

肝 卵圓細胞 增殖에 關한 實驗的 研究*

—특히 膽管纖維症, 膽管異型增殖 및 膽管細胞癌 間的 相關—

An Experimental Study on the Proliferation of Hepatic Ovalocytes

—Relationship Among Cholangiofibrosis, Cholangiodysplasia and Cholangiocarcinoma—

서울대학교 醫科大學 病理學教室

宋啓用 · 金勇一 · 李濟九

I. 緒 論

1932년 Yoshida가 最初로 azo-dye를 투여하여 實驗的 肝癌을 誘起시키는데 成功한 이래 Sasaki와 Yoshida(1935년)¹⁾, Orr(1940년)¹⁾, Opie(1944년)²⁾, 그리고 그의 여러 학자들에 의하여 4-dimethylaminoazobenzene(4-DAB)으로 誘起된 原發性 肝癌의 組織像이 자세히 記述되기에 이르렀다³⁻¹¹⁾. 그러나 現在에 이르기까지도 azo-dye를 包含한 多數의 發癌性化學物質에 의한 發癌 機轉에 관해서는 아직 統一된 知見을 갖지 못하고 있는 實情이다.¹²⁻²²⁾

한편 강력한 發癌物質인 4-DAB 투여후 惹起되는 未分化膽管細胞²³⁾ 또는 小膽管細胞¹⁵⁾라고도 불리우는 所謂 卵圓細胞(oval cells)의 增殖에 대해서는 이미 잘 알려진 사실로서^{1-3, 7, 23-27)}, 再生型的 肝細胞보다 좀 더 작은 卵圓型細胞로서 濃染된 核을 가지고 있으며 그 細胞質은 비교적 적고 호염기성에 가까운 組織化學의 特性을 가진^{3, 9, 28)} 細胞이다. 특히 卵圓細胞의 增殖은 4-DAB 투여후 최초로 發見되는 組織學的 變化로서³⁾ 이들 細胞의 增殖은 門脈腔에서부터 시작되어 肝葉間索을 따라 파급된 후 점차 全肝小葉性으로 확대하는 現象을 보이고 있다.

그러나 發癌物質 투여 후에 惹起되는 肝卵圓細胞의 起原에 관하여도 小膽管細胞(ductal cell) 起原說²³⁻²⁶⁾ 이외에 肝細胞의 非分化說(dedifferentiation)^{12, 24, 29)}이

擡頭되고 있으나 최근 組織化學의^{14, 21, 27)} 및 전자현미경적연구^{12, 13, 15, 23-26)}에 의해서 前者가 더욱 각광을 받고 있으며, Grisham과 Porta¹⁵⁾의 전자현미경과 自己放射法標識研究으로써 所謂 卵圓細胞가 既存 膽管細胞의 有絲分裂에 의하여 增殖하고 肝細胞 역시 既存 肝細胞에서 起原한다는 사실이 證明되고 있다. 그러나 膽管細胞癌 誘發과 關連하여 이들 卵圓細胞 增殖의 意義 또는 趨移에 관해서는 아직도 分明치 않다.

뿐만아니라 p-DAB 투여후 흔히 관찰되는 膽管纖維症(cholangiofibrosis)의 正確한 起原과 중요성에 관해서도 問題點이 잔재하고 있다. 膽管纖維症의 組織學的 所見으로서 Opie²⁾는 ① 增殖된 膽管의 확장과 粘液物質의 含有 ② 膽管內와 膽管주위의 間質組織 사이에 炎症病變과 과립성백혈구의 浸潤 ③ 過量的 纖維組織同伴을 그 特徵으로 들고 있으나 그의 정도의 차이를 가진 卵圓細胞의 增殖을 흔히 隨伴하고 있다. 또 膽管纖維症에 해당되는 組織學的 所見을 Orr^{1, 2)}는 肝內膽管細胞癌腫이라 稱한데 反하여 Edward와 White⁹⁾는 膽管纖維症을 腫瘍性病變으로 간주하지도 않았을 뿐만아니라 纖維化가 漸次 進行됨에 따라 膽管은 위축 또는 消失한다고 주장하였다. 그의 報告者들도 p-DAB로 유도시킨 膽管纖維症에 대해서 관찰 報告하고는 있으나^{1-3, 9, 11)} 精確한 正體와 趨移가 究明되고 있지 못하며 또한 肝內 膽管細胞癌腫과의 關係도 명확히 設定되어 있지 못한 現況이다.

이에 著者들은 강력한 發癌物質인 p-DAB를 實驗動物에 長期間 투여함으로써 惹起되는 卵圓細胞의 增殖을 관찰함과 아울러 광범위한 組織像을 포함하고 있는 膽

* 本 論文의 要旨는 1974년도 제26차 大韓病理學會 學術大會에서 發表되었음.

管纖維症을 초기변화인 狹意의 膽管纖維症과 후기의 膽管配列細胞異型化를 隨伴하나 非浸潤性인 膽管異型增殖의 2단계로 나누어 膽管纖維症, 膽管異型增殖과 膽管細胞癌의 病理組織學的 所見과 이들 상호간의 相關關係를 究明코져 本實驗을 실시하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

本實驗에 사용된 動物은 최초체중 80~120gm.의 건강한 雄性白鼠로서 一週日 동안 一定飼料로 實驗條件을 調整한 후 격리 사육하였다.

