

담낭의 증식, 화생 및 이형성과 선암종과의 관련성에 관한 연구

국립의료원 해부병리과

장 희 진 · 서 정 일

Hyperplasia, Metaplasia, and Dysplasia of the Gallbladder

—Correlation to Gallbladder Adenocarcinoma—

Hee Jin Chang, M.D. and Jung Il Suh, M.D.

Department of Pathology, National Medical Center

The correlation of metaplasia to dysplasia and carcinoma in the gallbladder has attracted the attention of many investigators. We mapped and examined a total of 263 cholecystectomized gallbladders to analyze the mucosal changes in the carcinogenesis of the gallbladder. Stones were present in 59.7%, hyperplasia in 28.5%, metaplasia in 55.5% (gastric 37.6%, intestinal 17.9%), dysplasia in 17.1% (low grade 9.1%, high grade 8%) and carcinoma in 7.6%. Metaplasia was more frequently identified in the stone-positive group (62.4%) than in the stone-negative group (45.3%) ($P < 0.05$). Especially, the incidence of intestinal metaplasia was significantly higher in the stone-positive group. Dysplasia and carcinoma were more frequent in the metaplasia-positive group (dysplasia 26.7%, carcinoma 11%) than in the metaplasia-negative group (dysplasia 5.1%, carcinoma 3.4%) ($P < 0.05$). Their incidences were significantly higher in the intestinal metaplasia than in the gastric metaplasia. Forty four percent of the dysplasia-positive cases were associated with carcinoma in the adjacent mucosa but carcinoma was absent in the dysplasia-negative cases. Hyperplasia did not reveal any significant correlation with metaplasia, dysplasia and carcinoma. These results suggest that gallstone is causally related to the metaplasia in the gallbladder and the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence exists in the gallbladder. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 527~537)

Key Words: Gallbladder, Hyperplasia, Metaplasia, Dysplasia, Carcinoma

서 론

최근 초음파나 컴퓨터 단층 촬영과 같은 각종 방사선학적 검사법들이 일반화됨에 따라 담낭암의 발견율이 점차 증가되고 있다. 그동안 담낭 점막의 장형 화생¹⁻⁷이나 증식^{8,9}이 이형성을 유발하여 암을 발생시킨다는 주장이 중남미 및 일본의 병리 의사들을 중심으로 제기되어 왔다. 국내에서는 유등¹⁰이 담낭 점막의 병적인 상태에서 화생성 변화가 일어나며 위암에서와 마찬가지로 장형 화생이 전암성 병변으로 일부 담낭암 발생에 관여한다고 발표하고 있다. 그러나 이 외에 점막의 증식이나 이형성에 대해서는 연구가 제대로 이루어진 바가 없다. 이에 저자들은 통상의 외과적 절제술에 의해 적출된 담낭에서 점막의 증식, 화생, 이형성 및 암종 발생의 유무를 검토하고 이러한 변화들의 상호 연관성 및 담석과의 관련성을 조사함으로써 담낭암 발생과정의 일면을 규명해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

연구 대상은 총 263예의 담낭이었다. 이 중 256예는 1990년 1월부터 1992년 12월까지 국립의료원에서 담낭 적출술에 의해 절제된 것으로서 그 중 200

예는 담석증이나 급성 혹은 만성 담낭염 때문에, 2예는 선종 때문에, 41예는 다른 장기의 암종으로 인한 수술 중 절제되었다. 나머지 13예는 담낭의 원발성 암종이었으나 그 수가 너무 적어 1993년 이후에 절제된 담낭암 7예를 포함시켜 검색하였다.

2. 연구 방법

1) **임상 소견의 검색:** 환자의 의무 기록 및 병리 기록지를 토대로 환자의 성별 및 연령, 그리고 담석의 유무를 조사하였다.

2) **조직의 고정 및 절제:** 적출된 모든 담낭은 장축을 따라 열어 점막면을 노출시킨 뒤 편평하게 펴서 수축이 되지 않도록 코르크판에 편으로 박아 10% 포르말린에서 24시간동안 고정하였다. 고정된 담낭은 0.8 cm 간격으로 잘라 연속 절편을 만들어, 통상의 조직 처리 과정을 거친 뒤 hematoxylin-eosin 염색을 하여 광학 현미경하에서 관찰하였다. 증례당 절편 수는 8 내지 42개로서 전체 조직을 모두 검색하였다.

3) **조직학적 검색:** 각 절편에서 점막의 증식, 화생, 이형성과 암종의 유무를 검사하였다. 점막의 증식은 Elfving등¹¹의 기준에 의거하여 단층의 원주세 포층으로 구성된 담낭 고유점막의 주름이 융모상으로 길어지거나, 해면상의 분지 혹은 융합을 보일 때로 하였다(Fig. 1).

