

韓國에 있어서 肝吸虫症과 原發性 肝癌과의 相關關係*

—서울 및 釜山地方住民 肝癌例에 對한 疫學的 및 病理學的 觀察—

Relationship Between Clonorchis Sinensis Infestation and Cholangiocarcinom of the Liver in Korea

서울大學校 醫科大學 病理學教室[†] 및 釜山福音病院外科[‡]

金 勇 一[†] · 梁 德 鎬[‡] · 張 起 岳[‡]

緒 論

Clonorchis sinensis의 人體 肝內 寄生에 隨伴하여 발생되는 여러가지 合併症은 그 感染 寄生虫數와 感染期間 등에 따라 상당한 形態學的 및 臨床的 差異點을 提示하고 있으나¹⁾, 韓國에서 비교적 頻繁히 관찰되고 臨床的 意義가 強調되는 疾患으로서는 ① 上行性 膽管炎 ② 肝內 結石症 ③ 肝硬變症 및 ④ 肝癌 等 4가지를 들 수 있겠다²⁾. 그 중에서도 肝癌과의 關聯性에 대해서는 비록 數三學者들^{3) 4) 5)}에 의하여 肝吸虫의 發癌性 役割에 관한 懷疑의인 見解가 擡頭되기는 하였으나 Katsuruda⁴⁾, Liang⁵⁾, Tuli⁶⁾, Hoeppli⁷⁾, Chin⁸⁾, Hou 등⁹⁾의 人體 肝吸虫症(Clonorchiasis sinensis)에 수반된 肝癌報告와 Hou에 의한 動物實驗¹⁰⁻¹²⁾에 의하여 既히 그 因果關係가 자세히 기재된 바 있다.

韓國에서는 肝吸虫症 및 肝癌의 罹患率이 매우 높고 따라서 이들 兩 疾患間의 關聯性이 오랜 기간을 두고 論議되어 왔다. 비록 韓¹³⁾, 鄭¹⁴⁾ 등에 의한 肝癌에 관한 臨床的 觀察과 朴¹⁵⁾의 剖檢例을 통한 研究에서도 이들의 因果關係가 상당히 깊다고 示唆되고 있으나 兩 疾患의 單純한 合併率만으로서서는 이들 間의 分명한 發癌關聯 如否의 可能性을 提示할 수 없음이 지적되었다¹⁾. 1968年 著者中 一人(金)¹⁾에 의해서 韓國에서는 처음으로 50歲되는 男子에서 形態學的으로 이 兩者의 移行型을 經時的으로 증명하므로써 肝吸虫症이 韓國人 肝癌發生

의 重要因子임을 客觀化하였고, 韓國에서도 상당수의 類似症例이 있으리라 推定한 바 있다.

그러나 實際로 韓國人 대부분의 原發性 肝癌은 肝細胞癌^{16) 17)}이며 肝吸虫症에 흔히 수반되는 類型과는 相異할 뿐더러, 또 兩者間의 關聯性을 암시하는 症例의 頻度도 서울지방에서는 豫想했던 것보다 높지 않은 듯하다¹⁸⁾. 이는 從來 많은 報告書에서 지적되어 왔던 바와는 달리 肝癌의 原因으로써 肝吸虫 以外的 要因 내지 因子가 더욱 重要한 位置를 점하고 있음을 示唆하고 있으나 이러한 現象이 肝吸虫症의 濃染地인 洛東江流域 住民에서도 同一한 樣相으로 나타나는지에 대해서는 考慮된 바 없다. 이에 著者들은 韓國에 있어서 病理學的 및 疫學的으로 肝吸虫症과 原發性 肝癌間의 相關關係와 그 有意性을 地域別로 분명히 하고 또 實態를 把握하기 위하여 本 研究를 試圖하였다.

材料 및 方法

1961年 1월부터 1972年 12월까지 12年동안 서울大學校 醫科大學 附屬病院과 肝吸虫症의 蔓延地方인 洛東江 下流에 所在한 綜合病院이며 肝-膽管系外科에 많은 關心을 가진 釜山福音病院에서 施行된 肝疾患 剖檢, 肝葉切除術 및 診斷的 肝生檢外科의 例 各 1,447例와 396例를 수집 病理 組織學的으로 再檢討하고 그중 原發性 肝癌으로 確認된 386例(서울醫大)와 109例(釜山福音病院)를 本研究의 檢索對象으로 하였다. 病理 組織學的으로 原發性 肝癌으로서의 診斷이 곤란하였거나 原發巢가 不明한 例는 본 檢索에서 제외되었다. 組織學的으로 原發性 肝癌으로 確認된 各例에 대해서는 病誌를 검토하였으며, 보

* 本 研究에 所要된 經費의 一部는 1973年度 文敎部 研究助成費 및 China Medical Board of New York Research Grant에 의하여 充當되었다.

관된 formalin 固定組織 또는 파라핀 블록을 薄切하여 2장 이상의 連續切片을 만든 다음 hematoxylin-eosin 染色하였고, 必要에 따라서는 Masson 靛 trichrome, Meyer 靛 mucicarmine, d-PAS, Wilder 靛 網狀纖維 染色法을 적용한 후 檢鏡하였다.

