

각종 간질환에서 S100단백 양성 수지상세포의 분포

울산대학교 의과대학 병리학교실

윤길숙·이인철·유은실

S100 Protein Positive Dendritic Cells in Liver Diseases

Ghil Suk Yoon, Inchul Lee, and Eunsil Yu

Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul 138-736, Korea

We describe S100 protein positive dendritic cells (S100⁺DCs) in various liver diseases including chronic viral hepatitis B and C (20 cases), liver cirrhosis (3 cases), hepatocellular carcinoma (2 cases), hepatolithiasis (6 cases), primary biliary cirrhosis (PBC) (2 cases), liver allograft rejection (9 cases), bile duct paucity (1 case), and Wilson's disease (1 case). By immunohistochemical analysis, S100⁺DCs were absent in fetal and normal livers, while they were variably present in inflammatory liver diseases. In chronic hepatitis and active cirrhosis, S100⁺DCs were most frequently located in periportal area, at lymphoid follicles within the portal tract, and at foci of spotty necrosis within the lobule. Frequency and intensity of S100⁺DCs were not related to etiologies of liver diseases, but they were correlated with the activity of hepatitis. In PBC, S100⁺DCs were found between biliary epithelial cells of the septal bile ducts, as well as, the periductal area of the portal tracts. A post-transplantation liver with features of moderate acute rejection revealed many S100⁺DCs in polymorphous portal infiltrates. In hepatocellular carcinomas, many S100⁺DCs were scattered between tumor cells. In the case of the Wilson's disease, S100⁺DCs were not noted. Presence of S100⁺DCs in various inflammatory liver diseases indicates that they play a central role as antigen presenting cells in immune responses of inflammatory liver diseases. (Korean J Pathol 1998; 32: 590~595)

Key Words: Liver, Hepatitis, S100 protein, Dendritic cells

서론

만성 바이러스성 간염을 포함한 만성 염증성 간질환은 간세포에 발현된 항원에 대한 숙주의 부적절한 세포면역반응에 의해 야기되는 것으로 알려져 있다.¹ 만성 염증성 간질환의 발생에 관여하는 세포의 성상에 관하여 많은 연구가 있었으나 대부분이 림프구의 아형과 탐식세포를 대상으로 한 연구들이었다.² 항원-항체의 면역반응에 비림프구가 참여한다는 사실은 여러 장기에서 잘 알려져 있으며³⁻⁵ 최근에는 면역세포가 반응할 항원을 전달해 주고 항원과 결합한 면역세포의 증식을 자극하는 비림프구의 역할이 매우 중요하다는 사실이 알려

졌다.³ 이러한 역할을 수행하는 비림프구 중 수지상 세포는 가장 잘 알려진 부속세포로서 혼합형 림프구 반응과 지연형 과민성반응에 참여하며 T림프구의 자극을 유도한다.⁶⁻¹⁴

본 연구에서는 염증성 간질환에서 수지상 세포의 역할을 이해하고자 여러 간질환에서 S100단백 양성 수지상 세포(S100⁺DCs)의 분포 양상과 빈도를 조사하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구 재료

1993년부터 1997년까지 간절제술이나 조직생검을 시행하여 서울중앙병원 진단병리과로 의뢰된 만성 간염 20예, 간경화 3예, 간세포암종 2예, 간내담석 6예, 원발성 담즙성 간경변증 2예, 이식거부반응 9예, 담관 모자람 1예, Wilson병 1예를 대상으로 하였다. 대조군으로 소아 및 성인의 정상 간 3예를 검색하였다.

접 수: 1998년 3월 28일, 게재승인: 1998년 5월 28일
주 소: 서울시 송파구 풍납동 388-1, 우편번호 138-736
서울중앙병원 진단병리과, 윤길숙
ISSN : 0379-1149

2. 연구 방법

1) **임상조직학적 소견:** 병력지와 외과병리 의뢰서를 검토하여 일반적인 임상상을 조사하였다. 조직은 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매하여 6 um 두께의 절편을 제작하였다. 모든 예에서 H-E 염색 슬라이드를 검색하였으며 만성 간염의 활성도는 대한 병리학회 소화기병리연구회에서 제안한 등급체계를 준용하였다.

2) **면역 조직 화학 검사:** H-E 염색과 Masson trichrome 염색을 시행하였으며 필요에 따라 reticulin 염색, cyto-keratin, HBs 항원, HBc 항원에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. 4 um로 박절한 절편을 organosilane으로 도포한 슬라이드에 부착하고 정온기에 충분히 건조시킨 후 이를 통상적인 방법으로 탈파라핀하고 무수알코올에서 탈수시켰다. Microwave로 가열하여 항원회복을 시도한 뒤 20분간 metanolic H₂O₂ (Autoblocker)에 반응시켜 내인성 peroxidase를 억제시켰다. 정상 단백질과의 비특이적 반응을 없애기 위해서 30분간 정상 단백질과 반응하는 protein blocker와 반응시켰다. S100 단백질에 대한 1차 항체 (Zymed)와 1시간 동안 반응시킨 후 다시 2차 항체 (Large Volume DAKO LSAB[®] Kit, Peroxidase; L.V.DAKO LSAB[®] Kit, HRP)와 10분 동안 반응시키고 Streptavidin-biotin detection system으로 diaminobenzidine을 이용해서 발색하였으며, Harris-hematoxylin으로 대조 염색을 시행하였다.