2. 肝 毒

美國 Fisher 회사에서 공급된 p-dimethylaminoazo-benzene의 olive oil 포화용액을 만들어 基本配合飼料에 0.06% 比로 섞어서 經口的으로 투여하였다.

3. 實驗群

A) 短期群: p-DAB 투여 후 24-72시간 經過後 도살하여 관찰하였다. (8例)

B) 長期群: p-DAB 를 매일 경구적으로 투여하면서 10個月에 걸쳐서 매달 도살하여 經時的으로 觀察하였다 (50例).

4. 組織標本의 製作

屠殺直後 5片的 肝組織을 各肝葉에서 每어 10%中性 포르말린용액과 80% 알코올용액에 각각 固定한후 파라핀 包埋하였으며, 4-5 μ 두께의 連續切片을 만든 후 H-E 염색, reticulum 염색, Masson trichrome 염색을 시행하여 檢鏡하였다.

5. 組織學的 區分

A) 膽管纖維症(cholangiofibrosis): 풍부한 纖維組織의 增殖과 小膽管의 增殖이 主病變이며 약간의 炎症病變과 卵圓細胞 增殖을 同伴하고 있는 組織像

B) 膽管異型增殖(cholangiodysplasia): 膽管纖維症의 정도가 좀더 심대한 背景에 增殖된 膽管配列細胞의 異型化를 隨伴하고 있으나 주위 조직으로의 浸潤이 보이지 않는 組織像.

6. 卵圓細胞의 增殖程度

士: 卵圓細胞의 산재성 출현

十: 門脈腔을 채우는 정도의 增殖

卍: 1~2층의 卵圓細胞性 索帶를 보이는 輕한 增殖

卍: 2층이상의 卵圓細胞性 索帶를 보이는 中等度增殖
卍: 再生肝結節形成을 동반하는 심한 증식

III. 實驗成績

1. 組織學的 分類

實驗動物에 p-DAB 투여 후 發生되었던 여러가지 중요한 組織學的 所見을 요약하면 第1表와 같다. 즉 실험 동물 50例中 膽管纖維症의 出現率은 52%(26例)이었고 膽管異型增殖 22%(11例), 膽管細胞癌 36%(18例)이었다. 그의 肝細胞癌 22%(11例), 囊性膽管病變(cystic lesion) 40%(20例), 膽腺症(adenosis) 18%(9例)로 각각 나타났다.

Table I. Histological Summary

Type of Lesion	Number	Percent
Cholangiofibrosis	26	52%
Cholangiodysplasia	11	22%
Cholangiocarcinoma	18	36%
Hepatocellular carcinoma	11	22%
Mixed carcinoma	1	2%
Cystic lesion	20	40%
Adenosis	9	18%

Total No. of Rats: 50

2. 時間經過에 따른 卵圓細胞 增殖度

卵圓細胞의 增殖程度를 月別로 나누어 비교 觀察하기 위해 同細胞의 增殖程度를 士, 十, 卍, 卍로 나누어 觀察한 후 그 各各을 0, 1, 2, 3, 4點씩 해당 동물수에 곱한후 그 총계를 다시 그달의 총 동물수로 나누어 산술평균치를 계산하였다. 그 결과 卵圓細胞의 다소간의 增殖은 거의 모든 實驗例에서 나타났으며 그중 十 이상은 74%(37例)에서 觀察되었다.

卵圓細胞의 增殖은 약 72시간 후부터 散發的으로 보이기 시작하였고 점차 증가추세를 보이다가 투여 후 3~4개월이 지나서 절정에 도달했을 때 肝組織은 肉眼的으로 結節狀을 보여 肝硬變症에 類似하였으나 正精한 纖維性索帶形成은 없었고 增殖된 卵圓細胞들에 의하여 分離된 二次的인 肝小結節性變化이었다. (Fig. 1) p-DAB 투여기간이 연장됨에 따라 이들 卵圓細胞의 增

Table I. Scoring of Ovalocytic Proliferation by Time Interval

Month	- or ±	+	++	+++		Total	No. of Rats	Average
1	0	1	—	3	—	4	3	1.3
2	0	—	2	—	4	6	5	1.2
3	0	1	6	3	—	10	5	2
4	0	—	2	9	—	11	4	2.25
5	0	5	2	9	4	20	12	1.67
6	0	3	10	—	—	13	10	1.3
7	0	3	—	3	—	6	5	1.2
8	0	—	—	3	—	3	4	1.5
9	0	—	—	—	—	3	1	0
10	0	—	—	3	—	3	1	3

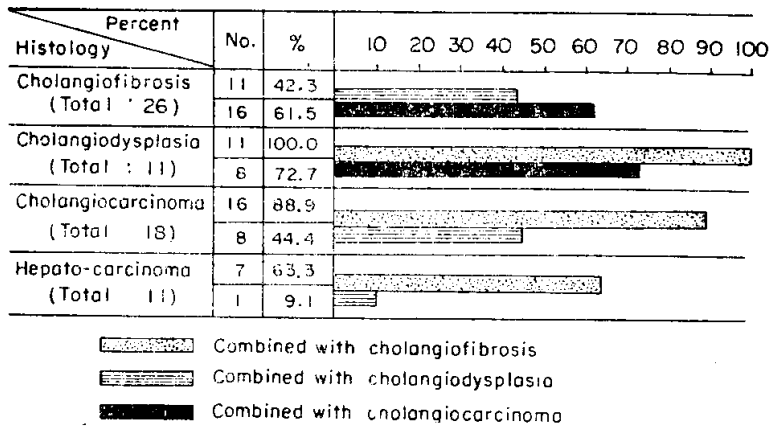


Fig. 1. Distribution of Cholangiofibrosis, Cholangiodysplasia, Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma.