점막의 화생은 Laitio¹²와 Duarte등⁹의 기준에 따라

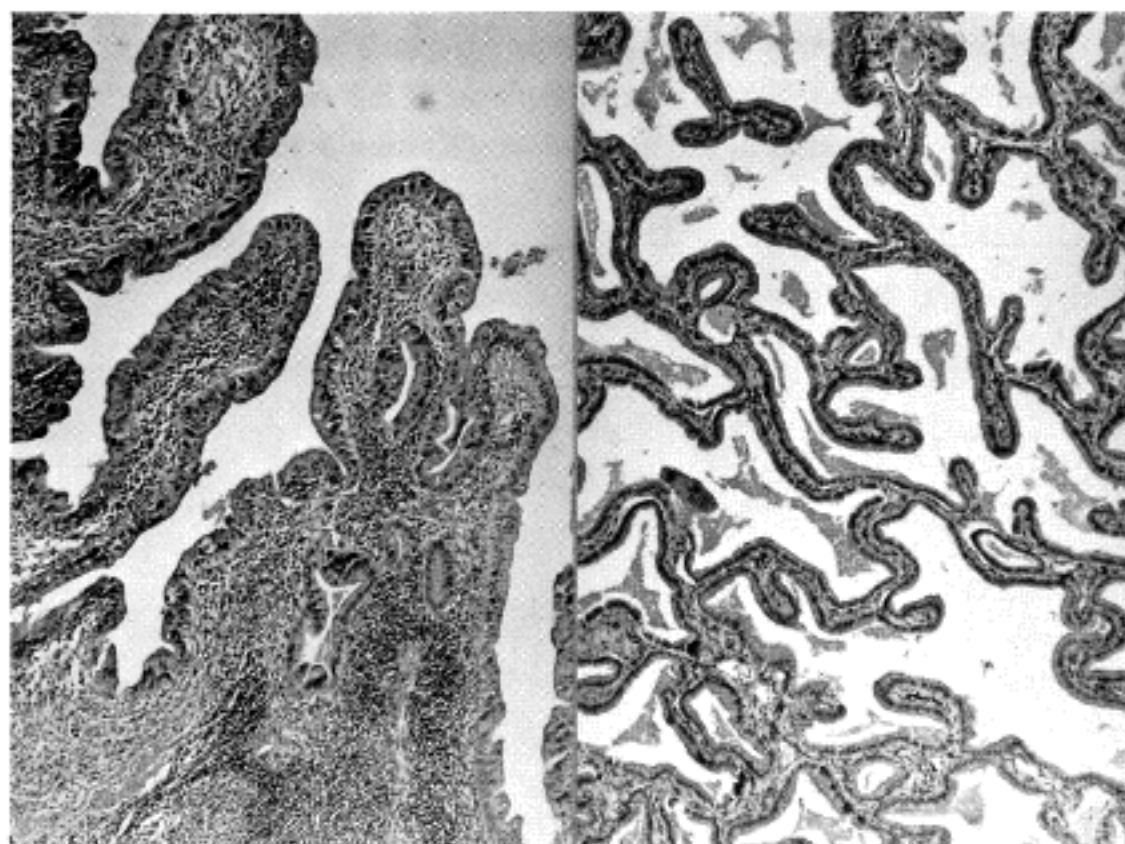


Fig. 1. Hyperplasia, villous type (left). Villous projection of the mucosal fold lined by ordinary gallbladder epithelium; Spongoid type (right) showing reticular coalescence of villi.

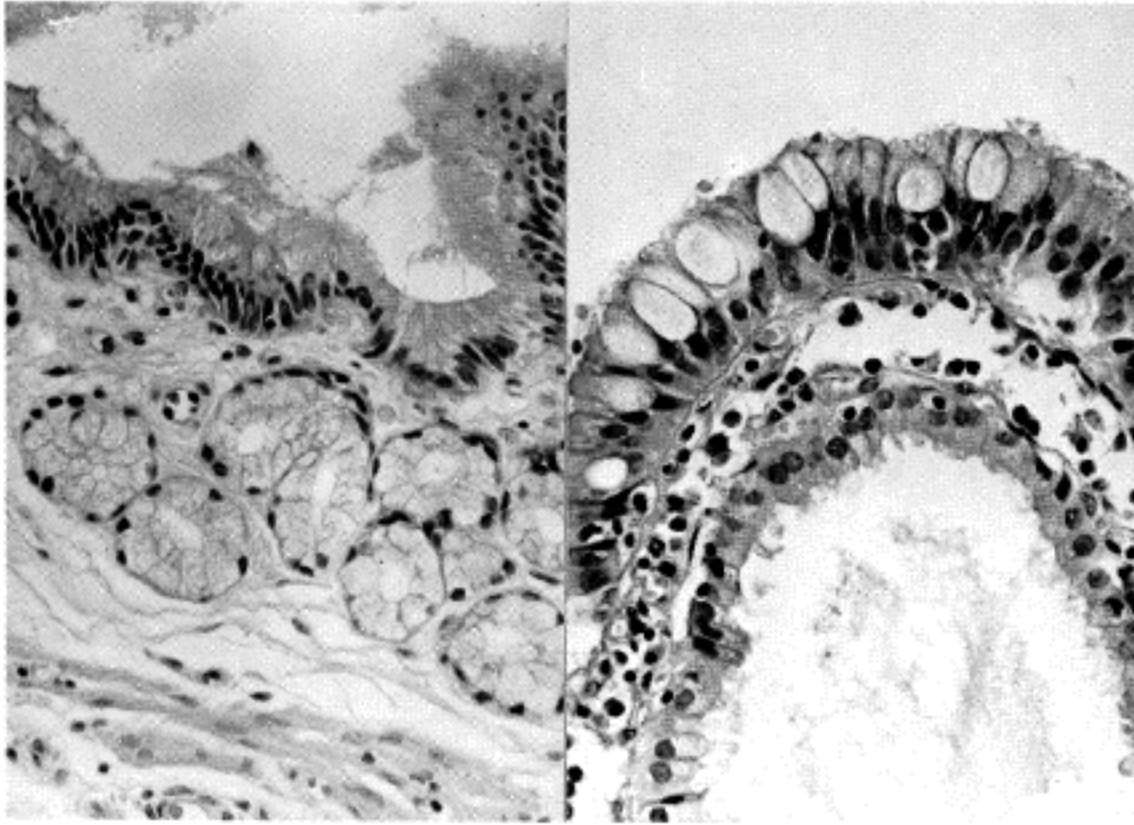


Fig. 2. Gastric metaplasia(left) revealing some glands resembling gastric pyloric glands in the lamina propria; Intestinal metaplasia(right) showing several goblet cells within the surface epithelium.

