

성상교세포종의 조직학적 등급과 Ag-NORs수, PCNA 발현 및 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석의 비교

연세대학교 원주의과대학 병리학교실, 신경외과학교실** 및
연세대학교 의과대학 병리학교실*

조미연 · 정순희 · 김태승* · 한용표**

Histologic Grading of Astrocytic Neoplasms in Conjunction with Evaluation of Proliferative Activity Using Ag-NORs Count PCNA Expression, and Flow Cytometric DNA Analysis

Mee Yon Cho, M.D., Soon Hee Jung, M.D., Tai-Seung Kim, M.D.* and Yong-Pyo Han, M.D.**

Department of pathology and Neurosurgery**, Yonsei University Wonju College of Medicine,
Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine*

Although the histologic grade of astrocytic neoplasms of the brain have been used as a prognostic factor, the lack of an objective criteria is possible to create the disagreement of classification. We evaluated 25 cases of astrocytic neoplasms of brain to document the usefulness of proliferative potential of tumor as a prognostic indicator and the correlation with histologic grade by Nils Ringertz. The Ringertz's classification was relatively simple in an application among the variable systems and easy to define the differentiate from grade to grade. The examined cases were comprised of 7 astrocytomas, 9 anaplastic astrocytomas and 9 glioblastoma multiformes. The proliferative potential of tumors were measured by Ag-NORs count, PCNA labeling index and flow cytometric analysis. The mean numbers of Ag-NORs per cell and PCNA labeling index were significantly differ among each histologic grade. In addition, abnormal DNA content and high proliferative index were frequently identified in anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. Therefore, the Ag-NORs counts, PCNA labeling index, DNA index and proliferative index were well correlated with the histologic grade. (**Korean J Pathol 1994; 28: 49~55**)

Key Words: Astrocytoma, Anaplastic astrocytoma, Glioblastoma multiforme, Ag-NORs, Flow cytometry, PCNA

서 론

성상교세포종의 예후를 추정하는 인자로서 종양세포

접 수: 1993년 3월 13일, 게재승인: 1993년 9월 13일
주 소: 강원도 원주시 일산동 162번지, 우편번호 220-701
연세대학교 원주의과대학 병리학교실, 조미연

핵의 이형성, 혈관신생, 내피세포의 증식, 괴사의 유무 및 유사분열의 수를 기초로한 조직학적 등급이 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 그러나 조직학적인 분류와 명칭은 매우 다양할 뿐만 아니라 서로 다른 분류법을 사용하는 경우 임상 의사와 병리학자 간에 혼란이 있을 가능성이 높다^{1,6,7)}. 또한 조직학적 등급은 구분하는 기준의 객관성이 부족하고 성상교세포종의 조직학적 다양성이 있어 단독으로 예후를 추정하는데 이용하는 것은 문제가 있

다. 따라서 객관적인 예후 추정 인자를 찾고자 하는 노력이 있었고, 1979년 이후 세포 역동학을 이용하여 뇌종양의 증식능력을 측정할 수 있는 여러가지 방법들이 소개되었으며^{8,9)}, 최근에는 은호기성 염색방법¹⁰⁻¹⁴⁾과 항 bromodeoxyuridine(BrdU)¹⁵⁾ 및 Ki-67^{13,16)} 항체를 이용한 면역조직화학 염색과, 유세포 분석기를 이용한 DNA 분석방법^{17,18)}이 보고되었다. 은호기성 염색을 이용한 nucleolar organizer regions(Ag-NORs)의 검색은 염색이 간편하고 파라핀 포매조직을 이용할 수 있어 비교적 일반 조직진단에 이용하기가 편리하나 세포당 Ag-NORs 수와 뇌종양의 조직학적인 악성도와의 상관관계에 대한 보고는 결과가 일치하지 않음을 알 수 있었다¹⁰⁻¹⁴⁾. BrdU를 이용한 면역조직화학 염색은 종양세포의 증식능을 측정하는 방법으로써 의미있는 예후추정 인자이나 신선한 조직을 이용하여야 하고, BrdU 항체가 포함되어 있는 배지에 배양을 하거나 수술전에 정맥내에 BrdU를 주사해야 한다는 단점이 있다. 또한 Ki-67과 PCNA(proliferating cell nuclear antigen)에 대한 면역조직화학 염색도 세포의 증식능을 측정하는 방법으로 널리 알려져 있다. 특히 PCNA는 증식기에 있는 세포에서 합성된 36kD 핵단백을 측정하는 방법으로써 파라핀 포매조직을 이용할 수 있다는 장점이 있어 종양의 증식능을 측정하는 방법으로 최근 많이 이용되고 있다. 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석은 여러 종양에서 예후추정을 위한 방법으로 이용되고 있고, 뇌종양에서 예후인자로서의 의의에 대한 보고가 소수 있다^{17,18)}. 이에 저자들은 파라핀에 포매된 조직을 이용하여 검색할 수 있는 은호기성 염색을 이용한 Ag-NORs 수의 측정과 PCNA에 대한 면역조직화학 염색을 시행하고 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석을 시행함으로써 종양세포의 증식능과 DNA 지수를 측정하고 조직학적 등급과 비교하여, 조직학적 등급과 세포증식능의 차이 및 DNA 지수와의 연관성을 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1) 재 료