殖程度는 점차 감소하는 경향을 보였다.

3. 膽管纖維症, 膽管異型增殖과 膽管細胞癌의 相互分布狀態

全實驗動物 50例中 第3個月후부터 (p-DAB 투여후 73日經過) 膽管細胞癌腫이 發生했으므로 그 이후 도살된 동물 42例를 대상으로 이들 상호간의 분포상태를 비교하였던 바 Fig. 1과 같다.

膽管纖維症 26例中 膽管異型增殖은 42.3%(11例), 膽管細胞癌은 61.5%(16例)에서 各各 合併되고 있었으며 이들중 42.3%에서 膽管異型增殖과 膽管細胞癌腫이 同時에 관찰되었다. 膽管異型增殖이 出現한 11例중 全例에서 膽管纖維症을 볼 수 있었고 72.7%(8例)에서는 膽管細胞癌이 隨伴되어 있었으며 膽管細胞癌도 同時에 觀

찰되었다. 또 膽管細胞癌腫이 發生된 18例中 88.9%(16例)에서는 膽管纖維症이, 44.4%(8例)에서는 膽管纖維症과 膽管異型增殖이 同時에 觀察되었다. 즉 p-DAB로 유도되는 發癌機轉은 多段階性이며 동시에 多原性임을 強力히 示唆하고 있다.

4. 膽管纖維症, 膽管異型增殖과 膽管細胞癌의 相互關係

Fig. 1의 分布를 기초로하여 膽管纖維症과 膽管異型增殖, 膽管纖維症과 膽管細胞癌 그리고 膽管異型增殖과 膽管細胞癌相互間的 關聯性에 대한 有意性을 檢討하기 위하여 X²-test를 실시한 결과 Table III a, III b 그리고 III c와 같으며 이들 각각은 相互間에 강한 有意性을 나

Table III. Relationship Among Cholangiofibrosis, Cholangiodysplasia and Cholangiocarcinoma.
a) Cholangiofibrosis and Cholangiodysplasia.

		Cholangiofibrosis		Total
		+	-	
Cholangiodysplasia	+	11	0	11
	-	15	16	31
Total		26	16	42

$X^2=7.1 \dots > 6.63$ $P < 0.01$ (Significant)

b) Cholangiofibrosis and Cholangiocarcinoma.

		Cholangiofibrosis		Total
		+	-	
Cholangiocarcinoma	+	16	2	18
	-	10	14	24
Total		26	16	42

$X^2=7.8 \dots > 6.63$ $P < 0.01$ (Significant)

c) Cholangiodysplasia and Cholangiocarcinoma.

		Cholangio-dysplasia		Total
		+	-	
Cholangiocarcinoma	+	8	10	18
	-	3	21	24
Total		11	31	42

$X^2=4.0 \dots > 3.84$ $P < 0.05$ (Significant)

타내었다. 이 결과는 담관纖維症에서 有意한 數는 담관異型增殖을 거쳐 담管細胞癌으로 移行될 可能性을 뒷받침하는 統計的 증거이기도 하다.

5. 담管纖維症, 담管異型增殖과 肝細胞癌의 相互關係

第1圖의 分布에서 肝細胞癌 11例中 63.3% (7例)에서 담管纖維症을 同伴하였으며 담管異型增殖은 1例에서

Table IV. Relationship Among Cholangiofibrosis, Cholangiodysplasia and Hepatocellular Carcinoma.
a) Cholangiofibrosis and Hepatocellular Carcinoma.

		Cholangiofibrosis		Total
		+	-	
Hepatocellular carcinoma	+	7	4	11
	-	19	12	31
Total		26	16	42

$X^2=0.05 \dots < 3.84$ $P > 0.05$ (Non-significant)

b) Cholangiodysplasia and Hepatocellular Carcinoma

		Cholangio-dysplasia		Total
		+	-	
Hepatocellular carcinoma	+	1	10	11
	-	10	21	31
Total		11	31	42

$X^2=1.2 \dots < 3.84$ $P > 0.05$ (Non-significant)

관찰되었으나 이들 相互間의 有意性 檢證을 위한 그 각각의 X^2 -test 值 (Table IV a, IV b)는 有意성을 나타내지 않았다 ($P > 0.05$). 즉 담管纖維症과 담管異型增殖에서 肝細胞癌으로 移行될 可能性이 稀薄함을 시사하는 통계적 根據이다.