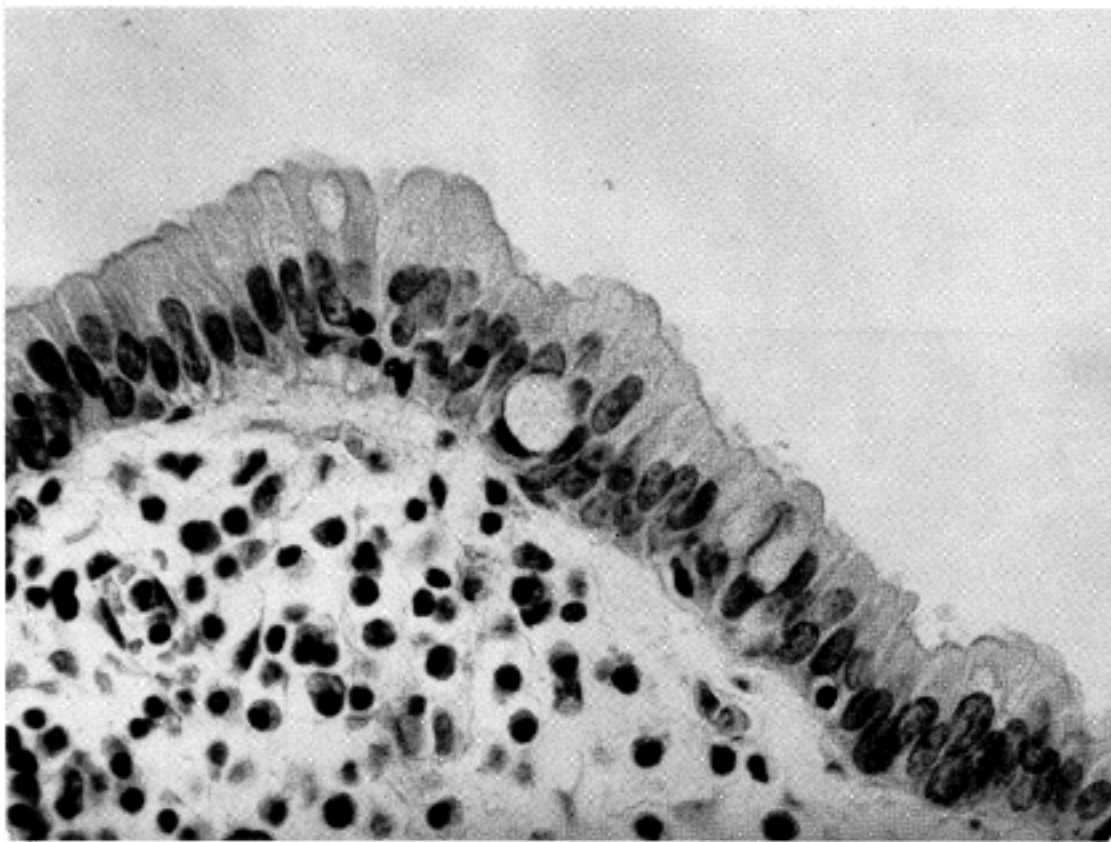


Fig. 3. Dysplasia, low grade. Crowding and hyperchromatism of the nuclei with mild pseudostratification. The nuclei are confined to basal halves of the cells.

위형(gastric type)과 장형(intestinal type)으로 나누었다. 위형 화생은 담낭 경부이외의 부위에서 위 소와 상피나 유문선의 세포와 유사한 점액세포들이 보일 때로 정의하였으며 장형 화생은 배상세포나 벽세포(paneth cell)가 보일 때로 하였다(Fig. 2).

이형성은 가장 정도가 심한 부위를 골라 Dowling과 Kelly¹³의 기준에 따라 저등급과 고등급 이형성으로 나누어 분류하였다. 즉 대장의 선종과 유사하게,

난원형이나 장방형으로 커지고 과염색상을 보이는 핵들이 중층의 규칙적인 배열을 보이며, 핵의 높이가 세포 전체 두께의 반 이하일 때는 저등급의 이형성으로 분류하였다(Fig. 3). 고등급 이형성은 핵이 원형으로, 핵-세포질 비율이 더 증가되고 작은 핵소체와 염색질의 불규칙한 응집이 관찰되며 핵의 높이가 세포 두께의 반 이상을 넘을 때로 하였다(Fig. 4). 상피내암과 고등급 이형성의 구별은 매우 어렵

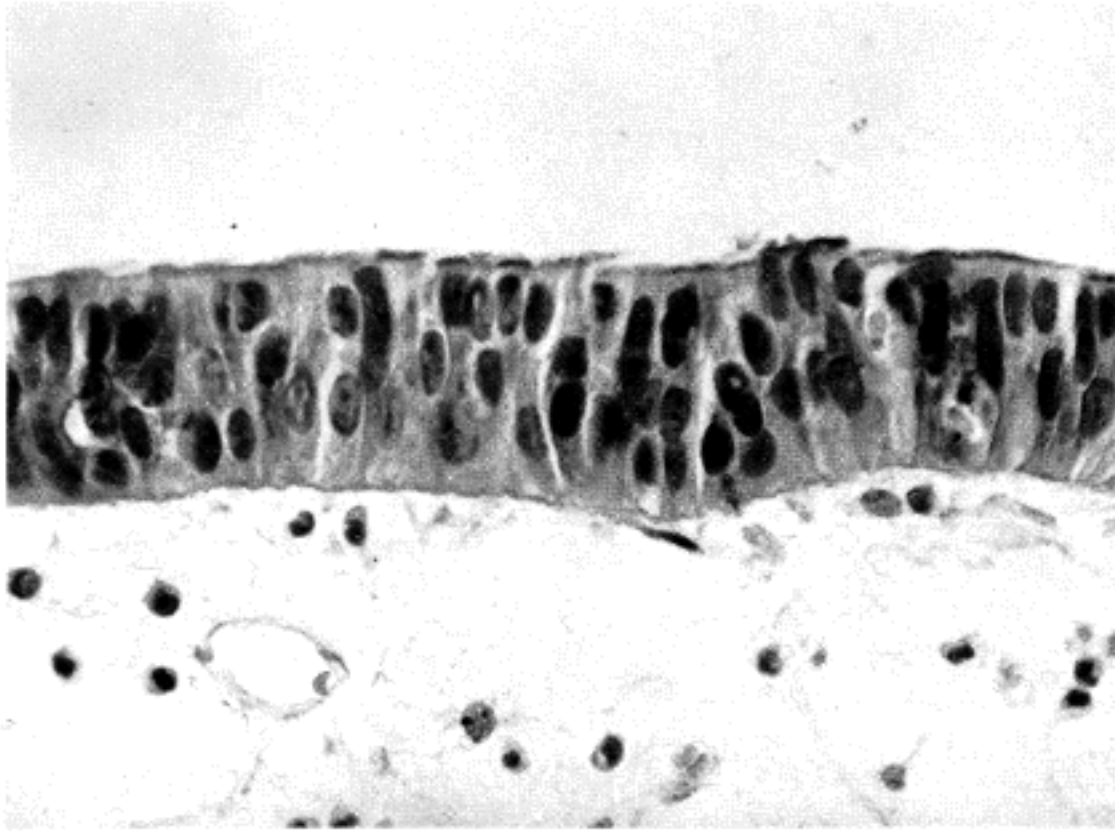


Fig. 4. Dysplasia, high grade. Increased N/C ratio with prominent nucleoli. Nuclear pseudostratification is severe and the nuclei are extended to the luminal halves of the cells.