연세대학교 원주의과대학 부속 원주기독병원에서 외과적으로 절제된 성상교세포종 25예를 대상으로 하였다. 이들 중 전절제술에 의한 것은 7예, 근전절제술에 의한 것은 1예, 아전절제술에 의한 것은 10예였고, 부분절제술에 의한 것은 4예였으며, 생검에 의한 것은 3예였다(Table 1).

2) 방 법

(1) 조직학적 등급: Nils Ringertz의 분류에 따라 성상교세포종, 역행성 성상교세포종과 다형성 교종으로 분류하였다^{1,7)}. 정상의 성상교세포와 유사하거나 경

Table 1. Operation name of examined cases

Name of operation	No of case
Total excision	7
Near total excision	1
Subtotal excision	10
Partial excision	4
Biopsy	3
Total	25

한 핵의 이형성을 보이는 종양세포들이 침윤성 성장을 보이고, 중등도의 세포밀집도를 보이는 경우는 성상교세포종으로 하였고(Fig. 1A), 중등도의 세포 다형성과 혈관의 증식이 있으며, 유사분열은 관찰되나 괴사가 없는 경우는 역행성 성상교세포종(Fig. 1B)으로 하였고, 현저한 세포의 다형성과 고도의 세포밀집도, 혼한 유사분열, 혈관증식 및 괴사가 있는 경우는 다형성 교종(Fig. 1C)으로 하였다.

(2) Ag-NORs의 측정:

① 10% 포르말린에 고정후 파라핀에 포매된 조직을 3~4 μ m 두께의 절편으로 만들어 슬라이드에 부착시켰다. Xylene으로 탈파라핀하고 알콜에 함수시킨후 슬라이드 전체에 silver colloid 용액을 고루 덮은 다음 빛을 차단하도록 뚜껑을 덮어 실온에서 40분간 반응시켰다. 증류수로 세척하고 탈수시켜 글리세린 젤리로 봉입하였다¹⁹⁾.

② 염색결과의 판정은 1000배 광학현미경 하에서 임의로 1000개의 세포를 선정하여 각각의 세포핵내에서 진한 갈색으로 염색된 Ag-NORs 수를 세어 각 세포당 평균 Ag-NORs 수를 구하였다.

(3) PCNA에 대한 면역조직화학 염색:

① 1차항체는 Dako사의 proliferating cell nuclear antigen(PCNA)을 사용하였고, labelled streptavidin-biotin 방법을 이용한 Dako사의 Universal Labelled Streptavidin-Biotin(LSAB) Kit로 염색하였다. Peroxidase chromogen kit(AEC, Biomed, CA. U.S.A.)으로 발색하였다.

② 결과의 판정은 광학현미경 1000배 시야로 1000개의 종양세포핵을 검색하여 종양세포 중 PCNA염색에 양성반응을 보인 종양세포수의 백분율을 구하여 labeling index(%)로 표시하였다.

(4) 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석: 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매한 조직을 50 μ m 두께로 2~3개 절단하여 탈파라핀과 함수과정을 거친 다음 37°C에서 0.5% pepsin(pH 1.5)(DIFCO, Michigan USA)에 30분간 부란한 후 세포 부유액을 만들었다. Pepsin의 여분활동을 제거하기 위하여 4°C 냉장고에 10분간 두었다가 원심분리로 침전물만을 얻어 RNase