3) **광학현미경 검색 및 통계학적 분석:** 본 연구에서는 S100단백에 대한 면역조직화학염색에서 핵이나 세포질에 양성반응을 보이고 광학현미경적으로 난원형 또는 약간 불규칙한 모양의 핵과 불꽃모양의 수지상 돌기를 보이며 주변 세포사이로 돌기가 뻗어 있는 세포를

S100⁺DCs로 정의하였다. 핵이 관찰되지 않거나 수지상 돌기가 없으면서 S100단백 양성 세포는 수지상 세포로 간주하지 않았다. S100단백에 대한 면역조직화학 염색은 음성, +, ++, +++으로 분류하였다. +는 한 고배율당 1~2개의 S100⁺DCs가 보이는 경우, ++는 한 고배율당 3~6개의 세포가 보이는 경우, +++은 한 고배율당 7개 이상의 세포가 보이는 경우로 하였다. 정상 대조군의 간조직과 기타 만성 염증성 질환에서 S100단백에 강양성인 말초신경을 내부 대조군으로 사용되었다. S100⁺DCs가 분포한 부위를 크게 소엽, 문맥 및 중격으로 나누어 관찰하였으며, 초점성 괴사 부위와 조각 괴사 부위에서 분포양상을 관찰하였다. 문맥내에서는 담관 주변부와 담관 상피내로 구분하였다.

연구 결과

1. 정상 간조직에서의 S100단백양성 수지상세포의 분포

1예의 소아와 2예의 성인의 정상 간조직에서 S100단백 양성 세포는 전혀 관찰되지 않았다.

2. 만성 간염에서의 수지상 세포의 분포

만성 간염 20예에는 병인에 따라 만성 B형 바이러스성 간염 14예와 만성 C형 바이러스성 간염 6예가 포함되어 있었다. 간염의 활성도에 따라서 경도의 만성 간염이 7예, 중등도의 만성 간염이 5예, 고도의 만성 간염이 8예 (초기 간경화 3예 포함)였다. 만성 바이러스성 간염에서 S100⁺DCs는 조각 괴사가 일어난 문맥주변부 및 중격, 문맥내 여포에서 빈번히 관찰되었으며 간소엽내 초점성괴사 부위에서도 관찰되었다 (Fig. 1A 및 B). S100⁺DCs의 분포는 간염의 원인 바이러스에 따라 차이

Table 1. Location and intensity of S100 protein positive dendritic cells of various liver diseases

Dx. of Cases	No. of cases (Total 48cases)	Intensity	Location of S100 ⁺ DCs
Chronic hepatitis, B	14	+ / + +	portal/septal, spotty necrosis, piecemeal necrosis
Chronic hepatitis, C	6	+ / + +	portal/septal(lymphoid follicle) spotty necrosis, piecemeal necrosis
Liver cirrhosis	3	+	spotty necrosis, piecemeal necrosis
Hepatocellular ca.	2	+ + / + + +	HCC, portal/septal
Hepatitis lithiasis	6	+	portal/septal
Primary biliary cirrhosis	2	+ +	periductal/intraepithelial, portal/septal
Allograft rejection	9	+ + +	lobular, portal/septal
Biliary atresia	1	negative	
Bile duct paucity	1	negative	
Wilson's disease	1	negative	
normal liver	3	negative	

S100⁺DCs: S100 protein positive dendritic cells

+: 1-2 S100⁺DCs/high power field, ++: 3-6 S100⁺DCs/high power field, +++: >6 S100⁺DCs/high power field