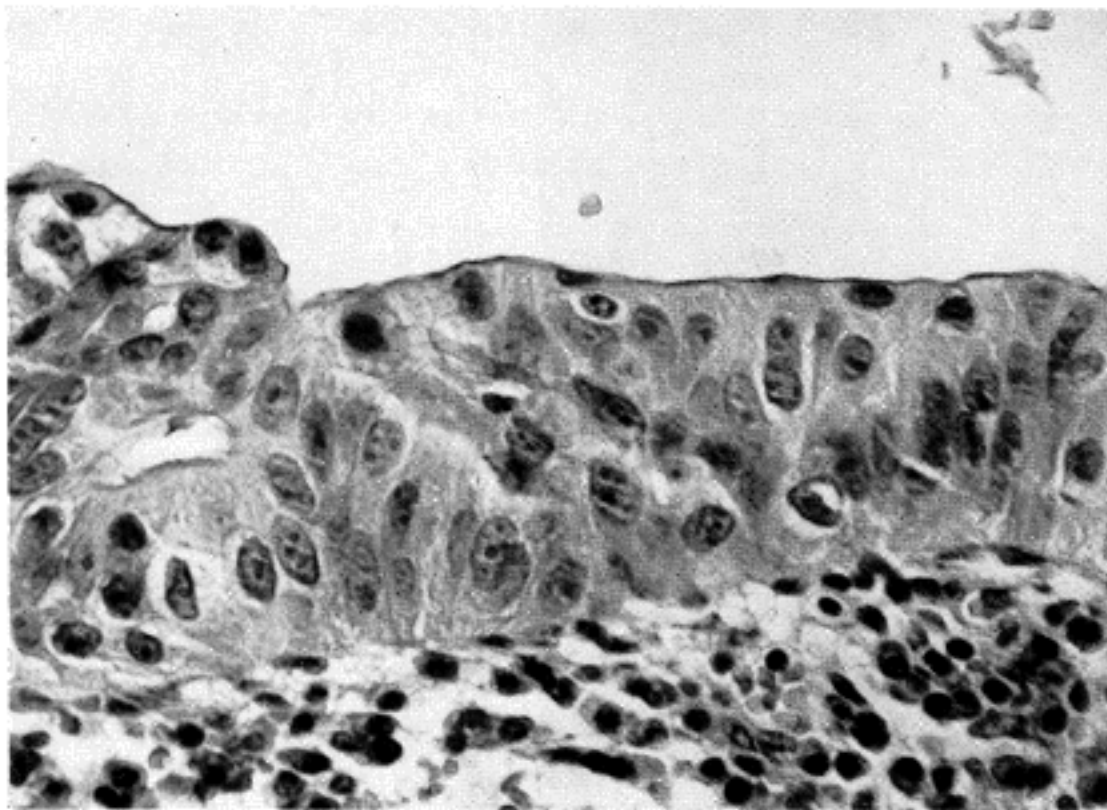


Fig. 5. Carcinoma in situ. Marked nuclear atypism with loss of nuclear polarity and focal secondary lumen formation.

고 불가능할 때도 있지만 분류적 목적상 핵의 다형성이 매우 심하면서 핵소체가 크고 뚜렷하며, 극성이 소실되거나 중층 배열이 없어지고 복잡한 선구조가 관찰될 때를 암종으로 정의하였다¹³(Fig. 5). 또한 암종이 있는 경우에는 암종내 화생의 유무도 조사하였다(Fig. 6).

4) 통계학적 분석: SPSS/PC 4.0 프로그램을 이용하여 T-test와 분산 분석(ANOVA), 그리고 Chi-square

검정을 실시하였다.

연구 결과

1. 각 병변의 발생 빈도 및 성비(Table 1)

총 263예 중 담석은 157예(59.7%)에서 있었다. 점막에 염증만 보인 예는 80예(30.4%), 증식은 75예(28.5%), 화생은 146예(55.5%)에서 있었다. 화생화

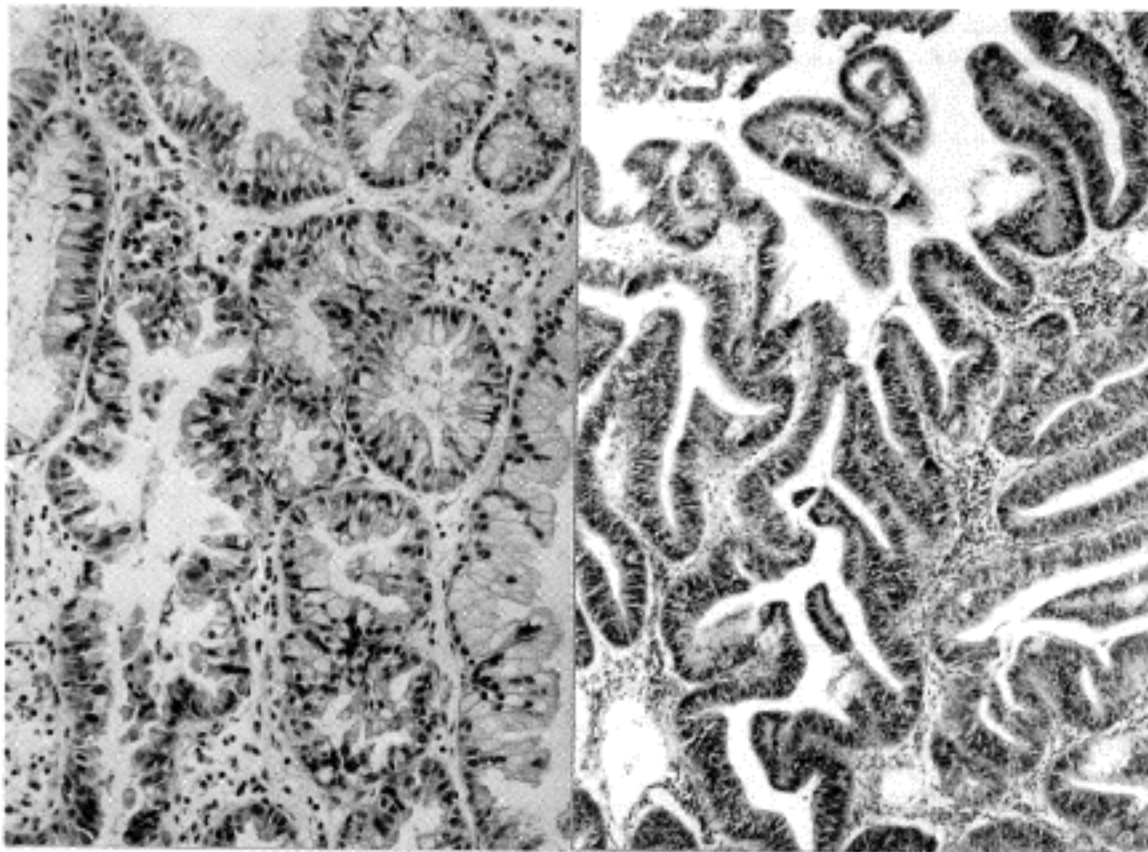


Fig. 6. Metaplastic carcinoma containing multifocally scattered goblet cells within the tumor(left); Carcinoma without metaplastic change (right).