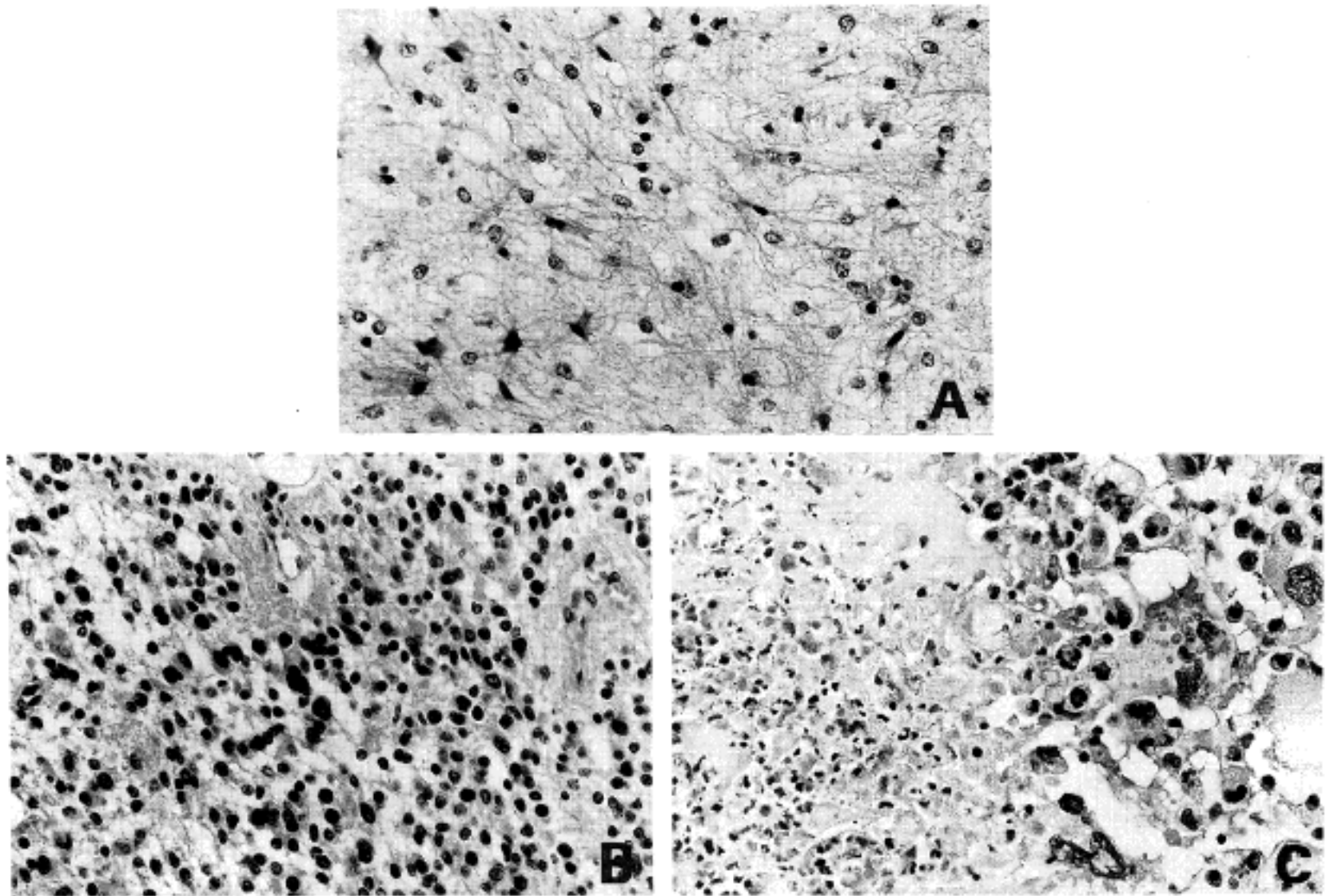


Fig. 1A-C. Histologic findings. A. Astrocytoma showing proliferation of cells resembling normal astrocytes. B. Anaplastic astrocytoma showing moderate nuclear pleomorphism and increased cellularity. C. Glioblastoma multiforme with marked pleomorphism and necrosis.

(Sigma, St. Louis, USA)에 30분간 부란하였다. 나일론 망사(37~54 μm)에 걸러 Coulter counter로 세포의 수를 측정하고 propidium iodide(50 $\mu\text{l/ml}$) (Sigma)로 염색한 후 Becton-Dickinson사의 FACScan내 Cell FIT soft ware를 이용하여 DNA 분석을 하였다. DNA 지수와 증식지수를 비교하였는데 비배수성의 증식지수는 비정상군(abnormal peak)의 S+G₂M 값을 비교하였고, 다배수성인 예들은 증식지수의 비교에서 제외하였다.

