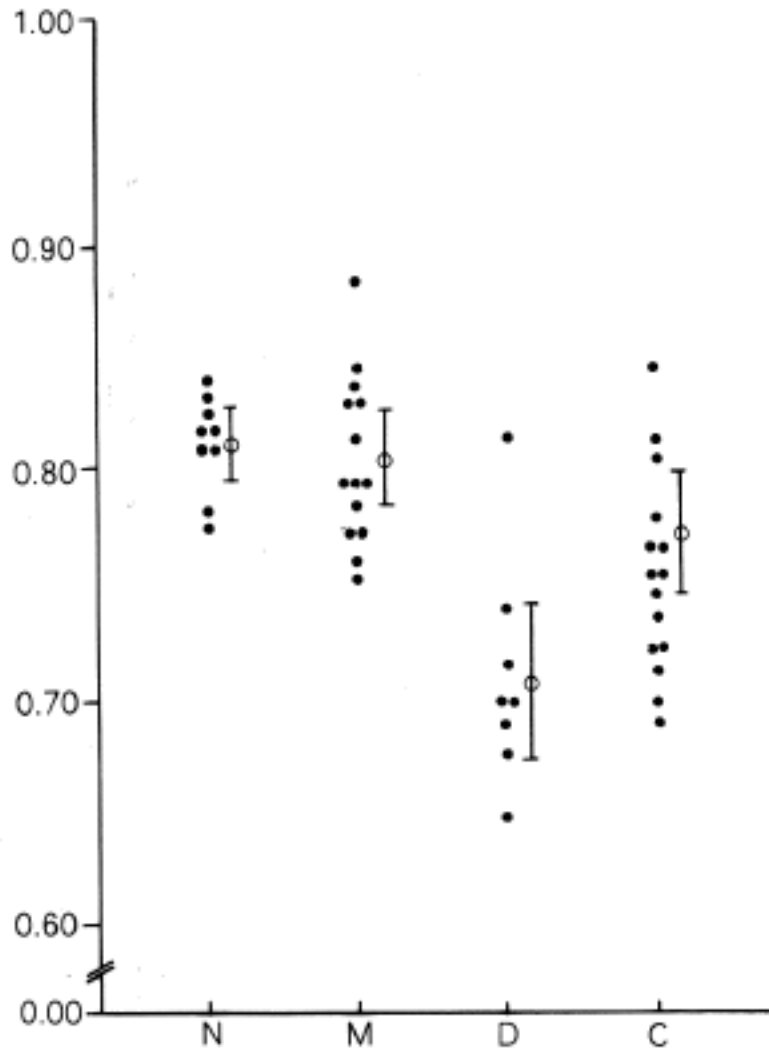


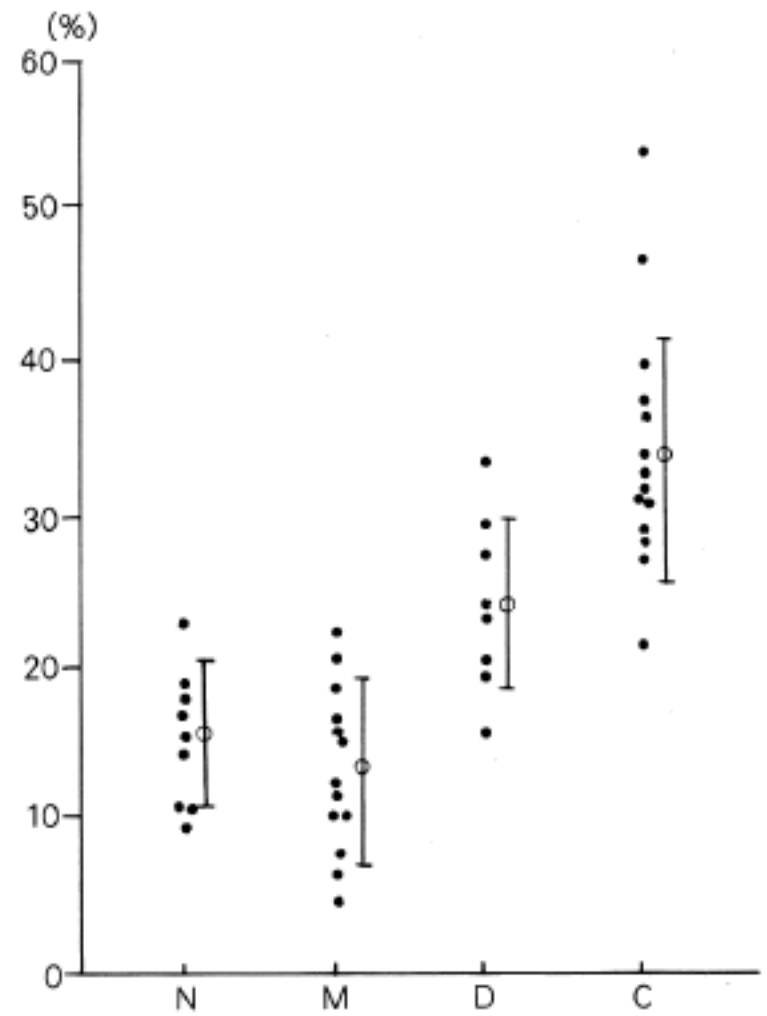
Fig. 5. Mean nuclear profile areas of the epithelial cells in normal(N), intestinal metaplasia(M), dysplasia(D), and carcinoma(C) groups. Open circles with vertical bars represent the group mean values and their standard deviations.