Table 1. Frequency of stones and epithelial changes in each sex

	Stone	No change	Hyperplasia	Metaplasia		Dysplasia		Carcinoma
				Gastric	Intestinal	Low	High	
Woman (n=143)	96* (67.1%)	38 (26.4%)	41 (28.7%)	56 (39.2%)	29 (20.3%)	16 (11.2%)	11 (7.7%)	11 (7.7%)
Man (n=120)	61 (50.8%)	42 (35%)	34 (28.3%)	43 (35.8%)	18 (15%)	8 (6.7%)	10 (8.3%)	9 (7.5%)
Total (n=263)	157 (59.7%)	80 (30.4%)	75 (28.5%)	99 (37.6%)	47 (17.9%)	24 (9.1%)	21 (8%)	20 (7.6%)

*: Statistically significant in comparison with the incidence of stone in man(P<0.05).

Table 2. Age of each group according to the histologic finding

Histology	Age(yr, mean ± SD)
No change (n= 80)	53.2 ± 13.2
Hyperplasia only (n= 31)	54.6 ± 13.5
Metaplasia only (n=107)	56.6 ± 12.2
Dysplasia only (n= 25)	58.9 ± 10.9*
Carcinoma only (n= 20)	61.7 ± 12.5*

*: Statistically significant in comparison with the mean age of no change group(P<0.05)

중 위형 화생만 있었던 예는 99예, 장형 화생만 있었던 예는 3예였고 나머지 44예에서는 두 가지 모두 관찰되었다. 즉 화생화된 점막의 97.2%(143예)에서 위형 화생이 있었으며 장형 화생의 93.6%(44예)가 위형 화생과 동반되어 있었다. 따라서 본 연구에서는 위형 화생만 있었던 예를 위형 화생군(99예, 37.6%)으로, 장형 화생이 있을 때는 위형 화생 동반 유무와 상관 없이 장형 화생군(47예, 17.9%)으로 분류하여 비교하였다. 이형성은 45예(17.1%)로 저등급이 24예(9.1%), 고등급이 21예(8%)였다. 담낭암(20예, 7.6%)은 모두 침윤형으로 고분화형 혹은 중분화형의 관상 선암종이었고 상피내암만 단독으로 있었던 예

Table 3. Frequency of hyperplasia, metaplasia, dysplasia and carcinoma according to the presence of gallstones

Gallstone	No change	Hyperplasia	Metaplasia		Dysplasia		Carcinoma
			Gastric	Intestinal	Low	High	
Absent (n=106)	40 (37.7%)	29 (27.3%)	41 (38.7%)	7 (6.6%)	10 (9.4%)	9 (8.5%)	9 (8.5%)
Present (n=157)	40 (25.5%)	46 (29.3%)	58 (36.9%)	40* (25.5%)	14 (8.9%)	12 (7.6%)	11 (7%)

*: Statistically significant in comparison with stone-absent group(P<0.05).

Table 4. Frequency of stone, hyperplasia, dysplasia and carcinoma according to the presence of metaplasia

Metaplasia	Stone	Hyperplasia	Dysplasia		Carcinoma
			Low	High	
Absent (n=117)	59 (50.4%)	31 (26.5%)	3 (2.6%)	3 (2.6%)	4 (3.4%)
Present (n=146)	98* (67.1%)	44 (30.1%)	21* (14.4%)	18* (12.3%)	16* (11%)
Gastric (n=99)	58 (58.6%)	31 (31.3%)	12* (12.1%)	5 (5.1%)	4 (4%)
Intestinal (n=47)	40*# (85.1%)	13 (27.7%)	9* (19.1%)	13*# (27.7%)	12*# (25.5%)

*: Statistically significant in comparison with metaplasia-absent group(P<0.05).

#: Statistically significant in comparison with gastric metaplasia group(P<0.05).

는 없었다.

전체 환자의 남녀 성비는 1 : 1.2(남:120명, 여:143명)로 담석의 발생률은 여성에서 유의하게 높았으나(남:50.8%, 여:67.1%)(P<0.05), 나머지 병변에서는 성별 차이가 없었다.

2. 각 병변의 연령 비교

환자의 연령은 평균 56세(7세~79세)였다. 전예를 염증-증식-화생-이형성-암종의 순서에 따라, 정도가 가장 심한 점막의 변화에 따라 염증만 있었던 군(80명), 증식만 있었던 군(31명), 화생만 있었던 군(107명), 이형성만 있었던 군(25명), 암종이 있었던 군(20명)으로 나누어 평균 연령을 비교해 보았을 때, 각각 53.2세, 54.6세, 56.6세, 58.9세, 61.7세로 병변이 염증-증식-화생-이형성-암종으로 진행할수록 연령도 증가하는 추세를 보였다. 염증만 있었던 군과 이형

성 또는 암종이 있었던 군 간에는 연령상 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(P<0.05)(Table 2).

3. 담석과 각 병변과의 관련성(Table 3)

담석이 있었던 군에서는 없었던 군에 비하여 점막의 화생이 유의하게 많았는데(담석이 있었던 군: 62.4%, 담석이 없었던 군: 45.3%)(P<0.05), 특히 장형 화생의 발생률이 현저하게 높았다(담석이 있었던 군: 25.5%, 담석이 없었던 군: 6.6%)(P<0.05). 위형 화생은 담석과 상관이 없는 것으로 나타났다. 점막의 증식과 이형성 그리고 암종의 발생 빈도 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

4. 점막의 증식과 화생, 이형성 및 암종과의 관련성

점막의 증식이 있었던 군과 없었던 군으로 나누

어 화생, 이형성 및 암종의 빈도를 비교해 보았을 때 화생은 58.7%와 54.3%, 이형성은 12%와 19.1%, 암종은 4%와 9%로 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

5. 점막의 화생과 이형성 및 암종과의 관련성 (Table 4)

화생이 있었던 군에서는 없었던 군에 비하여 담석뿐 아니라 이형성과 암종의 발생률도 각각 5배, 3배 정도로 훨씬 높았다(이형성: 화생이 있었던 군 26.7%, 화생이 없었던 군 5.2%; 암종: 화생이 있었던 군 11%, 화생이 없었던 군 3.4%). 장형 화생군과 위형 화생군으로 나누어 비교했을 때 고등급의 이형성과 암종의 발생률은 장형 화생군에서 현저하게 높아 화생이 없었던 군뿐 아니라 위형 화생군과도 유의한 차이가 있었다(고등급 이형성: 장형 화생군 27.7%, 위형 화생군 5.1%; 암종: 장형 화생군 25.5%, 위형 화생군 4%)($P < 0.05$). 저등급의 이형성은 화생이 없었던 군에 비해 위형 화생군과 장형 화생군 모두에서 더 많았는데($P < 0.05$), 위형 화생군과 장형 화생군 간에는 유의한 차이가 없었다.

또한 이형성 혹은 암종이 없는 군과 저등급 및 고등급 이형성군 그리고 암종군에서 장형 화생과 위형 화생의 발생률을 비교해 보면, 이형성의 정도가 심할수록 장형 화생의 빈도는 증가되지만 위형 화생의 발생률은 감소하였다(Fig. 7).