原發性 肝癌의 分類:

Higginson¹⁹⁾, Steiner²⁰⁾, Edmonson²⁰⁾, Gall²¹⁾ 등에 의하여 導入 改編된 分類中 癌腫만을 택하여 下記 3型으로 分類하였다.

1. 肝細胞癌(型)—Hepatocellular carcinoma
2. 膽管細胞癌(型)—Cholangiocellular carcinoma
3. 混合型—Mixed or cholangio-hepatocellular carcinoma

肝吸虫症의 根據:

서울 및 부산지방의 총 肝組織 檢索例中 病理組織學的으로 肝內 膽管系의 典型的인 腺腫性 過增殖症을 보이거나 膽管內腔에서 또는 大便에서 肝吸虫(Clonorchis sinensis)의 成虫 또는 虫卵이 檢出된 例를 陽性으로 하였으며, 비록 肝吸虫症이 組織學的으로 疑心되는 경우라 하더라도 그 組織像이 분명치 않은 경우와 皮膚反應 陽性例는 本 檢索에서 고려되지 않았다.

肝吸虫症性 病變의 惡性化에 對한 病理組織學的의 判斷基準

肝吸虫症性 膽管病變으로부터 原發性 肝癌으로 移行된 것으로 判定하는데 導入된 病理組織學的의 判斷基準으로서, 비록 病變이 進行된 症例에 있어서 그 移行過程이 形態學的으로 證明되지 않는 경우도 있겠지만 他要因의 介入을 防止하기 위하여 그 基準을 엄격히 規制하였고, 따라서 各 原發性 肝癌症例들中,

- 1) 肝內 膽管 특히 第2次 또는 3次級 分枝 膽管配列 細胞는 增殖性이고 腺腫性인 變化를 보이며,
- 2) 이들 增殖性 構造의 細胞學的 또는 組織學的 惡性化의 諸 段階(非浸潤性 및 浸潤性)가 證明되고,
- 3) 豐富한 腫瘍間質組織과 粘液分泌能의 亢進 등을 수반한 경우로 局限시켰다.

肝硬變症의 隨伴與否는 本 檢索에서 고려하지 않았으며 本 論文과 分離하여 보고하기로 한다²²⁾.

觀 察

1. 서울 및 釜山地方에서의 原發性肝癌 發生狀況

1961~1972年의 期間中 서울醫大 附屬病院(以下 서울 지방이라 稱함)에서 檢索된 剖檢 및 生檢例中 肝-膽管系疾患을 主訴로 하여 診斷的(外科的)肝生檢이 施行되거나 肝葉切除術 또는 剖檢된 症例는 1,447例 이었고

Table 1. Primary Carcinomas of the Liver in Seoul and Pusan Areas (1961—1972)

	Seoul	Pusan
Total No. of Liver Examined	1,447	396
Primary Ca. of Liver	386	109
Percentage	26.7%	27.5%

그중 原發性 肝癌은 386例(26.7%)이었다(第1表 참조).

한편 同 期間중 釜山福音病院(以下 釜山地方이라 稱함)에서 診斷 및 治療를 목적으로 外科的 生檢 또는 肝葉切除 例에서 病理學的 檢索이 施行된 總 症例數는 396例 이었고 그중 原發性 肝癌은 109例(27.5%)이었다. 따라서 이들 兩 地域間의 原發性 肝癌의 發生狀況은 肝組織檢索群을 대상으로 비교할 때 그 百分率은 거의 비슷하였으나, 統計學的 見地에서 本 差異(0.8%)의 意味를 해석하기는 곤란하였다.

2. 地域別 原發性 肝癌의 病理學的 分類에 따른 觀察頻度

서울地方에 있어서 總 386例의 原發性 肝癌中 肝細胞癌은 339例로서 全 肝癌例의 87.8%를 占하였고 膽管細胞癌은 8.6%이었으며, 따라서 混合型을 肝細胞癌에 포함시키던(91.4%) 안시키던 肝細胞癌:膽管細胞癌의 比는 約 10:1이었다.

이에 반하여 釜山地方에 있어서는 肝細胞癌이 84例(77.1%)로서 混合型 4例(3.6%)와 합치는 경우 全例의 約 20%를 占하는 膽管細胞癌과의 比는 約 4:1이었다.(第2表 참조). 즉 肝細胞癌:膽管細胞癌의 比가 地域別로 差異가 나고 있으며 서울地方에 비해서 부산지방에서 膽管細胞癌이 頻發하고 있음을 暗示하고 있다. 이 數值에 統計學的 意義를 부여하기 위해서 Chi-square test 를 적용하였던 바, 서울地方에 비해서 釜山地方에

Table 2. Histological Classification of Primay Carcinomas of the Liver (1961—1972)

Type	Seoul	Pusan	Total
Hepatocellular	339 87.8%	84 77.1%	423
Cholangiocellular	33 8.6%	21 19.3%	54
Mixed	14 3.6%	4 3.6%	18
Total	386 100.0%	109 100.0%	495

$X^2=9.795 \quad 0.005 < P [X^2] < 0.01$

Table 3. Prevalence Rate of Clonorchiasis in Primary Carcinomas of the Liver

	Primary Ca. Cases		Non-Primary Ca. Cases		Total	
C S-Combined	69	13.9%	120	8.9%	189	10.3%
C S-Uncombined	426	86.1%	1,228	91.1%	1,654	89.7%
Total	495	100.0%	1,348	100.0%	1,843	100.0%

Relative Risk=1.42

$X^2=9.16$

$P[X^2]<0.01$

서의 膽管細胞癌의 檢索頻度(prevalence)가 높다고 했을 때 틀릴 確率 즉 p-value는 $0.005 < P < 0.01$ 이었다.

