

방광질환의 A, B, O(H)표면 항원 특이성에 관한 연구*

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 호 선・권 성 원

= ABSTRACT =

Studies of A, B, or O(H) Surface Antigen Specificity of Bladder Lesions

Ho Sun Lee, M.D. and Sung Won Kwon, M.D.

Department of Urology, College of Medicine, Ewha Womans University

Iso-antigen A, B, or O(H) is present in the transitional cells of the urinary bladder as well as other epithelial area of organ.

The A, B, or O(H) blood-group antigens could be detected by specific red cell adherence test, a modified Coombs' mixed cell agglutination test. We selected 5 cases of chronic cystitis and 13 cases of transitional cell carcinoma of the bladder. The 13 cases of transitional cell carcinoma consist of 4 cases of grade I, 7 cases of grade II and 2 cases of grade III. The stages of cancer were stage 0(5 cases), stage A(4 cases), stage B(1 cases) and stage C(2 cases) except unknown stage of 1 case.

With the specific red cell adherence test, the mucosa of chronic cystitis showed no blood-group antigen in all cases. The transitional cell carcinoma showed increased incidence of presence of blood-group antigen according to the lower grades of the differentiation in the cancer. The presence of the blood-group antigens was also increased rate when stages of cancer were decreased.

서 론

현재 암치료 및 예후를 결정하는데 가장 중요한 문제는 조기발견이며 조기암의 경우 진단뿐 아니라 어떤 경우의 조기암에서 침습암(invasive cancer)으로 진행될 것인지를 예측할 수만 있다면 암치료에 큰 의의가 있으나 불행히도 조직학적 양상으로는 그 여부를 정확히 결정할 수가 없다. 또한 원발성암 소견상 향후 전이될

것인지 아닌지를 인지할 수만 있다면 이 또한 큰 성과라 할 수 있고 이에 못지않게 암으로 진전될 수 있는 전암상태를 발견하는 것도 큰 의의가 있는 일이다¹⁾. 이러한 제반 사항을 면역학적인 측면으로 해결하려는 노력이 시도되고 있으며 특히 조직내 A, B, O(H) 항원의 존재 유무를 이용하여 이 문제를 해결하려고 하고 있다. 적혈구의 A, B, O(H) 항원은 많은 조직의 상피세포내에도 존재한다는 것이 알려져 있고 이중 방광상피세포내에도 존재한다는 것이 보고 되었다^{2) 3)}. 방광에

* 본 논문은 1982년도 한국생활과학연구원 연구비에 의한 것임.

발생된 이행상피암증 초기인 비침습성 (non-invasive) 인 경우 비관적인 견해를 갖는 보고도 있지만 일반적으로 상피내 A, B, 및 O(H) 항원 존재 유무가 방광 근층이나 장막내에 침습될 가능성과 관계가 있다⁴⁾⁵⁾. 즉 방광에 발생된 이행상피암에 A, B, H 항원이 소실된 경우 침습암으로 진전되는율이 높으며 이들 항원이 존재할 경우는 침습암으로 진전이 적을뿐더러 암의 재발율도 감소된다는 보고가 많다⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾. A, B, H 항원은 정상조직이나 양성종양에서는 존재하는 경우가 많으나 역분화 (dedifferentiation) 를 보이는 악성종양에서는 소실되는 경우가 많다¹¹⁾. Weinstein 등¹²⁾은 방광내 이행상피암증 상피내암과 비전형 (atypia) 의 상피에서 A, B, H 항원의 소실을 관찰하였고 Alroy 등¹³⁾은 이행상피암의 방사선조사후 종양내 A, B, H 항원이 다시 나타났다고 하면서 방사선으로 종양이 분화되어 A, B, H 항원이 재현된다고 추정하였다. 상기의 사실들로 미루어 방광내에 발생되는 이행상피암은 다른 양성질환인 경우에 비해 A, B, H 항원의 소실을 나타낼 것이며 이행상피암내 A, B, H 항원의 유무는 침습암으로의 진행판정에 큰 도움이 될것이다. 따라서 본 연구는 양성질환인 만성방광염에서 얻어진 방광상피조직과 이행상피암의 A, B, H 항원의 유무를 비교하고 이행상피암인 경우 그 분화정도에 따른 A, B, H 항원의 유무 및 이행상피암의 침습정도와 A, B, H 항원의 유무를 관찰하여 방광내 이행상피암과 A, B, H 항원의 관련성을 규명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

A. 연구대상

만성 방광염 5례와 방광 이행상피암 13례에서 방광 점막 생검 및 적출된 종양조직을 사용하였다. 만성 방광염 5례중 여자 4례, 남자 1례였으며 이행상피암 13례중 남자 12례, 여자 1례이었다. 이행상피암의 분화도는 Grade I 4례, Grade II 7례, Grade III 2례이었으며, Stage는 Stage 0 5례, Stage A 4례, Stage B 1례 및 Stage C가 2례이었고 1례에서는 Stage를 알 수 없었다 (Table 1).