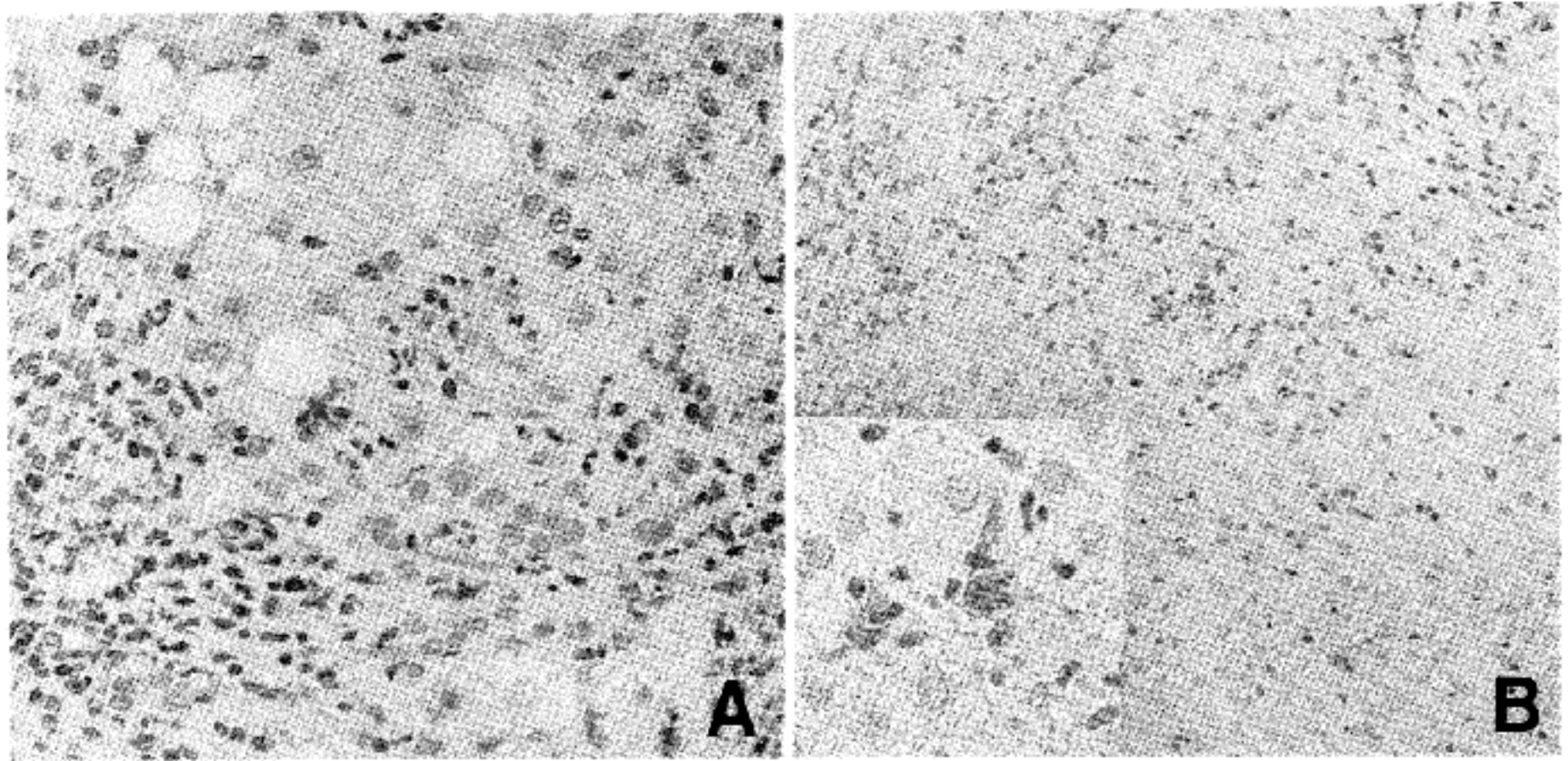


Fig. 1. Immunolocalization of S100⁺DCs in chronic active hepatitis B. A: The portal tract is widened with mononuclear cell infiltration and piecemeal necrosis, where S100⁺DCs are noted. (S100 protein, $\times 400$) B: S100⁺DCs are observed in the sinusoid and at the focus of spotty necrosis within the lobule. (S100 protein).

가 있었으나, 간염의 활성도와는 비례하는 경향을 보였다. 그러나 S100⁺DCs는 담관 상피 및 그 주변에서 관찰되지 않았다. 경도의 활성도를 보인 7예 중 1예에서는 1~2개의 S100⁺DCs가 소엽내 동모양 혈관안에서 관찰되었으며, 1예에서는 문맥역에서 1~2개의 S100⁺DCs가 3예에서는 3~6개의 S100⁺DCs가 관찰되었다. 중등도의 활성도를 보인 5예에서 S100⁺DCs는 소엽 내에서는 관찰되지 않았고, 2예에서는 문맥 주변역에서도 1~2개의 S100⁺DCs가 관찰되었다. 고도의 활성도를 보인 8예 중 4예에서는 소엽내에서 1~2개의 S100⁺DCs를, 1예에서는 3~6개의 S100⁺DCs를 보였다. 이들 5예 중 3예에서는 초점성 괴사부위에서도 S100⁺DCs가 관찰되었다. 8예 중 4예에서는 문맥 주변역에서, 2예에서는 문맥내 림프여포에서 S100⁺DCs가 관찰되었으며, 2예에서는 조각 괴사 부위에서 S100⁺DCs가 관찰되었다.

3. 간경화에서의 수지상 세포의 분포

활동성 간경화에서는 만성 간염에서의와 마찬가지로 조각 괴사 및 초점성 괴사가 일어난 부위에서 1~2개의 S100⁺단백 양성세포가 관찰되었으나 비활동성 간경화에서는 S100⁺ 단백질 양성 세포가 관찰되지 않았다.