3. 原發性 肝癌에 隨伴된 肝吸虫症의 頻度

原發性 肝癌과 肝吸虫症과의 關係를 보기 위하여 총 1,843例의 連續 肝組織檢索例에 대한 肝吸虫症의 合併여부를 조사하였던 바, 第3表와 같다. 즉 原發性肝癌 495例中 肝吸虫症의 合併率은 13.9%이었고 非腫瘍性 肝疾患 1,348例中 肝吸虫症의 合併率이 8.9%로서 原發性肝癌을 同伴한 患者에서 肝吸虫症性 病變이 證明되는 것은 매우 有意하였다($P[X^2]<0.01$). 또한 肝吸虫症을 가진 症例가, 肝吸虫症을 同伴하지 않은 例보다 原發性肝癌을 가진 比較危險度(relative risk)는 1.42이었다.

4. 原發性肝癌의 各型과 肝吸虫症과의 關係

原發性 肝癌의 組織學的 分類에 따른 肝吸虫症의 合併頻度を 조사하여 보면 第4表와 같다. 즉 總 413例의 肝細胞癌中 肝吸虫症을 수반한 例가 33例이었고, 膽管細胞癌에서는 오히려 54例中 21例로서 肝細胞癌에 比하여 훨씬 높은 비율로 나타나며 그 p-value는 0.001 미만이었다.

Table 4. Prevalence Rate of Clonorchiasis by Histological Type of Primary Carcinoma of the Liver

	C S-Combined	C S-Uncombined	Total
Hepatocellular	33	380	413
Cholangiocellular	21	33	54
Mixed	5	13	18
Total	59	413	485

$x^2=39.60$ $P[x^2]<0.001$

5. 各地方別 原發性 肝癌과 肝吸虫症과의 合併頻度

第4表의 內容을 서울 및 釜山지방별로 原發性 肝癌의 形態學的 分類에 따라 나누어 肝吸虫症 合併與否를 조사하였던 바 第5表와 같다. 즉 서울지방에서의 肝細胞癌

Table 5. Clonorchiasis and Primary Carcinomas of the Liver in Seoul and Pusan Areas

Seoul Area

	C S-Combined	C S-Uncombined	Total
Hepatocellular	28	311	339
Cholangiocellular	8	25	33
Total	36	336	372

$x=8.10$ $P[x^2]<0.005$

Pusan Area

	C S-Combined	C S-Uncombined	Total
Hepatocellular	15	69	84
Cholangiocellular	13	8	21
Total	28	77	105

$x^2=12.46$ $P[x^2]<0.001$

339例中 肝吸虫症을 수반한 例가 28例이며 膽管細胞癌에서는 33例中 8例로서 後者群에서 높은 隨伴比를 보이는 듯하며, 釜山地方에서도 總 84例의 肝細胞癌中 15例(17.6%)가 肝吸虫症을 수반한 것에 비하여 膽管細胞癌에서는 21例中 13例(61.9%)가 이를 수반하고 있어서 釜山地方에서의 隨伴比가 서울에 비하여 훨씬 높은 듯한 數值이나 第4表의 x^2 -值를 확인하는 정도에 지나지 않았다.

3. 肝吸虫症에 續發된 原發性肝癌의 形態學의 特徵

肝吸虫症 感染에 의하여 續發된 腺腫性 膽管增殖症으로부터 膽管細胞癌 또는 混合型으로 移行되었다고 組織學的으로 判定된 9例의 症例들은(서울醫大 3例, 釜山福音病院 6例) 多發性 起源(multicentric origin)이며 左右 兩葉에 걸쳐 境界가 不明한 小結節 내지 腫塊를 형성하고 이들 사이 사이에는 粟粒狀의 表在性 小膽管增殖에

의한 非腫瘍性 小斑 또는 結節이 관찰되었다. 切面은 粘液性인 灰白色 내지 灰褐色의 充實性 腫塊로서 최대 6cm 에 이르고 있었다. 非腫瘍性部位에서 第二性 및 第三性 膽管壁은 두꺼워지고 “環狀肥厚”性이며 灰白色 이었다. 肝吸虫의 成虫은 非腫瘍性症例에 비하여 그 數는 극히 減少되어 있었고 數例에서는 虫卵 以外에 成虫을 檢出할 수 없는 경우도 있었다. 所謂 水肝症(hydro-hepatosis)²³⁾의 근거는 거의 관찰할 수 없었다. 또한 全例에서 肝硬變症을 수반하고 있지 않았다.