B. 연구방법

파라핀에 포매된 생검 또는 적출된 종양조직을 다수 절편하여 일부는 통상적인 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 광학현미경적으로 관찰하였다. 다른 절편된 조직은 탈파라핀 과정을 거쳐 Ph 7.4, 0.05M tris buffer 생리식염수로 5분씩 3회 세척후 조직 슬라이드를 petridish 에 놓고 환자의 혈액형에 대한 항혈청을 충분히 도포하여 30분간 작용시켰다. 다시 tris buff-

Table 1. Chronic cystitis and transitional cell carcinoma of the urinary bladder

Groups	Sex	Age	Grade	Stage
Chronic cystitis	M	29	-	-
	F	43	-	-
	F	38	-	-
	F	33	-	-
	F	69	-	-
Transitional cell carcinoma	M	60	I	O
	F	39	I	O
	M	54	I	O
	M	45	I	A
	M	59	II	C
	M	44	II	A
	M	62	II	O
	M	67	II	A
	M	60	II	A
	M	41	II	O
	M	71	II	B
	M	69	III	C
M	39	III	?	

er 생리식염수로 5분씩 3회 세척후 슬라이드위 조직절편에 환자 혈액형과 동일한 적혈구를 15분간 작용시켰다. 이때 사용된 적혈구는 혈액형 검사후 남은 혈액을 3회씩 tris buffer 생리식염수로 원심분리하여 씻어낸 적혈구를 사용하였다. 환자와 동일한 혈액형의 적혈구를 작용시킨 조직슬라이드를 뒤집어 petridish 에 놓고 슬라이드와 petridish 밀면과 사이를 뜨게한후 이 사이를 tris buffer 생리식염수로 채워 광학현미경으로 관찰하였다. 이에 응용된 면역반응은 간단히 도시하면 다음과 같다.

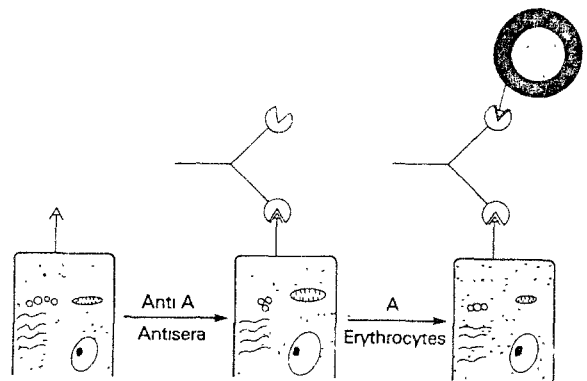


Table 2. ABH antigen in chronic cystitis

Case No.	ABH antigen
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+

+: Presence

연구성적

A. 만성방광염의 A,B,H 항원

만성방광염 5례 모두 이행상피내 적혈구의 응집소견을 나타내어 A,B,H 항원의 존재를 보여 주었다 (Table 2).

B. 이행상피암 분화에 따른 A,B,H 항원

이행상피암의 분화도가 Grade I인 경우 4례중 2례에서 부분적으로 A,B,H 항원 양성이었으며 2례는 A, B,H 항원 음성이었다. Grade II인 경우 7례중 2례에서 A, B,H 항원 양성, 5례는 음성이었다. Grade III인 2례는 모두 A,B,H 항원 음성이었다 (Table 3).

C. 이행상피암의 Stage에 따른 A,B,H 항원

총 13례중 Stage O가 5례이었고 이중 2례에서 A, B,H 항원 양성이었으며 1례는 부분적으로 A,B,H 항원이 존재하였고 나머지 2례는 A,B,H 항원 음성으로 나타났다. Stage A 4례중 1례는 부분적 A,B,H 항원 양성이었었고 나머지 3례는 A,B,H 항원 음성이었다. Stage B 1례 및 Stage C 2례에서 A,B,H 항원 음성이었으며 Stage를 알수 없는 1례 역시 A,B,H 항원 음성이었다 (Table 4).