IV. 總 括

1) 卵圓細胞 增殖

p-DAB 투여에 의해 정도의 差異를 가지나 거의 全動物에서 卵圓細胞의 增殖을 일으킬 수 있었으며 實驗期間의 연장과 비례하여 그 所見은 더욱 分明해지고 肝小葉의 邊葉部에서 全葉性으로 進行하였으며 二次的인 肝小結節性變化도 보였다. 그러나 담管纖維症과 담管細胞癌의 出現과 더불어 卵圓細胞의 增殖은 점차 弱화되었다.

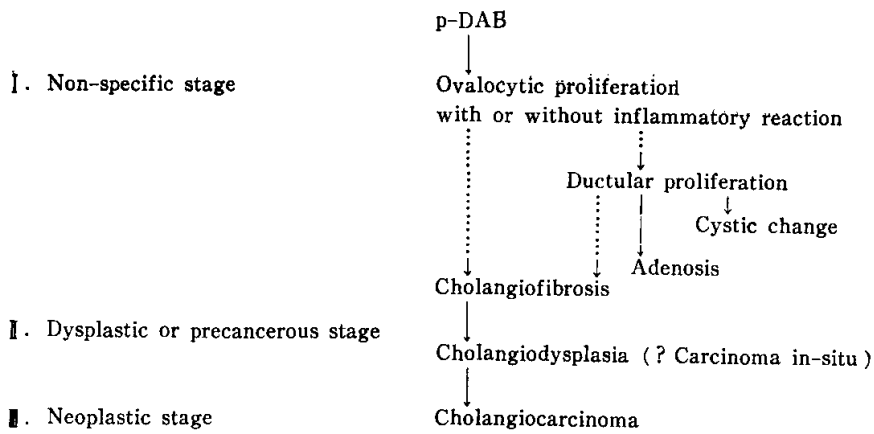


Fig. 1. Proposal for Cholangiocarcinogenesis Induced by p-DAB

2) 膽管增殖性變化

p-DAB의 계속적인 투여에 의하여 多原性으로 膽管纖維症, 膽管異型增殖과 膽管細胞癌이 發生되었으며 小膽管的增殖性變化는 膽腺症 또는 囊性膽管病變으로 나타나기도 하였다. 膽管纖維症에서 膽管異型增殖으로 이행되는 조직상은 부분적으로 보였으나(Fig. 5.) 囊性膽管病變에서나 膽腺症에서 惡性癌腫으로 移行되는 組織學的 根據는 發見되지 않았다.

3) 膽管異型增殖의 設定

實驗後半期에 관찰되는 多數의 膽管纖維症은 膽管配列細胞의 異型度 즉 核/細胞質의 增加, 核의 濃染과 不規則하게 두꺼워진 核膜 및 分裂像의 增加 등이 隨伴되었고 이 組織像을 著者들은 膽管異型增殖이라 假稱하였던바 一部例에서는 子宮을 포함한 他臟器에서 관찰되는 carcinoma in-situ 病變으로 간주되었다.

4) 膽管增殖性變化間의 相關

發生된 膽管纖維症과 膽管異型增殖 그리고 膽管細胞癌間의 X^2 -test 결과 이들 상호간에 強한 有意性을 나타내었고 이 사실은 膽管細胞癌의 發癌機轉은 多段階性이며 동시에 多原性임을 示唆하고 있다. 또 膽管纖維症 膽管異型增殖과 肝細胞癌間에는 그 有意性이 稀薄하였다.

以上の 實驗成績을 綜合하여 p-DAB로 유도되는 膽管細胞癌의 發癌機轉을 Fig. 1와 같이 多段階說로 圖示할 수 있었다.

V. 考 按

p-DAB를 투여함으로써 惹起되는 초기의 卵圓細胞의 增殖은 炎性反應을 흔히 同伴하며^{1-4, 23, 30)} 이러한 현상

은 化學的 發癌物質 즉 aflatoxin, 3'-Me-DAB, ethionine, 2-acetylaminofluoren 그리고 o-aminoazotoluene²⁷⁾ 등을 투여할 때 주로 發見되는 所見이지만 그의 膽管的 폐쇄, 바이러스性 肝炎 等에서도 發見되므로 외부적인 자극으로 인한 肝損傷에 대한 非特異性反應이라고 쉽게 간주할 수도 있겠다.^{12, 23, 26)} 그러나 단순한 의미의 非特異性反應이라고 일축해버리기도 어려운 이유로서 肝細胞의 심한 壞死와 肝細胞再生을 일으키는 CCl_4 투여후에는 p-DAB와 같은 卵圓細胞의 심한 增殖은 유기되지 않는다는 사실을 들 수 있다. 즉 肝卵圓細胞의 增殖段階는 장차 腫瘍性轉化를 초래할 수 있는 첫 출발선으로서의 의미를 포함하는 非特異性病變인 것 같다.^{1, 3, 7, 28)}