4. 원발성 담즙성 간경변증에서의 수지상 세포의 분포

원발성 담즙성 간경변증에서는 특징적으로 담관 상피 세포 내에 S100⁺DCs가 관찰되었는데 활발한 담관 손상이 있는 문맥역에서는 담관 상피 내 또는 담관 주

변부에서 관찰되었다 (Fig. 2A 및 B). 만성 간염과 유사하게 조각괴사가 일어나고 있는 한세판에서 소수의 S100⁺DCs가 관찰되었고 문맥주변부와 단백구세포가 침윤한 문맥내에서도 관찰되었으나 소엽내에서는 관찰되지 않았다.

5. 간내담석에서의 수지상 세포의 분포

간내 담석으로 절제한 6예의 간조직 모두에서 소엽내 염증 부위, 동모양 혈관 안, 그리고 염증 세포가 있는 문맥역에서 1~2개의 S100⁺DCs가 관찰되었다.

6. 이식거부반응에서의 수지상 세포의 분포

이식거부반응으로 진단된 9예에는 초급성 거부반응이 1예, 급성 거부반응이 6예, 만성 거부반응이 2예 포함되었다. 초급성 거부반응, 경도의 급성 거부반응, 만성 거부반응에서는 S100⁺단백 양성 수지상 세포가 관찰되지 않았으며 중등도의 급성 거부반응 1예에서는 담관 주변부, 문맥역과 간소엽내 활동성 염증 부위에서 다수의 S100⁺DCs가 관찰되었으나 담관상피세포내에서는 관찰되지 않았다 (Fig. 3).

7. 간세포암종에서의 수지상 세포의 분포

간세포암종에서는 다수의 S100⁺DCs가 종양세포 사이나 동모양 혈관안에서 빈번히 관찰되었다 (Fig. 4). 종양 주변의 간경화성 간실질에서는 종양을 동반하지 않은 간경화에서보다 더 많은 S100⁺DCs가 관찰되었다.