고 찰

방광에 발생되는 암은 90% 이상이 이행상피암이며 이는 암조직의 분화도와 침습유무 및 그 정도에 따라 예후가 달라진다는 것은 주지의 사실이다. 그러나 침습이 일어나지 않은 조기암의 경우 어느 예에서 침습을 일으킬 것인지 또한 침습암인 경우라도 어느 예가 전이를 일으킬 것인가 하는 문제는 중요하다. 방광 이행상피암이 침습을 일으키는 데는 보통 20년 정도가 걸린다고 한다¹³⁾. 이행상피암이 Grade I,II이며 Stage O, A인 경우 절제후에 70%가 재발되고 10~20%에서 침습 및 전이를 나타내는데 조기암에서 침습 및 전이와 재발

Table 3. ABH antigen in comparison with grade of transitional cell carcinoma in the urinary bladder

Case No.	Grade	ABH antigen
1	I	±
2	I	-
3	I	-
4	I	±
5	II	-
6	II	-
7	II	+
8	II	-
9	II	-
10	II	+
11	II	-
12	III	-
13	III	-

± : Partly presence + : Presence - : Absence

Table 4. ABH antigen in comparison with stage of transitional cell carcinoma in the urinary bladder

Case No.	Stage	ABH antigen
1	O	±
2	O	-
3	O	-
4	A	±
5	C	-
6	A	-
7	O	+
8	A	-
9	A	-
10	O	+
11	B	-
12	C	-
13	?	-

± : Partly presence ± : Presence - : Absence

을 일으킬 수 있는 예들을 구별할수만 있다면 이에 따라 그 치료도 달리할수 있을 것이다¹⁰⁾, 본 연구에서 이행상피암이 Grade I인 경우 대부분이 Stage O에 해당되었고 Grade III인 경우 Stage C이었으며 Gr-

ade II 인 경우에는 Stage A 및 B가 주로 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 암조직의 분화정도가 좋을수록 침습정도가 약하거나 침습되지 않는다는 사실을 나타내며 그 예후가 좋을 것이라는 것을 추측할 수 있었다. 본 연구에 적용된 특수 적혈구 부착검사 (specific red cell adherence test)는 조직내 혈액형 항원을 찾는 검사로 고도로 감도가 높고 특이성을 지니며 파라핀에 포매된 조직이나 hematoxylin-eosin 염색된 슬라이드표본이라도 또 오래된 경우라도 그 검사의 감도와 특이성에 별 변화가 없다. 이들 혈액형 항원 즉 A,B,O(H) 항원은 적혈구의에도 여러 정상조직 (혈관내피세포, 기괴지점막, 인상중층상피점막, 방광이행상피, 사구체, 장점막, 취장의분비선등)에 광범위하게 분포한다. 이러한 A,B,H 항원을 찾는 특수 적혈구부착검사는 암의 조기진단 및 암의 예후 추정에도 응용될 수 있고 파라핀에 포매된 것이나 냉동절편등 어느 것이나 이용할 수 있는 장점이 있다¹⁾. A,B,H 항원은 당단백 (glycoprotein)으로 포르마린 고정액에도 영향을 받지 않는다. 이런 A,B,H 항원이 조직내에 존재할 때 그기원이 어디인지 의심되거나 정확한 것은 모르고 있다. 이 혈액형 항원은 상피내암으로부터 악성화, 침습 및 전이암으로 진행될수록 그 소실이 증가되어 악성종양에서 볼 수 있는 형태학적인 역분화에 해당되는 면역학적 역분화로 해석되고 있다¹⁾. 본 연구에서 만성 방광염의 이행상피점막에서 A,B,H항원이 5례 모두 존재하여 면역학적 역분화 현상은 나타나지 않았다고 생각되며 또한 형태학적으로도 악성변화의 소견이 없었다. Weinstein 등¹²⁾은 상피내암으로 적출된 방광을 절편하여 검사한바 조직학적으로 정상조건을 보이는곳의 과반수만 A,B,H 항원을 지니고 있었다. 그는 비전형 (atypia)이나 정상조직소견에서 A,B,H항원이 소실되는 경우 저악성 (low grade malignancy)인 상피내암의 생물학적 성향을 나타낼지도 모른다고 하였다. Lange 등¹⁴⁾은 방광 이행상피암의 혈액형 A,B,H 항원의 검색은 낮은 Stage의 이행상피암에서 적어도 5년간 침습암으로 진전될 것인지 아닌지를 결정하는데 도움이 될 것이라고 보고하였다. 즉 혈액형 항원이 존재하는 경우에는 80%가 침습암으로 진전되지 않았으며 항원이 존재하지 않는 경우에는 76%가 침습암으로 진전되었다고 보고하였다. DeCenzo 등⁸⁾도 Stage A의 방광 이행상피암 22례를 조사한바 9례가 혈액형 항원이 없었으며 11년간에 8례에서 침습암으로 진전되었으나 혈액형 항원이 존재하는 13례는 모두 5~14년간 관찰한바 침습암으로 진전되지 않았다고 보고하였다. Bergman 및 Javadpour¹⁰⁾는 낮은 Stage의 이행상피암중 재발되지 않는 경우는 보통 혈