이러한 卵圓細胞의 增殖은 本實驗群에서도 관찰된 뚜렷한 所見이나 一但 增殖된 卵圓細胞의 重要性과 그 運命에 관하여는 많은 異論이 鼎立되어 있음에도 不拘하고 대개는 이 經過를 거쳐서 膽管纖維症으로 進行되리라 추측되고 있다.^{1-5, 7, 14, 23, 28)} 즉 p-DAB를 계속 투여하면 대부분은 초기의 非特異性인 卵圓細胞의 增殖段階를 지나서 發癌物質의 直接的인 영향과 증식된 卵圓細胞에 의한 주위 肝組織의 退行性變化와 再生, 그리고 2차적인 炎性病變으로 인하여 纖維細胞의 증식과 膠原침착이 誘起되며 증식된 卵圓細胞나 小膽管들을 둘러싸게 되어 膽管纖維症의 단계로 이행되게 된다고 추정된다. 그러므로 膽管纖維症例에서 풍부한 膠原침착 이외에 卵圓細胞增殖이나 炎性病變을 보며 또 增殖된 小膽管管內에 分泌物이 함유되고 있는것도 自明하다.

그러나 一部 增殖된 卵圓細胞는 管狀配列 및 內腔形成을 보이며²⁵⁾ 그 결과 小膽管增殖의 形態로 나타나 膽腺症으로 이행되거나 또는 增殖된 小膽管이 囊性膽管變

化를 나타내어 囊腺腫(cystadenoma)이라고 稱한 경우도 있으나²⁾ 配列細胞의 異型化를 포함한 惡性癌腫으로 移行되는 組織學的 根據는 發見되지 않았다.

Firminger와 Mulay¹⁴⁾는 膽管纖維症과 膽管細胞癌에 PAS 염색과 mucicarmine 염색을 시행했던 바 정상 백서의 膽管配列細胞에서는 陰性이나 膽管纖維症과 膽管細胞癌에서는 모두 陽性으로 나타나므로 이 두 病變의 관련성을 강하게 암시한다고 주장한 바 있으며 Price⁷⁾ 등은 3'-Me-DAB를 投與時에는 膽管纖維症부위에서 膽管細胞癌으로 移行되나 發癌物質의 투여를 중단하면 다시 회복되는 것을 발견하고 膽管纖維症이 發癌 樞轉에서 중요한 단계임을 말하고 더 나아가서는 3'-Me-DAB로 誘起된 惡性腫瘍은 組織學的 類型—膽管細胞癌과 肝細胞癌을 不問하고 膽管纖維症에서 起原하며 또 膽管纖維症은 새로 增殖된 膽管細胞에서 起原한다고 주장하였으나 Grisham과 Porta¹⁵⁾는 膽管細胞와 肝細胞間의 相互移行이 없음을 證明하여 膽管細胞의 起原은 既存 膽管細胞이며 肝細胞도 既存肝細胞의 分裂로 再生된다는 事實을 밝혔다. 또 本實驗例의 52%(26例)에서 膽管纖維症이 유발되었고 이들중 61.5%에서는 膽管細胞癌을 同伴하고 있었으며 이들 相互間의 X^2 -test 결과 강한 有意性($P < 0.01$)을 보여주었음에 反하여 肝細胞癌에 대한 相關성은 分明치 않았다. 이러한 사실들로 미루어 卵圓細胞의 增殖후에 나타나는 膽管纖維症에서 惡性癌腫으로 有意한 數가 轉化되며 특히 膽管細胞癌으로 進行됨을 충분히 示唆하고 있다.

著者들은 膽管細胞癌 18例中 44.4%에서는 膽管纖維症과 膽管異型增殖를 同時에 隨伴하고 있음을 주시하였으며 이들 각각을 X^2 -test 해 본 결과 相互間에 강한 有意성을 나타내었으나 肝細胞癌과는 명확한 關係를 나타내지 못하였다. 이 사실은 人體 膽管細胞癌의 一部에서와 같이²²⁾ 實驗的 膽管細胞癌의 發癌機轉이 多原性인 同時에 多段階性임을 잘 反映하고 있어서 비록 發癌要因에 따라 組織像의 差異를 보이나 적어도 p-DAB에 의한 경우 膽管纖維症에서 膽管細胞癌으로 轉化時 膽管異型增殖의 段階를 경과하리라 추정된다. 즉 계속 p-DAB를 투여함에 따라 增殖된 膽管配列細胞의 異型化가 同伴되고 주위 纖維細胞의 增殖과 膠原침착이 더욱 심대되면서 주변에 심한 卵圓細胞의 增殖을 보이며 그 부위에서부터 浸潤性으로 移行됨을 강력히 示唆해준다. 또 一部에서는 膽管配列細胞의 심한 異型變化를 동반하되 그 病巢가 微小성이거나 非浸潤性인 所見을 보임으로서 (Fig. 3, 4) carcinoma in-situ를 思料케 하는 組織學的 特性을 나타내기도 하였다. 또 膽管異型增殖를

일으킨 부위에서 惡性浸潤性癌腫으로 進行되므로 약간의 數的 감소도 나타내었으나 ($P < 0.05$) 이러한 현상은 肝細胞癌이 發生 증가됨에 따라 前癌狀態로서의 增殖性 肝結節數가 減少되고 있다는 觀察²⁰⁾과 서로 互補되는 所見으로서 同病變을 前癌性 또는 早期癌性變化라고 假定할 때 狹意의 膽管纖維症으로부터 후기변화인 膽管異型增殖를 分離 命名하는 것이 타당하다. 換言하면 膽管纖維症에서 膽管細胞癌의 段階로 移行되기 直前에 膽管異型增殖의 段階를 經過하며 이 段階가 膽管細胞癌의 前癌性病變일 것이라고 思料되었다.