(5) 통계학적 분석: SPSS PC+중 Kruskal-Wallis 1-way ANOVA로 통계학적 의의를 검토하였다.

결 과

1) 종양의 발생부위 및 조직학적 등급

종양은 전체 25에 중 24예가 천막상부에 위치하였고, 좌우전엽에 고루 분포하였다. 조직학적 등급에 따라 분류하였을때 성상교세포종은 7예, 역행성 성상교

Table 2. Histologic grade of the examined cases

Grade	No. of cases
Astrocytoma	7
Anaplastic astrocytoma	9
Glioblastoma multiforme	9

세포종은 9예 였으며, 다형성 교종은 9예였다(Table 2).

2) Ag-NORs 수

종양세포 당 핵내 Ag-NORs 수의 범위는 성상교세포종이 1.0에서 2.1의 범위로 평균치는 1.5 ± 0.3 이었고, 역행성 성상교세포종은 1.0에서 2.5의 범위로 평균치가 1.6 ± 0.7 이었으며, 다형성 교종은 1.5에서 10 이상으로 평균치가 6.9 ± 3.7 이었다. 분석한 예가 적은 관계로 Kruskal-Wallis 1-way ANOVA를 이용하

Table 3. Mean Ag-NORs counts and PCNA labeling index(%) according to the histologic grade*

	Histologic grade		
	Astrocytoma	Anaplastic astrocytoma	Glioblastoma multiforme
Ag-NORs count	1.5±0.3	1.6±0.7	6.1±3.8
PCNA labeling index(%)	0.1±0.5	2.3±3.3	9.7±8.9

Mean ± S.D.

*p<0.01

여 통계학적 의의를 검색한 바 등급이 높아질수록 그 수치가 의의있게 증가하였지만(p<0.01)(Table 3 및 Fig. 2A-C) 성상교세포종과 역행성 성상교세포종간의 차이는 뚜렷하지 않았고, 다형성 교종에서도 다핵형 거대세포가 없는 부위는 역행성 성상교세포종과 차이가 뚜렷하지 않았다. 그러나 수술 후 2년이상 생존한 환자군과 2년미만 생존한 환자군 각각의 Ag-NORs의 평균치는 2.06과 4.85로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(p=0.007).

3) PCNA에 대한 면역조직화학 염색의 labeling index

성상교세포종은 0.1%에서 1.2%의 범위로 평균치는 0.1±0.5%, 역행성 성상교세포종은 0.1%에서 10.1% 범위로 평균치는 2.3±3.3%, 다형성 교종은 0.1%에서 26.6% 범위로 평균치는 9.7±8.9%로 조직학적 등급이 증가함에 따라 수치가 의의있게 증가하였다(p<0.01)(Table 4, Fig. 3A-C).

4) 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석

전체 종양 25예중 성상교세포종 5예, 역행성 성상교세포종 4예, 다형성 교종 5예의 14예만 분석이 가능하였다. 이배수성(diploidy)을 나타낸 종양의 증식지수는 조직학적 등급이 증가함에 따라 각각 8.8%, 12.3%, 그리고 16.2%로 증가하였으나 검례가 너무 적어 통계학적 의의는 알 수 없었다(Table 4). 다배수성(multiploidy)인 예는 제외하고 비배수성인 예는 비정상군의 S+G₂M을 계산하여 비배수성인 예들과 이배수성(aneuploidy)인 예들을 DNA 지수와 무관하게 증식 지수만을 고려하였을때는 성상교세포종이 9.8±3.4%, 역행성 성상교세포종이 16.1±10.2%, 다형성 교종이 36.5±23.6%로 조직학적 등급에 따라 수치가 통계학적으로 의의있게 증가하였다(p<0.05). DNA

Table 4. Correlation of ploidy and proliferative index (PI) in each histologic grade

I Ploidy	Mean value of PI(%)		
	Astrocytoma	Anaplastic astrocytoma	Glioblastoma multiforme
Diploidy	8.8(4)	12.3(1)	16.2(2)
Aneuploidy*	5.7(1)	10.1(2)	54.2(1)
Multiploidy	-	** (2)	-
Tetraploidy	-	-	** (1)