었고, 암종군의 핵단면적은 최소  $48.8 \mu\text{m}^2$ , 최대  $75.6 \mu\text{m}^2$ , 평균  $60.3 \mu\text{m}^2$ , 표준편차  $7.2 \mu\text{m}^2$ 이었다. 정상대조군과 장형화생군의 핵단면적은 유의한 차이를 보이지 않았으나( $p > 0.05$ ), 이형성증군의 핵단면적은 정상대조군과 장형화생군에 비하여 유의하게 더 컸으며( $p = 0.01$ ), 암종군의 핵단면적은 정상대조군과 장형화생군에서의 핵단면적보다 유의하게 컸을 뿐 아니라 이형성증의 핵단면적에 비하여서도 유의한 차이를 보였다( $p = 0.03$ ). 각 예에서 세포핵들의 핵단면적은 정규분포를 보였으나, 각 군에서의 평균 핵단면적 분포에서는 정규분포성이 인정되지 않았다.

원형지수는 대조군에서 최소 0.78, 최대 0.86, 평균 0.82, 표준편차 0.02이었고 장형화생군에서 최소 0.76, 최대 0.88, 평균 0.81, 표준편차 0.03이었다. 이형성증군의 원형지수는 최소 0.65, 최대 0.82, 평균 0.71, 표준편차 0.05이었으며 암종군의 원형지수는 최소 0.69, 최대 0.85, 평균 0.76, 표준편차 0.04이었다. 정상대조군과 장형화생군의 원형지수는 이형성증과 암종군에 비하여 더 컸으나( $p < 0.01$ ), 양군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 이형성증군의 평균 원형지



**Fig. 6.** Mean circular shape factors of the epithelial cells in normal(N), intestinal metaplasia(M), dysplasia(D), and carcinoma(C) groups. Open circles with vertical bars represent the group mean values and their standard deviations.



**Fig. 7.** Mean proliferation indices in normal(N), intestinal metaplasia(M), dysplasia(D), and carcinoma(C) groups. Open circles with vertical bars represent the group mean values and their standard deviations.

수가 가장 낮았으며 암종군에 비하여서도 유의한 차이를 보였다( $p < 0.01$ ). 각 예에서 세포핵들의 원형지수는 정규분포를 보였으나, 각 군에서 평균 원형지수는 정규분포성이라고 인정하기 어려웠다.

### 3. 증식지수

정상대조군, 장형화생군, 이형성증 및 암종군에 속하는 각 예의 평균 증식지수는 Fig. 7과 같다. 정상대조군에서 최소 9.9%, 최대 23.2%, 평균 15.7%, 표준편차 4.2%이었으며 장형화생군의 증식지수는 최소 4.9%, 최대 22.4%, 평균 13.4%, 표준편차 5.0%이었다. 이형성증의 증식지수는 최소 11.8%, 최대 34.3%, 평균 24.4%, 표준편차 5.6%이었고, 암종군에서는 최소 22.2%, 최대 54.8%, 평균 34.9%, 표준편차 8.1%이었다.

암종군의 평균 증식지수가 가장 높았으며 이형성증의 증식지수가 다음으로 높았고, 정상대조군과 장형화생군의 증식지수가 낮았다. 암종군과 이형성증 사

이의 증식지수 차이와 이형성증군과 정상대조군 또는 장형화생군 사이의 증식지수 차이는 유의하였으며(각각  $p = 0.01$ ), 정상대조군과 장형화생군 사이의 증식지수 차이는 유의하지 않았다( $p > 0.05$ ).