IV. 結 論

強力한 發癌物質인 p-dimethylaminoazobenzene(p-DAB)을 實驗動物에 투여함으로써 惹起되는 小膽管細胞인 所謂 卵圓細胞의 增殖과 膽管纖維症, 膽管細胞癌 그리고 肝細胞癌 發生과 그들의 病理組織學的 所見에 대해서는 이미 알려진 바 있으나 卵圓細胞와 膽管纖維症의 重要성과 그 趨移에 關하여는 精確히 究明되고 있지 못하다.

著者들은 膽管纖維增殖와 膽管細胞癌과의 相關關係를 分明히 하고 더 나아가서 膽管纖維症의 前癌性病變으로서의 역할을 確認하기 위하여 白鼠에게 p-DAB를 經口 投與한 후 10개월에 걸쳐서 經時的으로 增殖性 膽管系變化를 病理組織學的으로 比較 관찰하여 그 結果를 종합 檢討하였다.

p-DAB로 誘起되는 膽管細胞癌의 發癌機轉은 장차 惡性癌腫을 유기시킬 潜在能을 가지는 非特異性修復變化期의 卵圓細胞의 增殖過程에 이어 계속 투여함에 따라 膽管纖維症으로 移行되고 配列細胞의 異型化를 수반하는 膽管異型增殖의 段階를 거쳐서 膽管細胞癌으로 이행되는 多段階性 腫瘍發生을 強力히 示唆하고 있다.

특히 膽管纖維症의 후기변화는 膽管細胞癌의 前癌狀態임을 암시하므로 광범위한 조직학적 형태를 포함하고 있으면서도 단순한 意味의 膽管纖維症이라고 指稱하기 보다는 膽管異型增殖로 分離시켜 膽管細胞癌의 前癌段階임을 명백히 하는 것이 타당하다고 思料되었다.

ABSTRACT

An Experimental Study on the Proliferation of Hepatic Ovalocytes

—Relationship Among Cholangiofibrosis, Cholangiodysplasia and Cholangiocarcinoma—

Kye Yong Song, M.D., Yong Il Kim, M.D.
and Chae Koo Lee, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University*

Ductular cell proliferation induced by various chemical carcinogens and its sequences in the experimental animals are well known, but the significance and fate in relation with cholangiocarcinogenesis through the phase of cholangiofibrosis remain yet inconclusive. The objective of this paper is to clarify the relationship between cholangiofibrosis and cholangiocarcinoma and the causal role of the former in the cholangiocarcinogenesis.

Fifty rats were perorally administered with 0.06 % p-DAB contained regular diet daily by 10 months, and various histologic alterations of intrahepatic biliary system were investigated by light microscopic methods.

As a non-specific stage, there were wide range of ovalocytic proliferation during administration of p-DAB as a possible role of setting the stage to the carcinoma. With the progression of cholangiofibrosis, was a stage characterized by spotty but noninfiltrative proliferation of those cells with atypical epithelial linings prior to final development of cholangiocarcinoma, equivalent to the stage of dysplasia or precancerous phase; so the term cholangiodysplasia is proposed to indicate dual phase of cholangiofibrosis as a precancerous step to the cholangiocarcinoma.

During the neoplastic phase were numerical regression of such cholangiodysplastic lesions in accordance to the multicentric development of carcinomatous transformation.

REFERENCES

1. Orr, J.W. : *The histology of the rat liver during the course of carcinogenesis by butter yellow (p-dimethylaminoazobenzene)*. *J. Path. Bact.* 50:393, 1940.
2. Opie, E.L. : *The pathogenesis of tumors of the liver produced by butter yellow*. *J. Exper. Med.* 80:231, 1944.
3. Farber, E. : *Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetyl amino fluorene and 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene*. *Cancer Res.* 16:142, 1956.
4. Orr, J.W. and Price, D.E. : *Observation on the hepatotoxic action of the carcinogen p-dimethylaminoazobenzene*. *J. Path. Bact.* 60:461, 1948.
5. Daoust, R., and Cantero, A. : *The numerical proportions of cell types in rat liver during carcinogenesis by 4-dimethylaminoazobenzene*. *Cancer Res.* 19:757, 1959.
6. Lafontaine, J.G. and Allard, C. : *A light and electron-microscope study of the morphological changes induced in rat liver cells by the azo dye 2-Me-DAB*. *J. Cell. Biol.* 22:143, 1964.
7. Price, J.M., Harman, J.W., Miller, E.C. and Miller, J.A. : *Progressive microscopic alterations in the livers of rats fed the hepatic carcinogens 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene and 4'-fluoro-4-dimethylaminoazobenzene*. *Cancer Res.* 12:192, 1952.
8. Edwards, J.E. and white, J. : *Pathologic changes with special reference to pigmentation and classification of hepatic tumors in rats fed p-dimethylaminoazobenzene (butter yellow)*. *J. Nat. Cancer Inst.* 2:157, 1941.
9. Mulay, A.S. and Firminger, H.I. : *Liver tumors induced in rats by p-dimethylaminoazobenzene-1-azo-1-naphthalene compared with tumors induced by p-dimethylaminoazobenzene*. *J. Nat. Cancer Inst.* 13:35, 1953.
10. Richardson, H.L. and Borsons-Nachtenbel, E. : *Study of liver tumor development and histologic changes in other organs in rats fed azo-dye 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene*. *Cancer Res.* 11:398, 1951.
11. Cortell, R. : *The production of tumors in the livers of rats fed 3'-methyl-p-dimethylaminoazobenzene*. *Cancer Res.* 7:158, 1947.
12. Ma, H.H., and Mebber, A.J. : *Fine structure of liver tumors induced in the rats by 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene*. *Cancer Res.* 26:935, 1966.
13. Grisham, J.W. : *Electron microscope study of carcinoma of the liver in ethionine fed rats*. *Gastroenterology* 38:792, 1960.
14. Firminger, H.I., and Mulay, A.S. : *Histochemical and morphological differentiation of induced tumors of the liver in rats*. *J. Nat. Cancer Inst.* 13:19, 1953.
15. Grisham, J.W., and Porta, E.A. : *Origin and fate of proliferated hepatic ductal cells in the rats;*