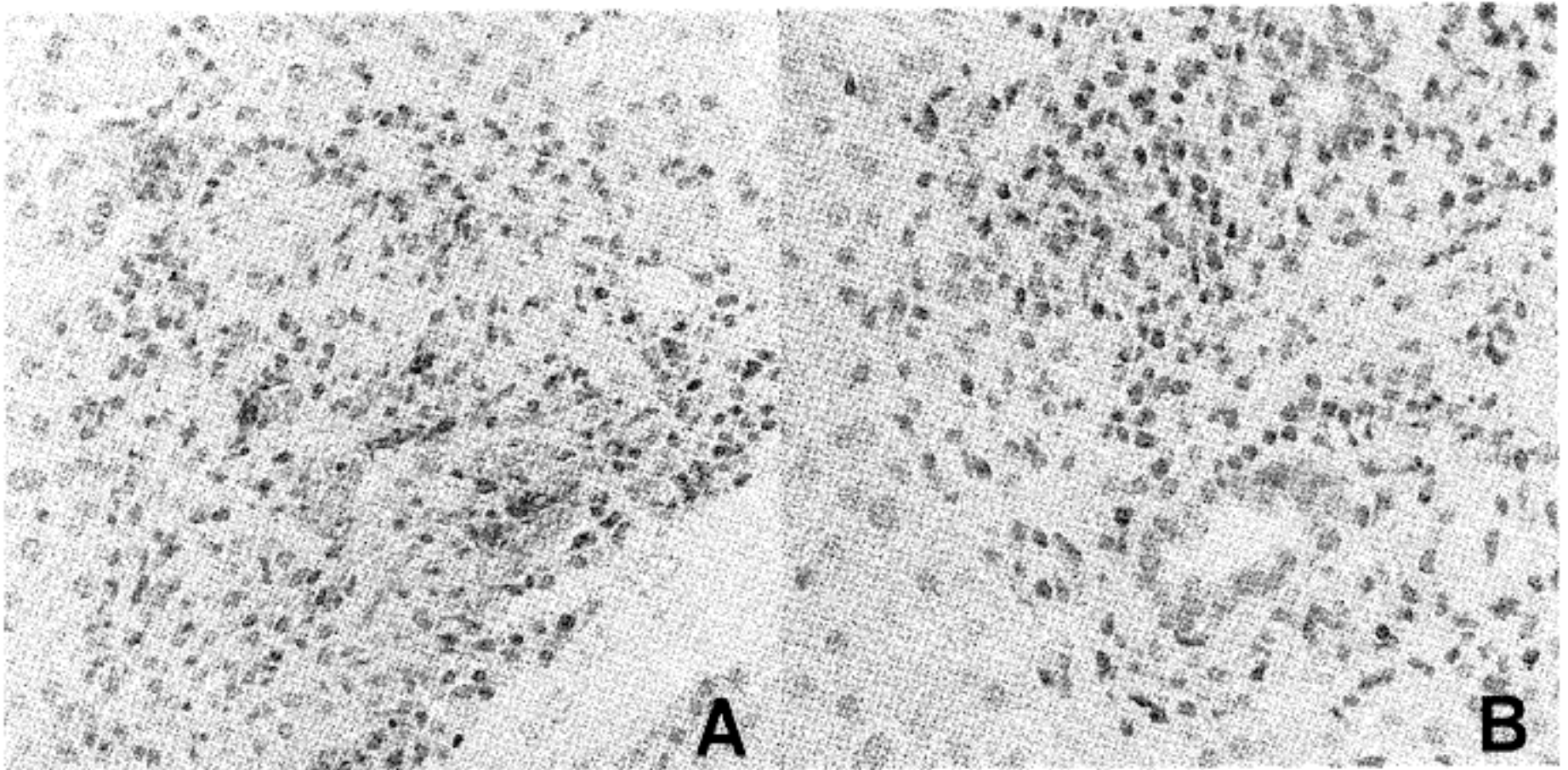


Fig. 2. Immunolocalization of S100⁺DCs in primary biliary cirrhosis. S100⁺DCs are noted just around the bile duct (A) (S100 protein, ×400), or between the damaged bile duct epithelium. (B) (S100 protein).

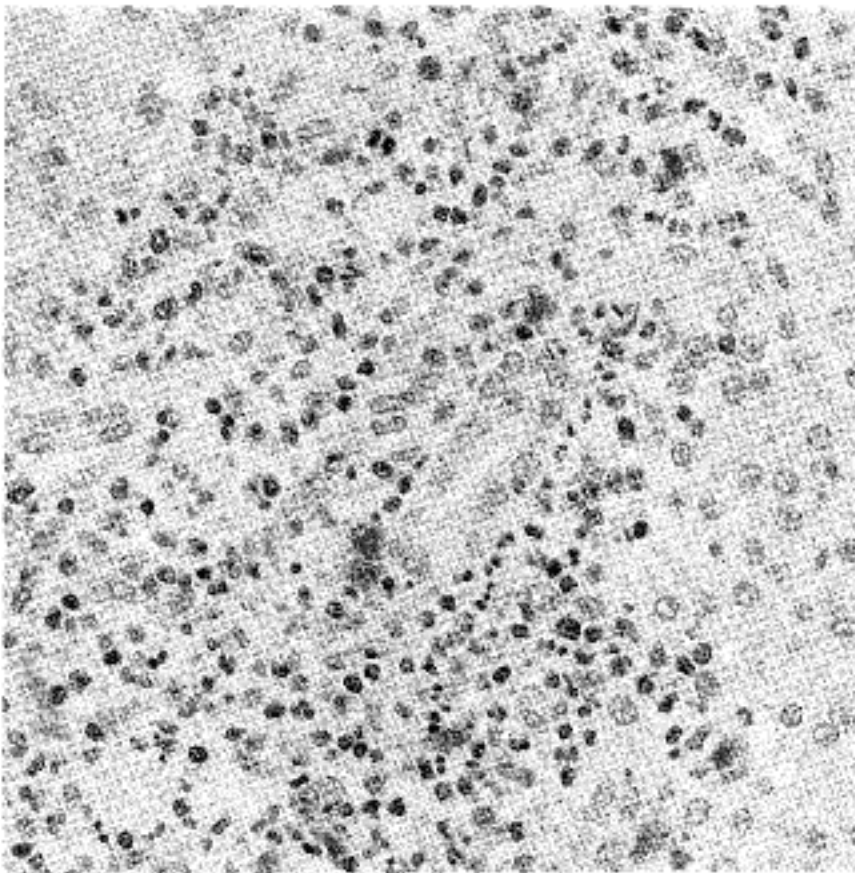


Fig. 3. Immunolocalization of S100⁺DCs in acute allograft rejection. Many S100⁺DCs are scattered in polymorphous portal infiltrates. (S100 protein)