() No of cases

*All are hyperdiploidy

**not interpretable

지수는 성상교세포종의 경우는 5예 중 1예를 제외한 모든 예에서(80%), 역행성 성상교세포종 5예 중 1예만이(20%), 그리고 다형성 교종은 4예중 2예(50%)가, 이배수성이었고, 역행성 성상교세포종에서는 비배수성과 다비배수성이 가장 많이 관찰되었다. 성상교세포종에서 이배수성을 보이는 종양의 증식지수의 평균치는 8.8%였고, 비배수성인 경우는 5.7%였다. 역행성 성상교세포종의 경우 이배수성을 보인 예는 증식지수가 12.3%이었고, 비배수성을 보인 2예의 평균은 10.1%로 더 낮았다. 반면 다형성 교종의 경우는 이배수성을 보인 예의 증식지수는 16.2% 였으며, 비배수성을 보인 예는 54.2%로 더 높았다. 다형성 교종 중 1예에서 사배수성을 나타내었다(Table 4).

고 찰

성상교세포종의 조직학적 등급은 예후추정 인자로 유용하게 이용되고 있으나⁵⁾ 분류법이 다양하고 여러가지 용어를 사용하므로⁶⁾ 혼란의 여지가 있다. 가령 Kernohan의 분류법에 따라 3등급의 성상교세포종이라 했을때, 이는 WHO 분류와 Ringertz의 분류 그리고 Rubinstein의 분류에 따르면 역행성 성상교세포종 또는 다형성교종으로 분류될 수도 있다⁶⁾. 그러나 역행성 성상교세포종과 다형성 교종은 연령, 증상의 기간 및 생존기간에서 의의있게 차이가 있으며^{3-5,7)}, 특히 괴사의 유무는 예후와 관련이 있어 괴사가 있을 경우에는 특히 예후가 나쁘므로 다형성 교종으로 분류되어야 한다²⁾. Kernohan 분류의 3등급은 국소적인 괴사가 있는 경우까지도 포함하므로 예후 판정에 있어서 임상 의사와 병리학자간에 혼란이 있을 수 있다. 1949년에 공인된 Nils Ringertz의 분류법은 비교적 사용하기가 간편하고 예후와 상관성이 있다¹⁾. 본 연구에서는 이 분류법을 사용하여, 조직학적 등급을 분류

하였는데 적용이 간단하고, 재현율이 높았으며, 관찰자 간이나 관찰자내 오차가 매우 적음을 알 수 있었다.

Nucleolar organizer regions(NOR's)는 핵소체에 있는 DNA 환으로 ribosomal ribonucleic acid (rRNA) 유전자를 가지며, 이 부위에 작용하여 rRNA 전구체를 만들어, 궁극적으로 단백질 합성에 중요한 ribosome을 만든다¹⁰⁾. 그러므로 NOR's는 세포와 핵의 증식도를 반영한다 할 수 있고, 최근 여러 뇌종양 및 암병변 주변부의 NOR's에 대한 연구가 보고되었다^{10~14)}. NOR's는 은호기성을 가지고 있어 silver colloid 염색에 갈색으로 반응하며, 파라핀에 포매된 조직에 염색을 시행할 수 있으며 동시에 조직학적 소견을 관찰할 수 있으므로 병변의 대표적인 부위를 찾아 검색할 수 있다는 장점이 있다. 검색하는 방법은 핵내 Ag-NORs의 평균 면적을 구하거나 평균 수를 구할 수도 있고, 핵의 면적에 대한 Ag-NORs의 면적의 비를 구하는 등 다양한 방법이 있다²⁰⁾. 본 연구에서는 Ag-NORs의 수치만 비교하였는데, 비교적 갈색으로 염색된 NORs가 명확하고, 크기가 균일하여 검색이 비교적 용이하였다. 면역조직화학 염색법을 이용한 증식능의 측정에는 BrdU가 대표적인 것이며, 이 염색에 대한 보고로는 1986년 Hoshino등¹⁵⁾이 20예의 수막종을 대상으로 검색한 것이 있다. 이 보고서에서는 악성 수막종을 진단하는데 의의있는 방법이라고 하였으나, BrdU가 포함된 배지에서 신선조직을 세포배양하거나 수술전 BrdU의 정맥주사가 필요하므로 이용에 어려움이 있다고 할 수 있다. Ki-67 항체를 이용한 방법은 1986년 Burger등⁷⁾이 40예의 신경계 종양을 대상으로 검색하였으며, 분열기에 있는 세포의 분포는 종양의 예후를 측정할 수 있는 좋은 인자임을 보고하였다. 또한 1991년 Hara등¹³⁾은 Ki-67 labeling index와 각 핵내 Ag-NORs의 평균 수가 서로 의의 있는 연관성을 보였고, 조직학적 등급과도 연관성이 있음을 보고하였다. PCNA도 면역조직화학 염색을 이용하여 세포의 증식능을 측정하는 방법으로 파라핀에 포매된 조직을 이용할 수 있으므로 통상의 조직제작과정을 거친 조직을 이용한 후향성 연구에 용이하게 이용될 수 있다. 최근 유세포 측정기를 이용하여 여러장기에 발생한 종양의 예후를 측정하고자 하는 노력이 있으며, 성상교세포종에 대한 보고에서 DNA의 비정상적인 량 또는 세포증식능이 악성도와 상관성이 있다고 하였다^{17, 18)}.