- electron-microscopic and autoradiographic studies. Exp. Molecul. Path. 3:242, 1964.*
16. Becker, F.F.: *Hepatoma-Nature's model tumor. Am. J. Path. 74:179, 1974.*
 17. Anthony, P.P., Vogel, C.L. and Baker, L.P.: *Liver cell dysplasia: A premalignant condition. J. Clin. Path. 26:217, 1973.*
 18. Daoust, R. and Molnar, F.: *Cellular populations and mitotic activity in rat liver parenchyma during azo dye carcinogenesis. Cancer Res. 24:1898, 1964.*
 19. Higginson, J.: *Primary carcinoma of the liver in Africa. Brit. J. Cancer 10:609, 1956.*
 20. 金鍾萬, 金勇一, 李濟九: 實驗的 增殖性 肝結節斗 肝巨大細胞現象과의 相關關係에 關한 研究. 大韓病理學會誌 7:103, 1973.
 21. Rosenholtz, M.: *Use of the histochemical demonstration of aminopeptidase to distinguish small bile ducts and hepatic parenchymal cells. Gastroenterology 38:794, 1960.*
 22. Svoboda, D.J.: *Fine structure of hepatomas induced in rats with p-dimethylaminoazobenzene. J. Nat. Cancer Inst. 33:315, 1964.*
 23. Schaffner, F. and Popper, H.: *Electron-microscopic studies of normal and proliferated bile ductules. Am. J. Path. 38:393, 1961.*
 24. Karasaki, S.: *The fine structure of proliferating cells in preneoplastic rat livers during azo-dye carcinogenesis. J. Cell. Biol. 40:322, 1969.*
 25. Carruthers, J.S. and Steiner, J.W.: *Studies on the fine structure of proliferated ductules. I. Changes of cytoarchitecture of biliary epithelial cells. Canad. Med. Assoc. J. 85:1223, 1961.*
 26. Steiner, J.W. and Carruthers, J.S.: *Experimental extrahepatic biliary obstruction. Some aspects of the fine structural changes of the bile ductules and preductules (ducts of Hering). Am. J. Path. 40:253, 1962.*
 27. Wachstein, M.: *Enzymatic histochemistry of the liver. Gastroenterology 37:525, 1959.*
 28. Inoaka, Y.: *Significance of the so-called oval cell proliferation during azo-dye hepatocarcinogenesis. Gann 58:355, 1967.*
 29. Gilman, J., Gilbert, C. and Spence, I.: *Some factors regulating structural integrity of the intrahepatic bile ducts with special reference to primary carcinoma of the liver and vitamin A. Cancer 7:1109, 1954.*
 30. Daoust, R.: *The mitotic activity in rat liver during p-DAB carcinogenesis. Cancer Res. 22:743, 1962.*
 31. Popper, H. Sternberg, S.S., Oser, B.L. and Oser, M.: *The carcinogenic effect of aramite in rats. A study of hepatic nodule. Cancer 13:1035, 1960.*
 32. 金勇一, 梁德鎬, 張起呂: 肝吸虫症斗 膽管細胞癌間的 相關. 서울의대잡지 15:247, 1974.

Legends for Figures

- Fig. 1.** Ovalocytic proliferation spurring through portal-to-portal direction. H-E, $\times 120$.
- Fig. 2.** Advanced cholangiofibrosis in which are small non-neoplastic ductal and ductular structures embedded. H-E, $\times 120$.
- Fig. 3.** A small developing focus of cholangiodysplasia (surrounded by arrows) within proliferating ovalocytic septum. H-E, $\times 120$.
- Fig. 4.** High power view of Fig. 3 illustrating fully developed preinvasive carcinomatous growth within cholangiofibrotic background. H-E, $\times 540$.
- Fig. 5.** A transitional area of cholangiodysplasia (arrow) from cholangiofibrosis with scattered islands of hepatic megalocytes (M). H-E, $\times 120$.
- Fig. 6.** A well differentiated invasive cholangiocellular carcinoma with mucin producing tendency. H-E, $\times 120$.