### 고 찰

지금까지 장형 위선암종의 전단계 병변에 관한 연구는 주로 형태학적 관찰소견에 의존하여 왔다. 그러나 악성 종양의 전단계 병변은 흔히 양성과 악성 사이의 연속적 spectrum 상에 위치하므로 양성과 전단계 병변, 그리고 악성세포를 객관적 지표에 의해 분석하는 것이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 정상 및 장형화생의 위점막과 이형성증 그리고 장형 위선암종의 상피세포를 객관적인 형태계측학적 및 세포역학적 지표에 의해 조사하였다.

일반적으로 악성 종양세포는 양성 세포에 비하여 핵의 거대상과 다양상을 보이며 높은 증식능을 가진

다<sup>21</sup>. 핵의 거대상과 다양상은 각각 핵단면적과 원형지수로 표현할 수 있으며 증식능은 세포증식에 관여하는 물질의 함량분포 즉 증식지수로 표현할 수 있다. 증식지수를 산출할 수 있는 지표로는 <sup>3</sup>H-thymidine이나 bromodeoxyuridine의 표지<sup>19,20</sup>, c-ras나 c-myc과 같은 암유전자 발현<sup>21,22</sup>, DNA함량<sup>23</sup>, Ki-67항원의 표현<sup>14</sup>, nucleolar organizer region의 출현<sup>15</sup>, 또는 PCNA의 표현<sup>16</sup>등이 있다. 이중 PCNA는 세포주기중 후기 G<sub>1</sub>과 S기에 증가되는 핵내의 내재성 항원으로서 파라핀 포매조직에서도 면역세포화학적 방법에 의해 용이하게 증명할 수 있으므로 최근 세포역학적 연구에 많이 이용되고 있다<sup>24</sup>. 본 연구에서는 면역세포화학적 방법으로 PCNA를 염색하고 propidium iodide로 핵을 대조 염색한 후 화상분석학적 방법으로 증식대 부위에서 각 세포핵 단면적과 원형지수를 구하고 PCNA 농도에 따라 증식지수를 산출하여 비교하였다.

본 연구 성적에 의하면 정상 위점막과 장형화생성 점막은 세포핵의 단면적과 원형지수 및 증식지수에 있어서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 정상 위점막의 경우 증식대가 점막의 경부에 위치하고 장형화생의 경우에는 증식대가 화생성 위선의 기저부에 위치함으로써 증식대의 천이가 있음을 보여주었다. 이형성증 병변에서는 정상 위점막이나 장형화생성 점막에 비하여 증식대가 비교적 병변의 전부위에 걸쳐 출현하였고, 세포핵의 단면적이 증가하였으며 원형지수는 감소하였고 증식지수가 유의하게 높았다. 장형 암종의 경우에 증식대는 이형성증에서보다 더욱 미만성으로 출현하였으며 핵단면적이 가장 컸고 증식지수도 가장 높았다. 장형 암종의 원형지수는 정상 위점막이나 장형화생성 점막에서 보다는 낮았고 이형성증에서 보다는 높았다. 이상의 성적은 정상 위점막이나 장형화생성 점막, 이형성증 병변, 그리고 장형 암종 사이에 증식대의 분포, 핵단면적, 및 증식지수에 있어서 구조적 spectrum이 존재함을 시사하였다.

정상 위점막과 장형화생성 점막 사이에는 증식대의 천이 이외에는 핵단면적과 원형지수 및 증식지수등에 있어서 유의한 차이를 볼 수 없었다. 이러한 소견은 장형화생성 점막이 세포학적 및 세포역학적으로 성숙 상피로 구성되어 있음을 보여주는 소견으로 해석할 수 있다. 형태학적으로 장형화생성 위선은 소장 또는 대장의 성숙 장선과 유사할 뿐만 아니라 증식대의 소재도 위선의 기저부쪽으로 천이되어 장형화생성 위선은 세포역학적으로도 소장 또는 대장의 성숙 장선과 유사함을 알 수 있었다. 본 연구 성적에 의하면 장형화생성 위선은 형태학적 및 세포역학적으로 안정되어 있는 상태로서 암이 발생하기 위한 fertile soil은 아니라고 생각한다. Nakamura등<sup>6</sup>은 조기위암종 특히 미소위암종 주위에서 장형화생을 흔히 관찰할 수 있으므로 장형화생을 전암단계의 병변으로 보고하고 있

으나 본 연구에 의하면 장형화생이 전암단계 병변임을 시사해 주는 소견을 갖고 있다고는 볼 수 없었다.