본 연구에서는 이와같이 산발적으로 보고된 방법들의 결과를 종합하고, Ringertz에 의한 조직학적 등급과 종양세포의 증식능을 비교하여 보았다. Ag-NORs 염색은 염색상태에 따라 검색결과의 판정이 어려운 예도 있었고 세포간의 차이가 심한 예도 있었으나 비교적 검색이 용이 하였다. PCNA 염색은 다른 장기에 발생한 종양에 비해 비교적 약한 염색반응을 보였고, 양성세포들은 종양전체에 균일하게 분포하고 있지 않

으므로 저배율 시야에서 양성반응 세포가 많은 부위와 조직학적으로 악성이 의심되는 부위를 우선으로 검색하였다. 유세포 측정기를 이용한 검색은 모두 파라핀 포매 조직을 이용하였으며, 검사가 시행된 전 예에서 비교적 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 조직의 양이 매우 적거나, 과사가 너무 많거나 또는 고정상태가 좋지 않아 검색에서 제외된 예가 있어 14예만이 검색되었다. Ag-NORs 수, PCNA labeling index 및 유세포 측정기를 이용한 세포증식지수 측정을 이용하여 세포 증식능을 알아보고 이를 조직학적 등급과 비교하였을 때 세가지 방법은 모두 조직학적 등급과 의미있는 연관성을 나타내었다. 문헌고찰상 Ag-NORs는 교세포종의 조직학적 등급과 의의있는 연관성을 보임이 보고된바^{10~13)}있고, Ducrot등¹²⁾은 생검조직상 Ag-NORs수가 0.8 이상이면 악성을 의심할 수 있다고 하였으나 1990년 Maier등¹⁴⁾은 65명의 뇌종양 환자를 대상으로 한 연구에서 조직학적 등급과 Ag-NORs 수는 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 성상교세포종만을 대상으로 하였는데, 통계학적으로는 조직학적 등급과 의의있는 상관관계가 있었다. 특히 다형성 교종의 다핵형 거대 세포는 은호기성 염색상 각 핵의 경계가 부분적으로 구분되었으며, 각 핵내에 여러개의 Ag-NORs가 있어서 수를 측정하기 어려운 경우도 있었다.

그러나 거대세포가 없는 부위에서는 부위에 따라 성상교세포종 또는 역행성 성상교세포종과 유사한 염색상을 보였다. Ag-NORs 수치에 따라 구분하여 보면 1이하인 경우는 없었으므로 Ducrot등¹²⁾이 기술한 바와 같이 0.8을 기준으로 구분할 수는 없었다. 2 이하인 경우는 조직학적 등급이 성상교세포종인 예가 6예(85.7%), 역행성 성상교세포종인 예가 6예(66.7%)였고, 다형성 교종인 예도 2예(22.2%) 있었다. Ag-NORs 수가 2 이상이고 4 이하인 예는 성상교세포종이 1예(14.3%), 역행성 성상교세포종은 3예(33.3%)였다. 4 이상인 예는 성상교세포종과 역행성 성상교세포종의 경우는 없었고 모두 다형성 교종에 속하였다. 1.8을 기준으로 하면 1.8 미만인 경우는 성상교세포종이 5예(71.4%), 역행성 성상교세포종이 3예(33.3%), 다형성교종은 1예(11.1%)였으며, 1.8 이상이고 3 미만인 경우는 성상교세포종이 2예(28.6%), 역행성 성상교세포종이 6예(85.7%), 다형성 교종은 1예(11.1%)였다. 3 이상인 경우는 성상교세포종과 역행성 성상교세포종은 한 예도 없었고, 다형성 교종은 7예(77.8%) 있었다. 이와같이 Ag-NORs 수가 각 조직학적 등급에서 중복적으로 나타나고 세포간의 차이가 있음을 고려하면 Ag-NORs 수를 기준으로 각 조직학적 등급을 구분할 수는 없었다(Fig. 4). PCNA labeling index도 또한 각 조직학적 등급에 따라 경계를 그을수가 없었다(Fig. 5). 즉 PCNA labeling index가 10 이하인 경우는 성상교세포종과 역행성 성상교세포종 모두