6. 이형성과 암종과의 관련성

이형성이 없었던 군에서는 암종이 없었던 반면, 이형성이 있었던 군에서는 44.4%(20예)에서 암종이 동반되어 있었다. 이형성군 중에서도 저등급 이형성군은 8.3%, 고등급 이형성군은 85.7%에서 암종이 동반되어 있어 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가

있었다($P < 0.05$).

7. 암종에서 동반된 점막의 변화

담낭암이 있었던 증례에서는 암종이 없었던 군에 비하여 장형 화생과 고등급 이형성이 유의하게 많았다. 총 20예 중 11예(55%)에서 담석이, 16예(80%)에서 화생이 있었다. 화생이 있었던 예 중 13예는 장형 화생이었고(혼합형 10예, 장형 화생만 있었던 예 3예), 나머지 3예는 위형 화생이었다. 이형성은 전 예(100%)에서 있었는데 저등급 이형성이 2예(10%), 고등급 이형성이 18예(90%)였다(Table 5).

암종 중 2예에서는 침윤암 주위에 상피내암으로 판단되는 부위가 관찰되었다. 선종성 병변이 암종

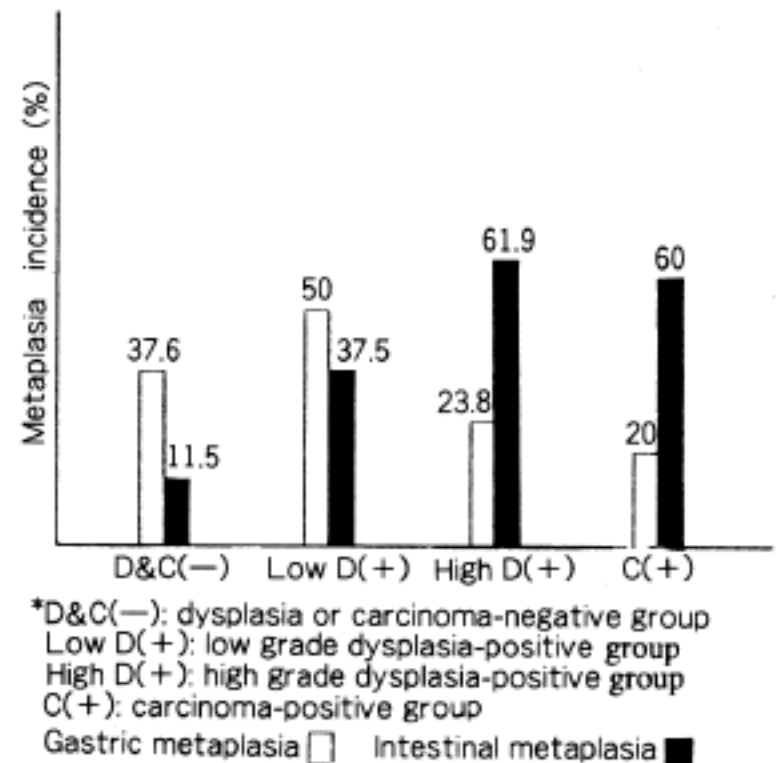


Fig. 7. Incidence of metaplasia according to the presence or absence of dysplasia and carcinoma.

Table 5. Frequency of gallstone and other associated epithelial changes in the carcinoma and non-carcinoma group

Carcinoma	Stone	Hyperplasia	Metaplasia		Dysplasia	
			Gastric	Intestinal	Low	High
Absent (n=243)	143 (60.1%)	72 (29.6%)	95 (39.1%)	35 (14.4%)	22 (9.1%)	3 (1.2%)
Present (n=20)	11 (55%)	3 (15%)	4 (20%)	12* (60%)	2 (10%)	18* (90%)

*: Statistically significant in comparison with non-cancer group($P < 0.05$).

주위나 암종 내에 남아 있었던 것은 2예로 이 중 1예는 장형 화생이 동반된 선종이었고 나머지 1예에서는 화생의 증거가 없었다.

암종 병변내에서 화생이 관찰되었던 예는 13예(65%)로 장형 화생이 9예(45%)에서(Fig. 8), 위형 화생은 4예(20%)에서 일부 관찰되었다. 이들 중 11예는 주위 점막에 화생화가 있었으나 2예에서는 주위에 화생화의 증거가 없었다.

주위에 화생화가 있어도 암종내에는 화생화가 없는 예도 5예 있었다.

고 찰

담낭암은 전체 악성 종양중 0.3% 내지 0.7%를 차지하는 드문 종양이지만¹⁴ 지역별 분포의 차이가 있어 칠레^{14,15}와 멕시코⁹를 비롯한 라틴 아메리카의 일부 국가와 일본¹⁶에서는 발생률이 비교적 높다. 이암의 평균 5년 생존율은 1~5%로 극히 낮으나¹³ 고유근층까지 국한된 조기암에서는 5년 생존율이 65% 내지 100%이기 때문에^{17,18} 이들 지역을 중심으로 담낭암의 조기 발견을 위한 활발한 시도와 함께 암전구 병변 및 병인에 대한 연구가 이루어져 왔다.

그동안 담낭암의 원인으로 제시된 것으로는 담석^{3,8,9,19}, 담낭염⁸, 점막의 증식과 비정형성 증식^{8,9}, 화생^{1-7,9,20}, 이형성^{1,3,6,9}, 선종^{2,5,21,22} 등이다. 1980년 Albores-Saavedra 등⁸은 담석이 담낭 점막의 증식을 유발하고 비정형성 증식 과정을 거쳐 상피내암과 침윤암으로 진행된다고 담낭암의 발생 과정에 대하여 최초로 언급하였다. 그러나 그들이 사용하였던 증식과 비정형성 증식의 진단 기준은 다른 병리 의사들의 진단 기준 중 이형성에 해당되는 것이다^{13,23}. 점막의 증식이 암종을 유발할 수 있다는 사실은 13년 뒤에 칠레의 Duarte 등⁹에 의해서도 발표되었지만 그들이 사용한 증식의 진단도 Albores-Saavedra 등⁸의 기준과 동일하기 때문에 점막의 순수한 증식이라기보다는 이형성에 가깝다. 본 연구에서는 Elfving 등¹¹과 Sato 등²⁴ 그리고 Yamamoto 등²⁵의 기준에 따라 담낭 점막의 증식을 화생화가 일어나지 않은 고유 점막의 두께가 두꺼워진 것으로 정의하여 분석해 본 결과, 증식과 암종은 연관이 없는 것으로 나타났다.