顯微鏡的으로 이들 9例는 모두 肝內 第二性 및 三次 膽管의 甚한 腺腫性 變化 및 配列細胞의 增殖像과, 그리고 이들로부터 腺癌에 이르는 各段階의 腫瘍化 所見을 보였다. 즉 肝吸虫症에 의하여 腺腫性變化的 腺構造들은 不規則하게 되며 그 配列細胞는 正常極性的 상실, 크기 및 형태의 變動, 圓形 또는 橢圓形的 濃染된 核과 뚜렷한 核仁, 小量의 好酸性 細胞質 등을 나타내었고, 非定型性 核分裂像도 더러 관찰되었다. 이러한 細胞들로 配列된 腺狀構造는 그 주위조직을 代置하거나 침범하고 있었으며 粘液分泌能이 왕성하였다. 腺配列細胞內에는 mucicarmine 陽性小滴들이 다수 관찰되었고 많은 세포들은 非定型性 杯細胞로 判讀되었다. 腺內腔에서는 好酸性인 粘液含有 顆粒性物質을 가지고 있었다. 때로는 이들은 分枝性 管狀構造를 나타내고 있었으나 乳頭狀 配列 내지 扁平上皮化生은 전혀 보이지 않았다. 腫瘍細胞가 膽汁을 生成하는 根據는 없었다.

腫瘍間質組織은 매우 豊富하고 成熟한 膠原纖維로 구성되어 있었으나 매우 심한 粘液變性을 同伴하는 것이 特 징적 이었다. 이들 間質組織은 膽管을 求心性으로 둘러싸고 있으며, 경우에 따라서는 非腫瘍性 腺腫性組織起原의 abortive gland 인지 또는 浸潤性 腫瘍腺構造인지의 감별이 곤란한 경우도 있었다. 그러나 주위 末梢神經周圍 淋巴間隙內 腫瘍性 腺組織을 증명함으로써 감별이 가능하였다.

考 按

從來 韓國人에서 高率로 관찰되는 原發性 肝癌의 發癌性要因을 추구하는 노력의 方向이 1) 肝吸虫을 주로 한 寄生虫感染, 2) aflatoxin 을 포함한 諸 肝毒被曝 및 3) 急性 黃疸性 또는 無黃疸性 肝炎에 수반되는 慢性肝炎 및 肝硬變症 等の 3가지 主流로 要約 設定하여 왔다.

1. 肝癌 誘發因子로서의 肝吸虫症

肝癌症例에서의 肝吸虫症의 단순한 合併의 단계를 넘어서 이들 間의 相關關係가 Hoepli²⁾에 의해 처음 推定되고 뒤이은 많은 報告와 人體 및 實驗的 研究에 의해서

肝吸虫症 感染이 肝癌(主로 膽管細胞癌) 誘起의 重要한 因子임이 指摘되어 왔다⁹⁾. 비록 Steiner²⁾를 포함한 여러 學者들이 言及한 바와 같이 寄生虫感染이 아마도 肝癌患者에의 우연한 合併일 것이며 肝癌發生과는 無關하리라는 說이 強力하게 대두되어 왔으나, 泰國를 중심으로 東南亞 地域에서 Opisthorcis viverrini 感染에 의한 膽管細胞癌이 기재되고²³⁾ 1956年 Hou⁹⁾가 Hong Kong 에서 檢索한 200例의 原發性肝癌의 形態學的 研究를 基礎로하여 肝吸虫症과 肝癌間의 明確한 病理組織學的 移行型을 증명하고 Bilamaric 에 의해 확인된 바 있으며²⁴⁾ 또 韓國에서도 著者에 의하여 上記 可能性을 經時的인 觀察에 의한 移行例를 提示함으로써¹⁾, 肝吸虫症의 肝癌誘起는 實驗的 肝吸虫症의 肝癌移行 추구에 힘입어 再論의 餘地가 없는 것 같다.

即 肝吸虫症은 形態學的 趨移를 時期的으로 5段階로 나누어 나타나고 있는 바 :

第1期: 膽管上皮細胞의 脫落

第2期: 膽管上皮細胞의 增殖 및 脫落

第3期: 第2期 變化和 腺腫性 組織變化

第4期: 膽管周圍纖維化 및 散在性 上皮腺芽(abortive epithelial acini) 形成

第5期: 上皮細胞의 惡性化

로 要約될 수 있고¹¹⁾, 주로 感染期間에 따라 상이하나 第3期 變化가 人體에서 흔히 관찰되고 있다. 따라서 肝吸虫症에 合併되는 原發性肝癌은 원칙적으로 膽管細胞型 腺癌으로서 上皮腺芽 配列細胞의 惡性腫瘍性狀의 諸特徵을 充足시키고 있다. 그러나 Hou⁹⁾의 症例中에는 肝細胞癌으로 記載 및 圖示된 것도 있으나 이들의 顯微鏡 寫眞은 적어도 混合型 내지 分化도가 낮은 膽管細胞癌의 可能性을 明示하고 있다. 著者들의 症例中에서도 肝細胞癌에서는 1例에서도 그 移行型을 볼 수 없었던 點에 反하여 膽管型과 混合型에서만이 上記 移行型을 提示할 수 있었음은 그 起源이 膽管增殖과의 밀접한 關係를 示唆하고 있다.