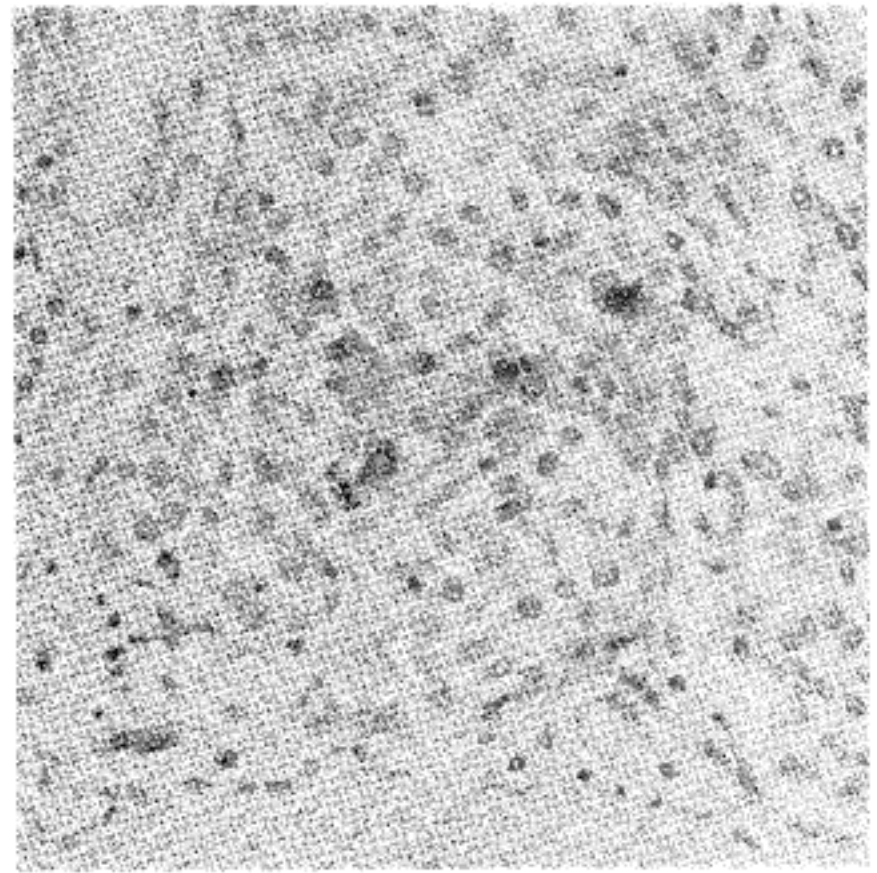


Fig. 4. Immunolocalization of S100⁺DCs in hepatocellular carcinoma. S100⁺DCs are aggregated within the tumor cells. (S100 protein)

8. 기타 간질환에서의 수지상 세포의 분포

담관폐쇄에 의한 속발성 간경화, 담관 모자람, Wilson 병에서는 S100⁺DCs가 단백 양성 세포가 관찰되지 않았다.

고 찰

수지상 세포는 대식세포와 함께 면역 반응에 관여하는 비림프구성 단핵구세포⁶로 형태학적으로 수지상 돌기를 가지고 있으며 S100단백을 발현하는 특징을 가지

고 있다. 수지상 세포는 림프절, 피부 상피, 위장점막에 분포하며 분포 위치에 따라 Langerhans cell, cutaneous indeterminate cell, paracortical interdigitating cell, 및 follicular dendritic cell 등으로 불린다.⁷

정상 간조직에서의 S100단백 양성 세포에 관해서는 상이한 결과가 보고되어 있는데 Haimoto등⁵은 S100a단백은 내피세포와 Kupffer세포에 분포하고 S100b단백은 Ito세포에서 발현한다고 하였으나 Demetris등¹은 정상 간조직에서 S100단백 양성세포를 관찰하지 못하였다. 본 연구에서 검색한 정상 간조직에서는 S100단백 양성 세포가 관찰되지 않았는데 이는 Demetris등¹의 보고와 일치하는 결과였다. Haimoto등⁵의 연구에서는 간 조직의 병리학적 소견이 자세히 기술되어 있지 않아 정상 간조직임을 확인할 수 없으며 사용된 항체에 따라 결과에 차이가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 수지상 돌기를 보이지 않는 원형의 S100⁺DCs를 문맥역 및 간소엽과 동모양 혈관내에서 관찰하였는데 Demetris등¹도 비활성 림프구를 닮은 작은 원형의 S100단백 양성 세포를 모든 간질환의 문맥역에서 관찰하였다. 동모양 혈관내에서 관찰되는 S100⁺DCs는 CD68과 CD56에 대한 면역 염색에서 음성으로 CD68 양성인 Kupffer 세포나 기타 조직구 그리고 CD56 양성인 pit 세포와 감별된다. 더욱이 S100⁺DCs는 문맥역과 소엽 안에서도 관찰되어 동모양 혈관내에서만 관찰되는 것으로 알려져 있는 위의 세포와는 그 분포로도 감별이 가능하다. 동모양 혈관에 분포하는 Ito세포는 수지상 돌기를 가지고 있다는 점에서 S100⁺DCs와 유사하나 Ito세포는 desmin과 alpha smooth muscle actin에 대해 양성인 반면 S100⁺DCs는 음성이어서 두 세포는 별개의 세포라고 할 수 있다. 이들 원형 S100⁺DCs가 수지상 세포의 전구세포일 가능성을 제시한 연구도 있으나² 이 세포의 의미와 역할에 대해서는 앞으로 더 연구되어야 할 것으로 생각된다.

Demetris등¹은 만성 간염에서 간소엽내에 S100⁺DCs가 관찰되지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서는 S100⁺DCs가 간소엽내 초점성 괴사 부위 뿐만 아니라 동모양 혈관안에서 관찰되었으며, 이는 Van den Oord등²의 보고와는 일치되는 결과였다.