이형성증 병변의 본태에 관하여서는 아직도 논란이 많다. Ming등<sup>10</sup>은 전암단계의 병변으로서 장형 위암 종도 인체의 다른 부위에서와 마찬가지로 이형성증과 상피내암종의 단계를 거쳐 발생한다고 추정하고 있다. 본 연구 성적은 이형성증 병변이 핵단면적과 증식대, 증식지수등에 있어서 정상 또는 장형화생성 위점막과 장형암종 사이에 위치하고 있음을 보여주었다. 물론 이와 같은 성적만으로 장형화생에서부터 이형성증이 발달하고 다시 이형성증에서부터 장형 암종이 발달한다고 단정할 수는 없다. 그러나 이형성증 병변에서의 소견 특히 증식대의 확장과 증식지수의 증가는 이형성증 병변이 전암단계 또는 암이 발생하기 쉬운 fertile soil이라고 볼 수 있다. 원형지수는 이형성증 병변에서 가장 낮았고 암종군에서는 오히려 증가되었으며 이와 같은 소견은 이형성증의 세포핵이 정상세포에 비하여 보다 방추형으로 관찰되며 이형성증의 정도가 심하거나 암종화가 되면서 핵의 모양이 보다 원형으로 변한다는 형태학적 소견과 일치되는 내용이었으나 그 의미에 대하여서는 본 연구성적만으로는 유추하기 어려웠다.

이형성증을 형태학적 정도에 따라 2단계 또는 3단계의 병변으로 구분하며<sup>10,25,26</sup>, 심한 이형성증의 소견을 보이는 경우에 암이 발생할 가능성이 보다 높다고 보고되어 있으므로<sup>27</sup> 이형성증을 정도에 따라 구분하여 비교할 필요가 있다. 그러나 이형성증의 구분은 다분히 주관적이어서 재현성이 낮으므로 본 연구에서는 구분하지 않았다. 이형성증의 정도를 판정하기 위해서는 단순한 형태학적 소견이 아니라 형태계측학적 및 세포역학적 자료에 의해 객관적으로 판정하여야 할 것이며 본 연구에서의 방법이 이용될 수 있을 것으로 생각한다.

형태계측학적 분석에 의해 위의 이형성증을 구분한 보고가 있다<sup>28</sup>. 그러나 본 연구성적에 의하면 핵면적이나 원형지수등이 정상 및 화생성 위점막과 이형성증 및 장형암종 사이에 중첩되어 분포하므로 형태계측학적 분석만으로는 이형성증을 구분하기는 어렵다고 생각하며 증식지수등 세포역학적 분석이 함께 이루어져야 하리라고 생각한다.

본 연구에서 정상 또는 장형화생성 위점막과 이형성증 및 장형 위암종 사이에는 형태계측학적 및 세포역학적 spectral continuity가 있는 것으로 관찰되었으나 이형성증이 전암단계 병변이라고 단정할 수는 없을 것이다. 그러나 이형성증이 양성과 악성조직 사이에서 구조적 spectrum을 보인 것은 전암단계로서의 가능성을 강하게 시사하여 준다고 생각하며 추후 암항원의 표현등 암의 발생과 관계 깊은 물질의 동태를 함께 조사하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

### 결 론

위의 장형화생과 이형성증이 장형 암종의 전단계 병변인지 또는 암종과 함께 출현하는 paraneoplastic lesion인지에 대하여서는 현재까지도 이론이 많다. 저자들은 위암종의 전단계 병변을 고찰하기 위하여 조기 장형 위암종으로 절제된 위에서 정상 유분부 점막, 장형 화생성 점막, 이형성증 병변, 및 암종 병변의 형태계측학적 및 세포역학적 spectral continuity를 조사하였다. 각 병변을 구성하는 세포핵들의 proliferating cell nuclear antigen을 면역세포 화학적 방법으로 염색한 후 propidium iodide로 대조 염색하여 화상분석학적 방법에 의해 증식대 부위 세포핵들의 핵단면적과 원형지수 및 증식지수를 계측하였다.

정상 위점막과 장형화생성 점막은 세포핵의 단면적과 원형지수 및 증식지수에 있어서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이형성증 병변에서는 정상 위점막이나 장형 화생성 점막에 비하여 증식대가 비교적 병변의 전부위에 걸쳐 출현하였으며 세포핵의 단면적과 증식지수가 증가하였고 원형지수는 감소하였다. 장형 암종의 경우에 증식대는 이형성증에서보다 더욱 미만성으로 출현하였으며 핵단면적과 증식지수도 가장 높았다. 장형 암종의 원형지수는 정상 위점막이나 장형 화생성 점막에서보다는 낮았고 이형성증에서 보다는 높았다. 이상의 결과는 정상 위점막이나 장형 화생성 점막, 이형성증 병변, 그리고 장형 암종 병변 사이에 핵단면적, 증식대의 분포 및 증식지수에 있어서 구조적 spectrum이 존재함을 보여주었다. 이형성증이 양성과 악성조직 사이에서 구조적 spectrum을 보인 점은 이형성증이 전암단계 병변일 가능성을 강하게 시사하는 것이라 생각한다.