이러한 事實은 部分的으로 韓國人 특히 서울地方(혹은 洛東江流域 以外地方)住民의 肝癌發生에 있어서의 肝吸虫의 役割은 極히 少數에서만 有關하며 또 이는 膽管型 내지 混合型에 局限된다는 점을 감안할 때에 現時 韓國人에서 높은 頻度로 檢索되는 原發性 肝癌의 發癌因子로서 實際적으로 肝吸虫症 以外 他 要因의 介在를 더욱 重視하지 않으면 안될 것으로 여겨진다²⁴⁾.

2. 地域的 分布의 差異에 關한 檢討

그러나 여기서 考慮되어야 할 事實은 地域的 分布에

다른 影響이다. 즉 肝吸虫이 비록 漢江以南 어느 地域 淡水魚에서도 檢出되고 있는 점을 감안할 때에²⁵⁾ 地理 病理學的 意義가 크게 문제시 되지 않을 것이다, 韓國에서 肝吸虫症의 濃染地域(endemic area)으로 알려진 洛東江流域 住民에서의 肝吸虫의 肝癌에 대한 役割을 고려하지 않을 수 없겠다.

第 1~5表에 圖示된 바와 같이 서울地方(서울醫大材料)과 洛東江 下流地方(釜山福音病院材料)를 比較할 때 다음 5가지의 特徵을 추려볼 수 있겠다.

가. 膽管細胞癌/肝細胞癌 比: 서울地方에서의 이들 癌腫의 比보다 釜山地方에서의 比가 현저히 높다고 推定할 때 그 危險率은 0.0025 미만으로서, 韓國人 肝癌의 發癌機轉에 關與하는 要因의 影響이 地域의 差를 나타내며, 差를 示唆하고 있다.

나. 肝癌의 肝吸虫 合併頻度: 이러한 原發性 肝癌의 發癌機轉中 比較的 實驗的으로 잘 整理된 要因은 대개 肝細胞癌 發生과 關連되어 있으며, 膽管細胞癌의 경우에는 少數의 化學的 發癌物質과 肝吸虫이 가장 크게 注目을 받고 있다.

제 2표에서 보는 바와 같이 細胞型에 關계없이 肝吸虫 症을 동반한 肝癌 및 非肝癌性 肝疾患의 比率간에는 현저한 差異를 나타내고 있으며 매우 有意한 統計學的 所見을 提示하므로써 韓國에 있어서의 肝癌과 肝吸虫 症 間의 關聯性을 거듭 強調하고 있다.

다. 各型 肝癌의 肝吸虫 症 合併比의 有意性: 이러한 原發性 肝癌과 肝吸虫 症과의 關連性을 細胞型에 따라 考按할 때 膽管細胞癌의 경우 肝細胞癌보다 肝吸虫 症 合併頻度가 有意한 結果를 보이므로써 적어도 著者들의 病理組織學的 分類를 통한 疫學的 調查 成績이 膽管細胞癌과 肝吸虫 症 間의 相關關係를 뒷받침하고 있다.

라. 癌腫性 移行의 形態學的 根據: 總 21例의 膽管細胞癌—肝吸虫 合併症例중 9例(4.29%)에서 前述한 肝吸虫 症의 所見 즉 良性 腺腫性 膽管細胞增殖症으로 부터 浸潤性 또는 非浸潤性 膽管細胞癌으로 移行하는 變化가 보였던 點은, 비록 本 研究가 剖檢材料만으로 이루어지지 않았기 때문에 頻도에 多少의 差異가 있기는 하였으나, Hou²²⁾에 의해 기재된 頻도를 補充하는 成績으로 看做되었다. 비록 肝吸虫의 膽管內 棲息에 의한 慢性 機轉的 刺戟인지 또는 寄生虫의 中間 代謝物에 의한 化學的 刺戟인지에 대해서는 분명히 言及하기가 困難하나, 여기서 考慮해야 할 點은 이러한 形態學的 根據가 분명할 때 Higginson²⁷⁾의 二段階 腫瘍發生說이 可能해지고, 肝吸虫이 初發因子가 되지마는 腫瘍化 시키는 데 어떤 促進因子가 關與하느냐 하는 點은 實驗的으로

로 계속 追窮해 나가야 할 課題이기도 하다.

마. 肝吸虫 症 起源 膽管細胞癌의 特性: 肝吸虫 症을 同伴하지 않은 膽管細胞癌 특히 서울지방에서의 症例들 과는 달리 上記 9例와, 殘餘 12例中 釜山지방例의 3例에서는 모두 豐富한 粘液分泌能을 가진 癌腫이었고 間質의 粘液變性이 뚜렷함으로써 중요한 組織學的 特性으로 지적될 수 있었다.^{14, 24, 26)} 이러한 事實은 肝吸虫 症 感染初期에 杯細胞性化生이 이에 關여하리라는 可能性²⁷⁾을 더욱 뒷받침해 주고 있으며, 나아가서 肝吸虫 原性 膽管細胞癌의 外科病理學的 診斷에 큰 補助 所見이 될 수 있을 것이다.