S100⁺DCs는 이식거부반응과 같이 면역반응이 관여하는 병변에서 증가하는 것으로 알려져 있는데⁸⁻¹² 간의 다양한 염증성 질환에서 S100⁺DCs가 다양하게 분포한 것은 이들 염증성 병변의 발생에 면역학적 기전이 관여함을 시사하는 것이라고 생각된다. 특히 이들 세포가 한계판을 파괴하는 조각 괴사 부위에서 빈번하게 분포하는 것은 간세포가 표현하는 항원에 대해 문맥내 림프구가 작용하는데 S100⁺DCs가 관여한다는 가설을 뒷받침하고 있다. B형 또는 C형 바이러스성 만성 간염에서 조각 괴사나 초점성 괴사 부위에서 수지상 세포를 관찰한 연구에서와 마찬가지로¹³⁻¹⁷ 본 연구에서도 S100⁺DCs는 관찰할 수 있었으나 림프절에 분포한 S100음성 수지

상 세포 (S100⁻Follicular Dendritic Cells, S100⁻FDCs)는 림프구성 여포에서 정상적으로 B세포와 반응하는 세포로⁸ 만성 간염의 발생에도 관여할 것으로 추측되나 특이 표지자가 없어 간조직에서 그 존재를 증명하지 못하였다. 만성 B형 바이러스성 간염에서 관찰되는 수지상 세포는 HLA-DR+LN2+Mac387-수지상 세포와 HLA-DR+LN2+Mac387+수지상 세포의 두 유형이 있는데 이 중 Mac387-수지상 세포는 S100단백 양성으로 염증이 심한 문맥역의 중심부와 CD4+helper/inducer T 림프구 영역에 위치하며 만성 B형 바이러스성 간염에서 helper와 suppressor T 림프구의 생성에 관여하고 B 림프구가 형질세포로 성숙하는 과정을 도와 주며 CD8 + cytotoxic T 림프구의 원심성 기능을 조절하는 것으로 알려져 있다. HLA-DR+Mac387+수지상 세포는 CD8+suppressor/cytotoxic T 림프구의 영역에 위치하며, 면역 반응의 원심성 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 Mac387+수지상 세포는 만성 B형 바이러스성 간염에서 조각 괴사나 초점성 괴사 부위에 위치하며 cytokine을 분비할 것으로 추측하고 있으나 정확한 역할은 명확히 알려져 있지 않다.²

본 연구의 원발성 담즙성 간경변증 3예는 담관을 파괴하고 육아종성 염증을 보이는 초기 병변으로 3예 모두에서 담관 상피 사이와 담관 주위의 문맥에서 S100⁺DCs가 다수 관찰되었다. Demetris등¹도 원발성 담즙성 간경변증의 초기에는 S100⁺DCs가 손상된 담관상피 사이나 그 주위에서 관찰되나, 말기에는 잘 관찰되지 않는다고 하였다. 원발성 담즙성 간경변증에서 문맥의 염증은 간세포나 담관에 의해 생성되고 담즙으로 배출되는 가용성 항원 또는 항원 복합체에 의해 야기된다고 한다. 이러한 항원이 문맥의 림프구에 노출될 때 S100⁺DCs가 면역반응을 매개하여 림프구가 담관 상피세포를 파괴하는 것으로 생각된다.¹

수지상 세포는 신장, 심장, 간장 등 비림프구성 장기의 간질조직에 위치하며, 장기 이식 후에 숙주 림프구성 조직의 T 세포 영역으로 이동하는 공여장에서 기원한 "passenger" 백혈구의 하나이다. 이 세포는 이식장기의 항원을 숙주에게 감작시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 동종이식거부반응에서 수지상 세포는 두 체계에 의해 면역반응에 관여하는데, 첫째는 이식 공여자의 수지상 세포가 이식항원을 전달하여 수여자의 T 림프구를 활성화하는 과정이다. 이 과정은 이식장기에서 수지상 세포를 제거함으로써 극복될 수 있다. 둘째는 숙주의 수지상 세포에 의해 전달된 이식장기 항원에 의해 수여자의 T 림프구가 활성화되는 과정이다. 간이식거부반응에서도 수지상 세포가 이종 단백질 복합체를 T 림프구에 전달함으로써 T 림프구 활성화에 필요한 신호가 전달되면 거부반응이 시작된다고 한다.⁹ 신이식에서 수지상 세포는 이식신으로부터 신 수여자의 림프구성 조직으로 이동하기도 하며 수여자의 골수에서 기원한 수지상 세포가 동종이식거부반응의 초기