Duarte 등⁹은 담석이나 염증이 담낭 점막에 만성적인 영역 효과(field effect)를 끼쳐 담낭 상피의 변화가 생긴다고 하였다. 담석을 가진 환자에서 담낭암이 생길 위험도가 높다는 사실은 로체스터와 미네소타에 거주하는 담석증 환자 2,583명을 대상으로

한 Maringhini 등¹⁹의 역학 조사에서도 밝혀졌으며, 쥐에서 담석을 유발하는 식이를 투여했을 때 점막의 형태학적 변화와 함께 상피 세포의 증식능이 증가된다는 실험 결과²⁶도 보고된 바 있다. 또한 Yamagiwa와 Tomiyama³는 담석과 그로 인해 일어나는 염증은 반복적으로 점막의 결손과 재생 과정을 일으켜, 결국 점막이 담낭의 고유 점막으로 재생되지 않고 화생성 점막으로 대체되어 여기에서 이형성과 암종이 발생한다고 하였다.

Albores-Saavedra 등²⁷은 그의 장형 화생에 관한 연구에서, 담석은 담낭 점막 주름의 침단부에 존재하는 내 배엽성 간(stem)세포를 성숙한 장 혹은 위 상피의 표현형을 가진 세포로 분화시켜 화생화를 일으킨다고 하였다. 정상적으로 담낭의 경부에는 점액 세포가 존재하나 그 이외의 부위에서 보이는 점액 세포는 화생의 결과로서⁴ 특히 위형 화생은 통상의 담낭적출술로 절제된 담낭의 66% 내지 95%에서 관찰되는 비교적 흔한 소견이다. 그러나 장형 화생은 이보다 드물어 12% 내지 52%에서 관찰되며¹⁸ 연령이 증가 될수록, 위축된 점막에서 많이 일어나며 70세 이하에서는 여성에서 더 자주 관찰된다²⁸. 장형 화생에서는 배상 세포나 벽 세포외에도 serotonin이나 somatostatin, pancreatic polypeptide, cholecystokinin 등을 분비하는 내분비 세포도 출현할 수 있다^{27,29}. Yamagiwa와 Tomiyama³는 장형 화생이 대개 위형 화생이 일어난 부위에서 관찰되며 이형성이나 암과의 연관성이 위형 화생보다 더 높다고, 전암성 병변으로서 장형 화생의 중요성을 강조한 바 있다. 이형성과 암종 병변내 혹은 주위 점막에서 장형 화생이 자주 관찰되고^{3,6,9}, 또한 조기 담낭암과 진행된 담낭암에서 화생의 빈도가 차이나지 않기 때문에 화생 자체는 종양의 성장에 이차적으로 동반되는 소견이라기 보다는 종양이 기원한 조직의 일차적 변화로 간주하고 있다⁷. Laitio³⁰는 정상 담낭 상피는 황산화된 점소(sulfated mucin)를 갖지만 이형성을 보이는 상피는 화생화된 상피와 유사하게 비황산화(Non-sulfated) Sialomucin형의 산성 혹은 중성 점소를 갖기 때문에 담낭 점막의 이형성은 화생화된 점막에서 생긴다고 하였다.

Kozuka 등²은 양성 선종과 암종성 병변을 갖는 선종 그리고 침윤암을 대상으로 한 연구에서; 1) 담낭의 선종에서 암종으로의 이행 부위가 관찰되고; 2) 상피내암은 선종과 동반되어 있으며; 3) 침윤암의 상당수에서 선종이 잔류하고; 4) 선종에서 암종으로 갈수록 종양이 커질 뿐 아니라; 5) 연령도 높아지고;

6) 선종과 암종 모두, 여성에서 훨씬 많다는 결과들을 들어 선종이 암종의 전구 병변이라고 하였다. 또한 작은 선종에서는 장형 화생이 관찰 되지 않지만 큰 선종에서는 장형 화생과 함께 암종으로의 이행 부위가 관찰되기 때문에 선종에서 암종으로 전환되는 과정에 장형 화생이 관여한다고 하였다. Yamamoto 등⁵⁻⁷은 담낭암의 발생 경로로서 담낭의 고유 상피에서 선종 혹은 이형성의 과정을 거쳐 암종이 되는 비화생성 경로와 화생이 일어난 점막에서 선종이나 이형성의 과정을 거쳐 암종이 되는 화생성 경로, 두 가지가 존재한다고 하였다. 그들은 또한 화생성암과 비화생성암은 임상적 양상에 있어서도 차이가 있어 화생성암이 비화생성 암에 비하여 여성에서 더 호발하고 생존율도 더 높을 뿐 아니라 종양의 파급 양상에 있어서도 화생성 암은 주로 림프관성 전이를 보이는 반면에 비화생성 암은 직접 침윤에 의해 전이를 한다고 하였다⁸.

본 연구 결과에서도 이상과 마찬가지로 담석은 담낭 점막의 화생, 특히 장형 화생과 연관이 있었으며 장형 화생은 대개 위형 화생이 심한 부위에서 나타나, 위형 화생으로부터 장형 화생으로 진행함을 추측할 수 있었다. 또한 장형 화생은 위형 화생에 비해 이형성 혹은 암종과 훨씬 더 관련이 있었기 때문에 위형 화생과는 달리 전암성 병변으로 간주해야 할 것으로 생각된다. 선종과 암종의 관련성에 대해서는 본 연구에서 선종이 4예에 불과하였기 때문에 통계학적 유의성을 구하기 어려웠다. 그러나 이 중 2예가 암종과 동반되어 있었고 1예는 고도의 이형성을 보이고 있었으며 나머지 1예만 양성 선종이었던 결과로 보아 선종에서 이형성 과정을 거쳐 암종이 될 수 있다고 사료되며 앞으로 더 많은 재료를 대상으로 한 연구가 보완되어야 할 것으로 생각한다.