以上的 諸 所見으로 미루어 보건대, 肝吸虫 症은 釜山 地方 즉 肝吸虫 症의 濃染地域인 洛東江 流域에서는 原發性 肝癌 특히 膽管細胞癌의 重要한 發癌因子가 된다고 推定할 수 있겠다. 비록 形態學的 移行根據를 參照할 수 없었으나 朴¹⁵⁾은 大邱地方에서 剖檢한 8例의 檢索을 통하여 肝吸虫 症의 發癌性을 獨自의 으로 기술한 바 있고 또 著者에 의해 既히 經時的으로 檢索한 1例와 더불어, 韓國에서 肝吸虫 症例를 連역적으로 계속 追跡하므로써 보다 高率의 因果關係가 있을 것으로 料된다.

結 論

韓國에 있어서의 原發性 肝癌과 肝吸虫 症 間의 相關關係를 明히 하고 또 肝吸虫의 發癌因子로서의 役割을 證하기 위하여, 1961~1972年間에 걸쳐 서울大學校 醫科大學 病理學教室과 洛東江 下流의 肝吸虫 流行地域에 所在한 釜山福音病院에서 剖檢, 肝切除 및 外科的 肝生檢에 의해 檢索된 各 386例 및 109例의 原發性 肝癌을 病理組織學的으로 分析 比較하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 韓國人의 原發性 肝癌의 大部分은 肝細胞型(癌)이나 洛東江 下流地域에서의 膽管細胞型 檢索頻도는 서울地方보다 높았다.
 2. 膽管細胞癌에서의 肝吸虫 症의 隨伴頻도가 肝細胞癌에 비해 兩 地方 2倍 以上 높았다.
 3. 洛東江 下流地方에서는 膽管細胞癌에서의 肝吸虫 合併率이 非合併率보다 높았다.
 4. 總 21例의 膽管細胞癌—肝吸虫 症例중 9例(서울地方 3例, 釜山地方 6例)에서 腺腫性 膽管增殖으로 부터 膽管細胞癌 또는 드물게 混合型肝癌으로 移行하는 形態學的 根據를 提示할 수 있었다.
 5. 上記 6例를 포함한 洛東江 下流地域의 膽管細胞癌은 腫瘍細胞 및 間質의 풍부한 粘液變性을 동반하였다.
- 以上的 所見으로 미루어 보아 韓國人 原發性 肝癌 특히

膽管細胞癌 發生에 있어 肝吸虫症이 중요한 發癌因子로 關與하며 特히 洛東江 流域에서는 서울地方에 비하여 그 可能性은 높았고, 또 形態學的으로도 肝吸虫性 膽管細胞癌은 非-肝吸虫性 腫瘍과의 鑑別이 可能하다고 생각 되었다.

(本 論文作成을 위해 여러가지로 助言을 주신 釜山醫大 病理學教室 鄭昌洙 教授와 統計學的 處理에 적극 협조하여 주신 서울醫大 豫防醫學教室 安允玉先生에게 감사를 드린다.)

ABSTRACT

Relationship Between *Clonorchis sinensis* Infestation and Cholangiocarcinoma of the Liver in Korea

Epidemiological and Pathologic Reappraisal of 495 Consecutive Primary Carcinomas of the Liver in Seoul and Pusan Areas

Yong Il Kim, M.D., Duk Ho Yang, M.D.
and Kee Ryo Chang, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University, and Department of Surgery, Pusan Gospel Hospital

Among the influences thought to contribute to the development of the primary carcinoma of the liver in Korea, the most important are viral hepatitis, cirrhosis, and clonorchiasis. The latter is not only an epidemiologically nationwide parasitic disease in the southern part of Korea especially among residents of Nak-Dong river, but also has been well documented being complicated infrequently by a series of intrahepatic alterations such as ascending cholangitis, intrahepatic lithiasis, cirrhosis and primary carcinoma of the liver.

Because of high prevalence rate of both *Clonorchis sinensis* and primary carcinoma of the liver among Koreans, *Clonorchis* has been considered to be implicated in causation of carcinoma in spite of persisting opinions that they might represent a coincidental and concomitant phenomenon rather than cause-result relation.

Experimental evidences as with the previous study by means of chronological sequence of neoplastic transformation from clonorchis-induced hepatic lesions

have been established by one of authors, claiming that cholangiocellular carcinoma develops from the preexisting clonorchis-induced adenomatous changes of intrahepatic bile ducts. However, its epidemiological significance for the conclusive proof of its causal role has remained unclarified.

The objective of this paper is to identify the epidemiological significance of clonorchis-induced cholangiocarcinoma of the liver in Korea by comparison of histologically verified primary carcinomas of the liver and clonorchiasis sinensis from two cities and to illustrate its histo-pathologic characteristics.

Seoul National University Hospital and Pusan Gospel Hospital were selected for study, each representing the less and the heavy endemic area of clonorchiasis; 386 and 109 consecutive cases of primary carcinomas of the liver were analyzed from 1,447 and 396 cases of histologically examined hepatic tissues by necrosy, hepatic lobectomy or by diagnostic surgical wedge biopsy during the period of 1962 to 1972. The results are as follows:

1. Majority of primary carcinomas of the liver among Koreans were hepatocellular variety but the prevalence rate of cholangiocellular carcinoma in Pusan area (the downstream of Nak-Dong River) appeared much higher than in Seoul area.

2. Infestation rate of *Clonorchis sinensis* in cholangiocellular carcinoma was higher twice than in hepatocellular carcinomas in both areas, and such figures were more apparent in Pusan areas.