에 신 기질에 출현하는데 그 수는 거부반응의 정도와 비례하는 경향이 있다고 한다.^{9,10} 본 연구에서는 중등도의 거부반응을 보이는 예에서 다수의 S100⁺DCs를 관찰하였으나 경도의 거부반응에서는 관찰되는 수치상 세포의 수가 적어 간이식에서도 거부반응의 정도와 S100⁺DCs의 출현이 비례할 것으로 추정되나 좀 더 많은 증례를 조사하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 간세포암에서도 S100⁺DCs가 관찰되었는데 이에 대한 보고는 참조할 수 없었다. 그러나 폐암과 대장암에서는 수치상 세포의 출현을 보고하였으며^{18,19} 폐암의 경우, 분화가 좋은 편평상피암종에서는 수치상 세포가 종양내에서 빈번히 관찰되었고, 분화가 나쁜 편평상피암종과 소세포암종에서는 거의 관찰되지 않았다고 하였으며 종양내에 수치상 세포가 많을수록 예후가 좋았음을 보고하였다.¹⁸

결 론

정상 간에서는 관찰되지 않는 S100⁺DCs가 다양한 여러 염증성 간질환에서 관찰된 것은 S100⁺DCs가 염증성 간질환의 발생에 적극적으로 관여함을 시사하였다. 특히 원발성 담즙성 간경변증에서 담관 상피세포 사이와 담관 주변 문맥에서 S100⁺DCs가 관찰되고 만성 활동성 간염 및 급성거부반응에서 문맥내 여포, 조각 괴사, 초점성 괴사 부위의 만성 활동성 단핵구 침윤소등에서 관찰되는 것으로 보아 S100⁺DCs는 간세포나 담관 상피세포에 발현된 항원에 대한 면역세포의 작용을 매개하는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Demetris AJ, Sever C, Kakizoe S, Oguma S, Starzl TE, Jaffe R. S100 protein positive dendritic cells in primary biliary cirrhosis and other chronic inflammatory liver diseases. relevance to pathogenesis? *Am J Pathol* 1989; 134: 741-7.
- Van den Oord JJ, Vos RD, Facchetti F, Delabie J, Wolf-Peters CD, Desmet VJ. Distribution of non-lymphoid, inflammatory cells in chronic HBV infection. *J Pathol* 1990; 160: 223-30.
- Zimmer DB, Van Eldik LJ. Tissue distribution of rat S100 α and S100 β and S100-binding proteins. *Am J Physiol* 1987; 252 (Cell Physiol. 21): C285-9.
- Wright-Browne V, McClain KL, Talpaz M, Ordonez N, Estrov Z. Physiology and pathophysiology of dendritic cells. *Hum Pathol* 1997; 28: 563-79.
- Haimoto H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100- α and S100- β proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest* 1987; 57: 489-98.
- Steinman RM. Dendritic cells. *Transplantation* 1981; 31: 151-5.
- Wood GS, Turman RR, Shiurba RA, Eng L, Warnke RA. Human dendritic cells and macrophages; In situ immunophenotypic definition of subsets that exhibit specific morphologic and microenvironmental characteristics. *Am J Pathol* 1985; 119: 73-82.
- Bardadin KA, Desmet VJ. Interdigitating and dendritic reticulum cells in chronic active hepatitis. *Histopathology* 1984; 8: 657-67.
- Roake JA, Austyn JM. The role of dendritic cells and T cell activation in allograft rejection. *Experimental Nephrology* 1993; 1: 90-101.
- 김태숙, 박수길, 박정식, 유은실, 이인철, 김은자. 이식거부로 진단된 신생검에서의 dendritic cell의 분포. *대한병리학회지* 1996; 30(부록): 114.
- Scoazec JY, Racine L, Couveard A, et al. Parenchymal innervation of normal and cirrhotic human liver: A light and electron microscopic study using monoclonal antibodies against the neural cell-adhesion molecule. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 899-908.
- Tomita M, Yamamoto K, Kobashi H, Ohmoto M, Tsuji K. Immunohistochemical phenotyping of liver macrophages in normal and diseased human liver. *Hepatology* 1994; 20: 317-25.
- Mosnier JF, Pham BN, Walker F, et al. Relationship between composition of lymphoid cell infiltrates in the liver and replication status in chronic hepatitis B; An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 625-33.
- Mosnier JF, Degott C, Marcellin P, Henin D, Erlinger S, Benhamou JP. The intraportal lymphoid nodule and its environment in chronic active hepatitis C: An immunohistochemical study. *Hepatology* 1993; 17: 366-71.
- Freni MA, Artuso D, Gerken G, et al. Focal lymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: Occurrence, immunohistochemical characterization, and relation to markers of autoimmunity. *Hepatology* 1995; 22: 389-94.
- Danque POV, Bach N, Schaffner F, Gerber MA, Thung S. HLA-DR expression in bile duct damage in hepatitis C. *Mod Pathol* 1993; 6: 327-32.
- Kumon I. In situ characterization of mononuclear cell phenotype in intrahepatic lymphoid follicles in patients with chronic viral hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27: 638-45.
- Zeid NA, Muller HK. S100 positive dendritic cells in human lung tumors associated with cell differentiation and enhanced survival. *Pathology*. 1993; 25: 338-43.
- Baae BF, Sonmez-Alpan E, Yousem SA. An immunophenotypic study of inflammatory populations in colon adenoma and carcinomas. *Mod Pathol* 1993; 6: 295-301.