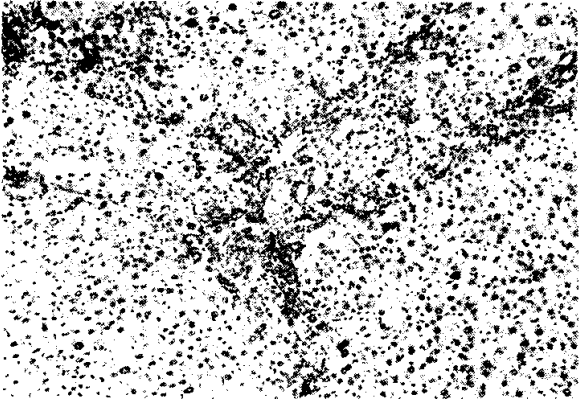


Fig. 1.

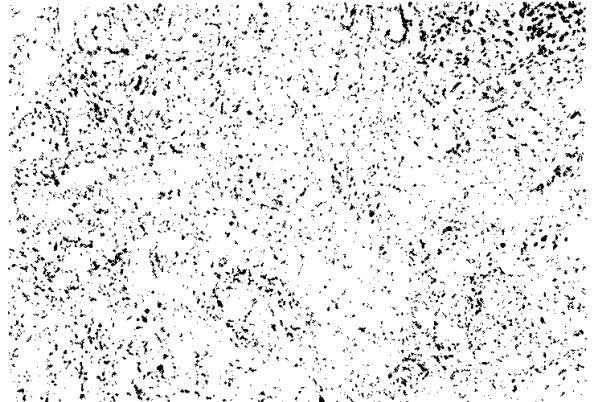


Fig. 2.

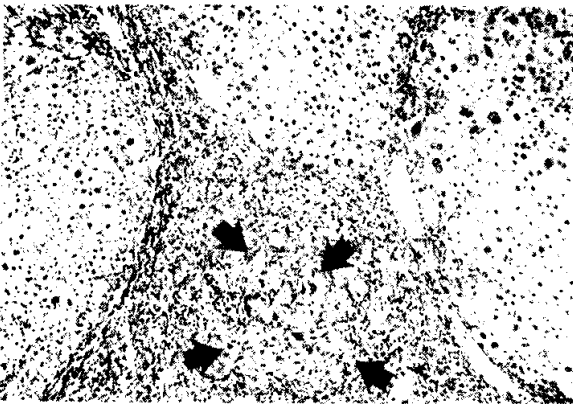


Fig. 3.

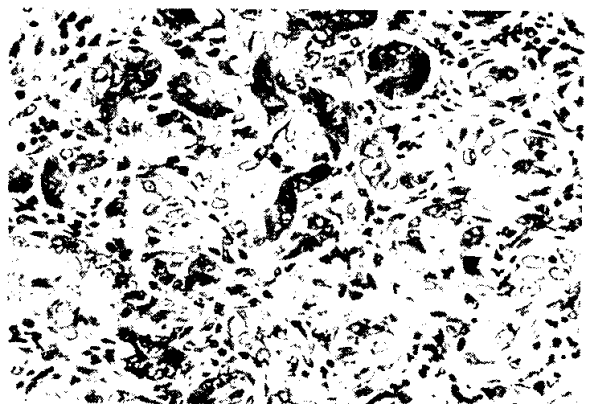


Fig. 4.

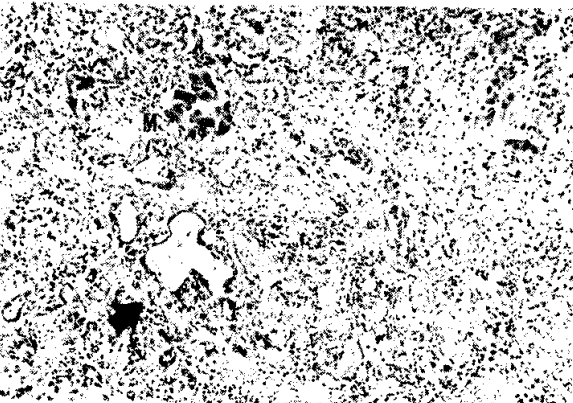


Fig. 5.

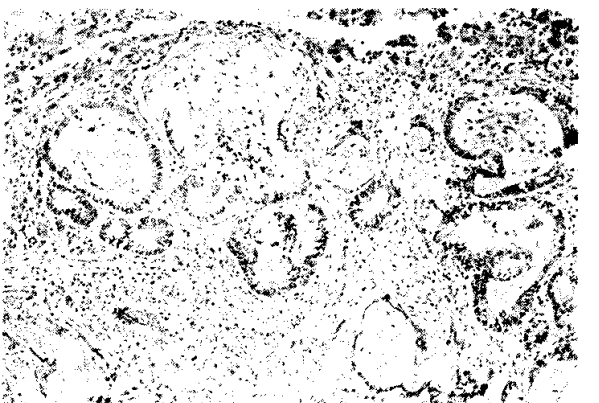


Fig. 6.