와 다형성 교종 4예(44.4%) 이었다. PCNA labeling index가 2 미만인 경우는 성상교세포종이 3예, 역행성 성상교세포종이 4예(44.4%) 였으며, 다형성 교종도 2예(22.2%)였다. 2 이상이며 5 미만인 예는 역행성 성상교세포종이 3예(33.3%), 다형성 교종이 1예(11.1%)였다. 다형성 교종 가운데 5 미만의 낮은 PCNA labeling index를 보인 3예는 수술후 추적 관찰 결과, 1예는 진단 10개월에 사망하였으나 2예는 조사 당시 수술후 30개월 및 25개월 제로 생존하였다. 또한 조직학적 등급은 성상교세포종이면서 PCNA labeling index가 1.2로 비교적 높은 수치를 보였던 1예는 진단 1.2개월 후에 본 질병으로 사망하였고, 역행성 성상교세포종 중 4.5와 10.1로 비교적 높은 수치를 나타내었던 2예도 진단 2개월과 5개월 후에 질병으로 사망하였다. 이와같은 결과는 성상교세포종의 많은 예가 종양의 일부분만 생검된다는 점과 같은 종양내 세가지의 조직학적 등급이 혼재한다는 점을 고려할때 생검되지 않은 부위에 고등급의 종양이 잔재해 있을 가능성을 시사하는 소견이라고 이해할 수 있고, 이와같은 경우에 PCNA labeling index는 종양의 예후를 나타내는 유용한 예후추정 인자라고 사료된다. 조직학적 등급상 성상교세포종이면서 DNA 분석에서 비배수성을 보인 1예는 증식지수가 5.7로 같은 등급의 이배수성을 보인 종양의 평균인 8.8보다 낮았다. 역행성 성상교세포종의 경우 비배수성이 가장 많이 관찰되었으나, 이배수성 종양의 증식지수가 12.3인데 반해 비배수성인 예는 10.1로 성상교세포종에서와 같이 동일 등급의 다른 이배수성 종양보다 증식지수가 낮음을 알 수 있었다. 그러나 다형성 교종의 경우는 비배수성을 보인 예들의 증식지수가 54.2로 동등급의 이배수성을 보인 예의 평균인 16.2보다 높았을 뿐 아니라 이배수성을 나타낸 예의 증식지수도 다른 등급에 비해 현저히 높았다. 즉, 유세포 측정기를 이용한 검색상 비배수성 및 다배수성을 보이거나 증식지수가 높으면 역행성 성상교세포종이나 다형성 교종의 가능성이 크며, 비배수성 이면서 동시에 증식지수가 높으면 다형성 교종의 조직학적 등급을 보이고 예후도 나쁨을 알 수 있다. 이와같은 결과는 Fitzgibbons등¹⁷⁾의 결과와 일치하였다. 이상의 결과로 Ag-NORs수, PCNA labeling index 및 유세포측정기에 의한 세포 증식능의 측정은 조직학적 등급과 밀접한 연관성을 나타내었고, 종양이 부분 생검되었을때 예후를 판정하는데 있어서 종양세포증식능의 측정은 유용한 예후추정 인자임을 알 수 있었다. 염색의 정확성과 장비가 필요한 점을 생각할때 세 방법중 PCNA labeling index가 비교적 사용이 용이한 방법이라고 생각하였다. 또한 이상의 세가지 방법은 모두 일정 수치 미만은 양성이고, 그수치 이상은 악성이라고 할 수 있는 경계수치를 정할 수 없었으며, 아주 드물게는 수치가 높은 경우에도 예후가 좋았던 예가 있었으므로, 조직

학적 등급과 함께 사용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

결 론

성상교세포종양 25예를 대상으로 Nils Ringertz의 방법에 따라 조직학적 분류를 하고 각 등급의 세포증식능을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 성상교세포종이 7예, 역행성 성상교세포종은 9예, 다형성 교종은 9예 였다.

2) Ag-NORs수, PCNA labeling index 및 유세포 측정기를 이용하여 측정한 증식지수는 등급이 증가함에 따라 의의있게 증가하였다.