### 참 고 문 헌

- 1) Cho K-H, Yoo J-Y, Yoon K-H, Juhng S-W, Ryang D-W, Lee M-C, Choi C. *A statistical survey of malignant neoplasms among Chonnam inhabitants (second report). Chonnam Med J* 1983; 20: 883-92.
- 2) Lawren P. *The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and the so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- 3) Jass JR. *Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J Chin Pathol* 1980; 33: 801-10.
- 4) Lei D-N, Yu J-Y. *Types of mucosal metaplasia in relation to the histogenesis of gastric carcinoma. Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 220-24.

- 5) Lugo M, Putong RB. *Metaplasia: An overview. Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 185-89.
- 6) Nakamura K, Sugano H, Takagi K. *Carcinoma of the stomach in incipient phase: Its histogenesis and histological appearances. Gann* 1968; 59: 251.
- 7) Imai T, Kubo T, Watanabe H. *Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst* 1971; 47: 179.
- 8) Kamiya T, Morishita T, Asakura H, Miura S, Munakata Y, Tsuchiya M. *Long-term follow-up study of gastric adenoma and its relation to gastric carcinoma. Cancer* 1982; 50: 2496-503.
- 9) Ming S-C. *Precursors of Gastric Cancer. Praeger Publishers. NY, 1984*
- 10) Ming S-C, Bajtai A, Correa P, Elster K, Jarvi OH, Munoz N, Nagayo T, Stemmerman GN. *Gastric dysplasia; significance and pathologic criteria. Cancer* 1984; 54: 1794-801.
- 11) Baak JPA, Oort J. *Basic points in and practical aspects of the application of diagnostic morphometry. Path Res Pract* 1984; 179: 193-99.
- 12) Collan Y. *Morphometry in pathology: another look at diagnostic histopathology. Path Res Pract* 1984; 179: 189-92.
- 13) Gil J, Marchevsky AM, Silage DA. *Applications of computerized interactive morphometry in pathology: I. Tracings and generation of graphic standards. Lab Invest* 1986; 54: 222-27.
- 14) McGrunn JF, Doria M Jr, Dawson PJ, Karrison T, Stein HO, Franklin WA. *Assessment of tumor cell kinetics by immunohistochemistry in carcinoma of breast. Cancer* 1987; 59: 1744-50.
- 15) Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet J-J. *Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. Histochem J* 1986; 18: 5-14.
- 16) Robbins BA, de la Vega D, Ogata K, Tan EM, Nakamura RM. *Immunohistochemical detection of proliferative cell nuclear antigen in solid human malignancies. Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 841-45.
- 17) Norusis MJ. *Statistical Package for Social Sciences. SPSS Inc, 1986*
- 18) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic Basis of Disease. 4th ed, Philadelphia, WB Saunders Co* 1989; 243-49.
- 19) Meyer JS, Conner RE. *In vitro labeling of solid tissues with tritiated thymidine for autoradiographic detection of S-phase nuclei. Stain Technol* 1977; 52: 185-95.
- 20) Gratzner HG. *Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine. A new reagent for detec-*

- tion of DNA replication. *Science* 1982; 218: 474-75.
- 21) Czerniak B, Herz F, Wersto RP, Koss LG. Expression of Ha-ras oncogene p21 protein in relation to the cell cycle of cultured human tumor cells. *Am J Pathol* 1987; 126: 411-16.
- 22) Calabretta B, Venturelli D, Kaczmarek L, Narni F, Talpaz M, Anderson B, Beran M, Baserga R. Altered expression of G1-specific genes in human malignant myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1495-98.
- 23) Coon JS, Landay AL, Weinstein RS. Biology of disease. Advances of flow cytometry for diagnostic pathology. *Lab Invest* 1987; 57: 453-79.
- 24) Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yu CC-W, Kellock DB, Watkins JA, Barnes DM, Gillett CE, Camplejohn R, Dover R, Waseem NH, Lane DP. Proliferating cell nuclear antigen(PCNA) immunolocalization in paraffin sections: An index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 1990; 162: 285-94
- 25) Grundmann E. Classification and clinical consequences of precancerous lesions in the digestive and respiratory tracts. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33: 195-217.
- 26) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hansen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 1980; 33: 711-21.
- 27) Saraga E-P, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histological follow-up study. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 788-96.
- 28) Jarvis LR, Whitehead R. Morphometric analysis of gastric dysplasia. *J Pathol* 1985; 147: 133-38.
-