3. There were strong histological evidences to reemphasize the neoplastic transformation from adenomatous bile duct changes to cholangiocellular carcinoma or mixed type in 9 out of 21 cases of *Clonorchis*-infested cholangiocellular carcinoma.

4. Many of cholangiocellular carcinoma revealed abundant mucinous changes of stroma as with neoplastic cell proper.

With the above epidemiological and histopathological findings clonorchiasis appears to predispose to the oncogenesis of mucin-producing cholangiocellular carcinoma of the liver in Korea, especially among residents of Nak-Dong River.

REFERENCES

1. 金勇一, 宋運榮, 李會白, 李龍海, 金榮祐: 肝吸虫症에 隨伴된 原發性肝癌—症例報告 및 韓國에 있어 서의 이 둘간의 因果關係에 대한 考察一. 大韓外科學

- 會雜誌, 10:273, 1968.
2. Steiner, P. E. and Higginson J.: *Cholangiocellular carcinoma of liver. Cancer*, 12:753, 1959.
 3. Willis, R. A.: *Pathology of tumors, 2nd ed.*, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1969.
 4. Katsurada, F.: *Beitr. Path. Anat.*, 28:479, 1900.
 5. Liang, P. C., and Tung, C.: *Morphologic study and etiology of primary liver carcinoma and its incidence in China. Chinese Med. J.*, 79:336, 1959.
 6. Tull, J. C.: *Primary carcinoma in orientals. J. Path. Bact.*, 35:557, 1932.
 7. Hoeppli, R.: *Histological changes in the liver of Chinese infested with Clonorchis sinensis. Chinese Med. J.*, 47:1125, 1933.
 8. Chin, K. Y., Lai, A. T. and Wang, T. Y.: *Primary mucinous carcinoma of liver associated with Clonorchis sinensis infection. Chinese Med. J.*, 73:26, 1955.
 9. Hou, P. C.: *The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with Clonorchis sinensis. J. Path. Bact.*, 72:239, 1956.
 10. Hou, P. C.: *Primary carcinoma of bile duct of the liver of cat infested with Clonorchis sinensis. J. Path. Bact.*, 87:239, 1964.
 11. Hou, P. C.: *Pathological changes in the intrahepatic bile ducts of cats (Felis catus) infested with Clonorchis sinensis. J. Path. Bact.*, 89:357, 1965.
 12. Hou, P. C.: *Hepatic Clonorchiasis and carcinoma of the bile duct in a dog. J. Path. Bact.*, 89:365, 1965.
 13. 韓泌錫: 韓國人 原發性肝癌에 관한 臨床的研究, 대한내과학회잡지 〇〇:〇〇〇 1965.
 14. 鄭克守, 鄭俊模, 尹永吉: 原發性肝癌의 臨床的考察 第3次 大韓消化器病學會發表 1964.
 15. 朴斗輻: 原發性肝臟癌의 統計的觀察, 釜山大學校十週年 記念論文集, p. 399, 1956.
 16. 金勇一, 李濟九: 肝吸虫症의 合併症에 관한 病理學的研究, 大韓病理學會誌(抄錄) 7:179, 1971.
 17. 大韓病理學會: 韓國人生檢 및 剖檢例에 의한 惡性腫瘍의 統計的 調查研究. 大韓病理學會誌 第2卷 第2號 附錄, 1968.
 18. 李濟九, 李聖洙: 韓國人の 原發性肝癌의 病理學的檢索 및 肝硬變症과의 相關. 서울大學校論文集, 醫藥系 10:15, 1961.
 19. Higginson, J.: *Primary carcinoma of the liver in Africa. Brit. J. Cancer*, 10:609, 1956.
 20. Edmonson, H. A.: *Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology, Sect. VII, Fascicle 25, AFIP, Washington, 1958.*
 21. Gall, E. A.: *Primary and metastatic carcinoma of the liver. Relationship to hepatic cirrhosis. Arch. Path.*, 70:226, 1960.
 22. Kim, Y. I.: *Pattern of cirrhosis in Clonorchiasis sinensis infestation (Unpublished data).*
 23. Gall, E. A., and Dobrogorski, O.: *Hepatic alterations in obstructive jaundice. Am. J. Clin. Path.*, 41:126, 1964.
 24. 金勇一: Alkaloid 系列 漢藥劑의 肝毒性에 關한 實驗的研究. 第1篇 肝巨大細胞現象. 서울의대 잡지, 13:167, 1972.
 25. Bilamaric, J.: *Intrahepatic bile duct carcinoma and C. sinensis infection in Hong Kong. Cancer*, —: 468, 1973.
 26. 徐丙高, 林漢鍾, 盧忍圭, 李純炯, 趙昇烈, 朴隱哲, 裴鍾華, 金重浩, 李駿商, 具本龍, 金坤植: 韓國人 蠕虫類感染 實態調查, 기생충학잡지 7:53, 1969.
 27. Higginson, J. and Steiner, P. E.: *Definition and classification of malignant epithelial neoplasms of the liver. Acta Un. Int. Cancer*, 17:593, 1961.
 28. Chou, S. T., and Gibson, J. B.: *The histochemistry of biliary mucins and the change caused by infestation with Clonorchis sinensis. J. Path.*, 101: 185, 1970.