3) 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석상 DNA 지수는 역행성 성상교세포종과 다형성 교종에서 비배수성이 많았으며, 비배수성은 역행성 성상교세포종에서 가장 많이 관찰되었다.

이상과 같은 결과로 성상교세포 종양의 Ag-NORs 수, PCNA 발현을 및 DNA 분석을 이용한 세포 증식의 측정은 조직학적 등급과 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) *Symposium on a New and Simplified Concept of Glioma. Proc. of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 1949; 24: 54.*
- 2) Nelson DF, Nelson KS, Davis DR, Chang CH, Griffin TW, Pajak TF. *Survival and prognosis of patients with astocytoma with atypical or anaplastic features. J Neuro-Onco 1985; 3: 99-103.*
- 3) Fulling KH, Gracia DM. *Anaplastic astocytoma of the adult cerebrum: prognostic value of histologic features. Cancer 1985; 55: 928-31.*
- 4) Cohadon F, Aouad N, Rougier A, Vital C, Rivel J, Dartigues JF. *Histologic and non-histologic factors correlated with survival time in supratentorial astrocytic tumors. J Neuro-Onco 1985; 3: 105-11.*
- 5) Schiffer D, Chio A, Giordana MJ, Leone M, Soffietti R. *Prognostic value of histologic factors in adult cerebral astocytoma. Cancer 1988; 61: 1386-93.*
- 6) Okazaki H, Scheithauer BW. *Astrocytoma: histologic grading In Okazaki H, Scheithauer BW, eds. Atlas of Neuropathology. Philadelphia: JB Lippincott 1988: 63.*
- 7) Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. *Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 1985; 56: 1106-11.*
- 8) Hoshino T, Townseld JJ, Muraoka I. *An autoradi-*

- ographic study of human gliomas: growth kinetics of anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. Brain 1980; 103: 967-84.*
- 9) Hoshino T, Wilson B. *Cell kinetic analyses of human malignant brain tumor(gliomas). Cancer 1979; 44: 956-62.*
 - 10) Kajiwara K, Nishizaki J, Orita T, Nakayama H, Aolci H, Ito M. *Sliver colloid staining technique for analysis of glioma malignancy. J Neurosurg 1990; 73: 113-87.*
 - 11) Martin H, Beil M, Hufnagl P, Wolf G, Korek G. *Computer-assisted image analysis of nucleolar organizer regions(NORs): a pilot study of astrocytomas and glioblastomas. Acta Histochem 1991; 90: 189-96.*
 - 12) Ducrot P, Joundi A, Diebold MD, Pluot M. *Value of the nucleolar organizers(AgNOR) in brain gliomas. Arch Anat Cytol Pathol 1991; 39: 88-93.*
 - 13) Hara A, Hirayama H, Sakai N, Yamada H, Tanaka T, Mori H. *Nucleolar organizer region score and Ki-67 labeling index in high-grade gliomas and metastatic brain tumors. Acta Neurochir(Wien) 1991; 109: 37-41.*
 - 14) Maier H, Morimura T, Ofner D, Hallbrucker C, Kitz K, Budk H. *Argyrophilic nucleolar organizer regions in human brain tumor: relations with grade of malignancy and proliferation indices. Acta Neuropathol 1990; 80: 156-62.*
 - 15) Hoshino T, Nagashima J, Murovic JA, Wilson CB, Davis RL. *Proliferative potential of human meningiomas of the brain: a cell kinetics study with bromodeoxyuridine. Cancer 1986; 58: 1466-72.*
 - 16) Burger PC, Shibata T, Kleihues P. *The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. Am J Surg Pathol 1986; 10(9): 611-7.*
 - 17) Fitzgibbons PL, Turner RR, Appley AJ, Bishop PC, Nichols PW, Epstein AL, Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT. *Flow cytometric DNA and nuclear antigen content in astrocytic neoplasms. Am J Clin Pathol 1988; 89: 640-4.*
 - 18) Coons SW, Davis JR, Way DL. *Correlation of DNA content and histology in prognosis of astrocytomas. Am J Clin Pathol 1988; 90: 289-93.*
 - 19) 김준미, 김인선, 백승룡. 정상조직과 증식성 및 종양성 병변에서의 nucleolar organizer regions. 대한병리학 회지 1989; 23: 208-22.
 - 20) Marbix E, Dewandeleer S, Habba Cl, Liegeois Ph, Willems T, Rahier J, Donnez J. *Nucleolar organizer regions in the normal and carcinomatous epithelium of the uterine cervix. Int J Gynecol Pathol 1989; 8: 237-45.*