본 연구 결과에서는 염증·증식·화생·이형성·암종으로 진행할수록 환자의 연령이 높아졌는데, 화생과 이형성 그리고 암종의 상호 관련성을 고려해볼 때 이런 연령차는 화생, 이형성, 암종이 순차적으로 일어난다는 것을 뒷받침 해주고 있다. Roa 등¹⁵도 446예의 담낭의 이형성과 암종에서 환자의 연령을 조사해 본 결과, 이형성에서 조기암, 진행암, 전이암으로 갈수록 환자의 연령이 높아졌으며 특히 이형성과 전이암 환자의 연령은 15년의 차이를 보인다고 하였다. 그러나 이런 연령 차는 인종간에 차이가 있어 비인디언계는 17년인 반면에 인디언계는 7년으로 더 단기간으로 나타났다. 본 연구에서는 이형성

과 암종군의 연령 차가 3년으로 나타났는데 Roa 등¹⁵의 연구에서는 이형성 46세, 조기암 58세, 진행암 59세, 전이암이 61세로, 본 연구 결과(이형성: 58.9세, 암:61.7세)에 비해, 이형성군의 연령이 훨씬 더 낮았다. 이와 같은 이형성군의 연령차는 인종간의 차이뿐 아니라 진단 기준상의 차이도 관여했기 때문일 가능성이 있다. 실제로 장형 화생과 이형성의 발생 빈도에 대한 연구 결과는 연구자들마다 적용한 진단 기준이 달라, 장형 화생은 10.6~46.9%^{9,13}, 이형성은 1.1~33.8%^{1,9,13}로 차이가 많다. 즉 장형 화생의 경우 배상세포나 벽세포가 보일 때로 하거나^{3,9,18} 혹은 이들 외에 lysozyme 염색이나 grimelius 염색에 양성으로 염색되는 세포의 유무를 검사하여 이 중 어느 한 가지 종류의 세포만이라도 나타나면 장형 화생으로 정의하기도 한다^{2,4,6}. 이형성도 Laitio¹는 저도, 중등도, 고도 이형성의 세 등급 체계에 따라 진단한 반면 Dowling과 Kelly¹³는 저도와 고도, 두 등급으로 나누어 진단하는 등 각자 기준의 차이가 있다. 또한 절제되어 온 담낭에서 얼마나 많은 조직 절편을 만들어 관찰하느냐도 각 병변의 검출률을 좌우할 수 있기 때문에⁹ 되도록 많은 조직 절편을 관찰하는 것이 필요하다. 향후 담낭암의 조기 발견과 전암성 병변의 진단율을 높이기 위해서는 점막 병변에 대한 표준화된 진단 기준의 정립이 필요하며 특히 통상의 담낭 조직에서 장형 화생이 관찰될 때는 주위에 이형성 병변 혹은 잠재성 암종이 존재 여부에 대한 세심한 주의력이 요구될 것으로 사료된다.

결 론

외과적으로 절제된 263예의 담낭 조직을 모두 제도화하여 점막 상피의 변화를 분석하고 각 병변의 빈도를 조사해 본 결과, 28.5%에서 점막의 증식이 있었고 55.5%에서 화생, 17.1%에서 이형성, 그리고 7.6%에서 암종이 있었으며 30.4%에서는 염증외에 아무 변화가 없었다. 또한 담석 및 각 병변의 상호 관련성을 분석해 본 결과, 1) 담석은 점막의 화생과 연관이 있었으며; 2) 화생 중 장형 화생은 이형성 및 암종과 관련되어 있었고; 3) 이형성은 암종과 밀접하게 연관되어 있었으며; 4) 화생에서 이형성, 암종으로 갈수록 순차적으로 환자들의 평균 연령이 증가되었기 때문에, 담석은 담낭 점막의 화생을 유발할 수 있고 장형 화생에서 이형성의 과정을 거쳐 암종으로 되는 경로가 담낭에서도 존재한다는 결론

을 얻었다.

참 고 문 헌

- Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I. Dysplasia. *Pathol Res Pract* 1983; 178: 51-6.
- Kozuka S, Kurashina M, Tsubone M, Hachisuka K, Yasui A. Significance of intestinal metaplasia for the evolution of cancer in the biliary tract. *Cancer* 1984; 54: 2277-85.
- Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 989-97.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Endocrine cells and lysozyme immunoreactivity in the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 920-7.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Histological classification of epithelial polypoid lesions of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 181-92.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Dysplasia of the gallbladder. Its histogenesis and correlation to gallbladder adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 454-60.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Histogenesis of well-differentiated adenocarcinoma of the gallbladder. *Pathol Res Pract* 1989; 184: 279-86.
- Albores-Saavedra J, Alcantra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 1980; 45: 919-27.
- Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer* 1993; 72: 1878-84.
- 유은실, 김용일, 이 상국. 담낭 점막에 있어서의 화생성 변화에 관한 조직 구축학적 관찰. *대한 병리학회지* 1985; 19: 58-66.
- Elfving G, Lehtonen T, Teir H. Clinical significance of primary hyperplasia of gallbladder mucosa. *Ann Surg* 1967; 165: 61-9.
- Laitio M. Morphology and histochemistry of non-tumorous gallbladder epithelium: a series of 103 cases. *Path Res Pract* 1980; 167: 335-45.
- Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1986; 58: 1702-8.
- Wistuba II, Gazdar AF, Roa I, Albores-Saavedra J. p53 protein overexpression in gallbladder carcinoma and its precursor lesions: An immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1996; 27: 360-5.
- Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, Roa J. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: An estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 1996; 111: 232-6.
- Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
- Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-8.
- Sternberg SS, Antonioli DA, Mills Se, Carter D, Oberman HA. *Diagnostic surgical pathology*. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1591-600.
- Maringhini A, Moreau JA, Melton III J, Hench VS, Einsmeister AR, DiMugno EP. Gallstones, gallbladder cancer and other gastrointestinal malignancies. an epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987; 107: 30-5.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Carcinoma of the gallbladder: the correlation between histogenesis and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 414: 83-90.
- Kozuka S, Tsubone M, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982; 50: 2226-36.
- Kijima H, Watanabe H, Iwafuchi M, Ishihara N. Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 235-44.
- Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A, Manrique JJ, Henson DE. Carcinoma in situ of the gallbladder. A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 323-33.
- Sato H, Matsuura H, Tahara M. Primary hyperplasia of gallbladder mucosa: Report of a probable case with a proposal on the criteria of pathologic diagnosis. *Tann to Sui*. 1985; 6: 1009-15.
- Yamamoto M, Nakajo S, Ito M, Tahara E. Primary mucosal hyperplasia of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 393-8.
- Ziegler U, Palme G, Merker HJ. Morphological alterations in epithelial cells of the mouse gallbladder 30 hours after treatment with lithogenic diet. *Path Res Pract* 1982; 174: 116-30.
- Albores-Saavedra J, Nadji M, Henson DE, Ziegels

- Weissman J, Mones JM. Intestinal metaplasia of the gallbladder: A morphologic and immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1986; 17: 614-20.
28. Kozuka S, Hachisuka K. Incidence by age and sex of intestinal metaplasia in the gallbladder. *Hum Pathol* 1984; 15: 779-84.
29. Tsutsumi Y, Nagura H, Osamura RY, Watanabe K, Yanaihara N. Histochemical studies of metaplastic lesion in the human gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 917-21.
30. Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder II. Classification of carcinoma on the basis of morphological features. *Path Res Pract* 1983; 178: 57-66.
-