Legends for Figures

- Fig. 1.** Photomicrograph of the intrahepatic secondary duct containing an adult worm of *Clonorchis sinensis*. Beneath the desquamated ductal lining cells are moderate periductal fibrosis and cellular infiltration. H-E, $\times 50$.
- Fig. 2.** Benign adenomatous hyperplasia of a tertiary bile duct (phase III) with non-neoplastic abortive glandular structures mainly along the bottom of the figure, H-E, $\times 120$.
- Fig. 3.** Focal and early malignant transformation of the preexisting adenomatous change of the duct. Cancerous epithelial linings and glands are admixed with abortive hyperplastic acini. H-E, $\times 50$.
- Fig. 4.** Malignant transformation of another duct, showing neoplastic proliferation of entire lining cells and glands. Extension beyond the preexisting periductal fibrosis is focally suggestive. H-E, $\times 50$.
- Fig. 5.** High power view of Fig. 4, illustrating cellular atypism of both ductal lining and glandular cells. Mucin producing activity is evident. H-E, $\times 540$.
- Fig. 6.** Fully advanced cholangiocellular carcinoma with myxoid stroma and mucin producing activity. H-E, $\times 120$.

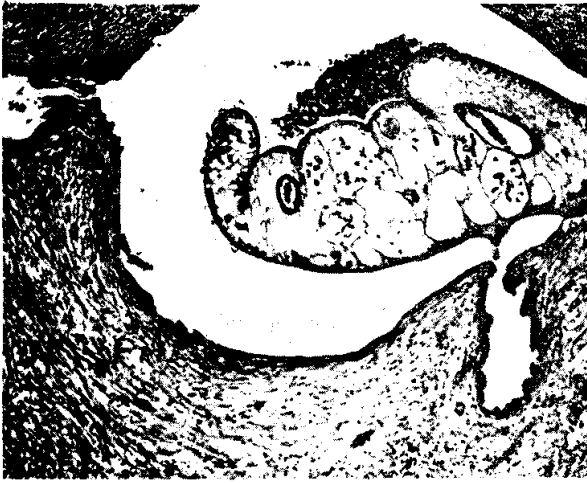


Fig. 1

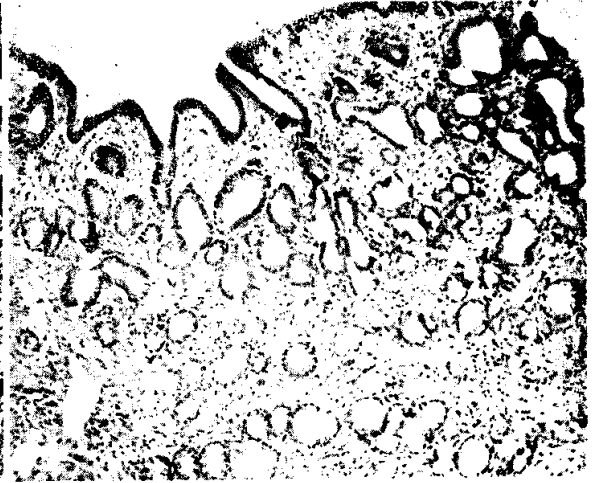


Fig. 2



Fig. 3

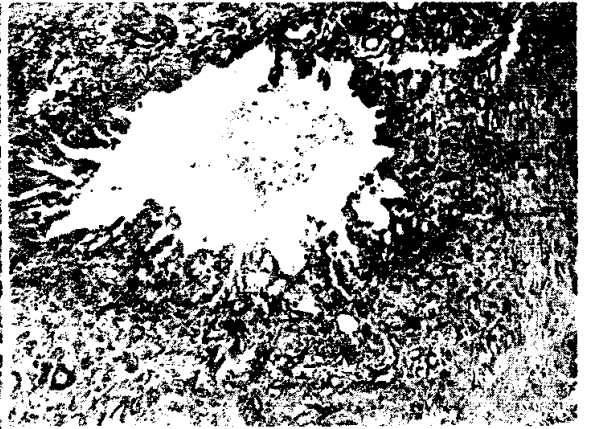


Fig. 4



Fig. 5

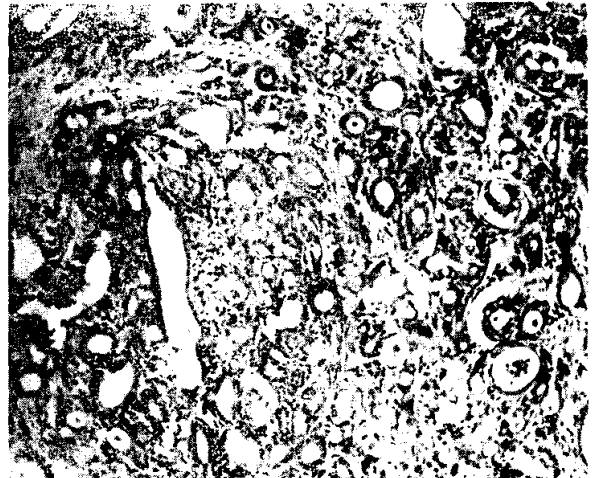


Fig. 6