액형 항원이 있는 경우이며 혈액형 항원이 없는 경우 재발이 흔하고 침습정도도 증가된다고 하였다. D'elia 등¹⁵⁾은 Stage O인 방광 이행상피암에서 A,B,H항원을 조사한바 이들 항원이 있는 경우의 84%가 Stage O로 그대로 지속되었고 항원이 없는 경우는 73.3%가 침습암으로 진전되었다고 보고하면서 A,B,H항원 유무가 침습암으로 진전될 것인지 아닌지를 예견하는 지표로 이용될 수 있다고 하였다. 본 연구에서 이행상피암의 분화정도와 A,B,H 항원의 유무를 비교한바 이행상피암의 분화가 나쁠수록 A,B,H 항원이 음성으로 나타났으며 Grade II에서 A,B,H 항원 양성으로 나타난 2례는 Stage O에 해당되어 A,B,H 항원이 양성인 경우 침습이 나타나지 않은 것을 알 수 있었다. 이행상피암의 침습정도인 Stage와 A,B,H 항원의 유무를 비교한바 혈액형 항원이 존재할 경우 Stage가 낮아 암의 침습이 없거나 있어도 미약하였다는 것을 알 수 있었다. 이와 같은 사실들을 종합하여 보면 양성상피와 악성상피암사이에는 혈액형 A,B,H 항원의 존재에 큰 차이가 있으며 이행상피암중 A,B,H 항원 유무는 침습 정도에 차이를 나타내어 A,B,H 항원 유무를 검사하는 것이 개개의 이행상피암의 침습, 재발 및 전이를 예견하는데 큰 도움이 된다는 사실을 뒷받침할 수 있다고 생각되었다.

결 론

만성 방광염 5례, 이행상피암 13례, 총 18례의 생검 및 적출된 조직을 사용하여 A,B,H 항원의 존재유무를 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 만성 방광염은 5례 모두 상피내에 A,B,H항원이 존재하였다.
- 2) 이행상피암인 경우 암조직의 Grade가 높을수록 A,B,H항원이 소실됨을 관찰할 수 있었다.
- 3) 이행상피암의 Stage가 낮을수록 즉 비침습성일 경우 A,B,H 항원의 존재가 관찰되었으며 Stage가 높을수록 즉 깊이 침습될수록 A,B,H 항원의 소실이 관찰되었다.

REFERENCES

- 1) Davidsohn I : Early immunologic diagnosis and prognosis of carcinoma. Am. J. Clin. Pathol., 57 : 715, 1972.
- 2) Coombs RRA, Bedford D, Rouillard IM : A and B blood-group antigens on human epidermal cells. Lancet 1, 461, 1956.

- 3) Szulman AE : The histological distribution of blood group substances A and B in man. *J. Exp. Med.*, 111 : 785, 1960.
- 4) Cummings K : Carcinoma of the bladder : Predictors, *Cancer*, 45 : 1849, 1980.
- 5) Lange PH, Limas C : Tissue blood group antigen testing in transitional cell carcinoma of the bladder *J. Urol.*, 124 : 304, 1980.
- 6) Limas C, Lange P, Fraley EE, Vessella RL : A,B,H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder. *Cancer*, 44 : 2209, 1979.
- 7) Newman AJ, Carlton CE, Johnson S : Cell surface A,B or O(H) blood group antigens as indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J. Urol.*, 124:27, 1980 .
- 8) Jakse G, Hofstadter F, Mark R : Specific red cell adherence test unspecific immune response in patient with superficial bladder cancer. *Urol. International*, 36 : 171, 1981.
- 9) DeCenzo JM, Howard P, Irish CE : Antigenic deletion and prognosis of patient with stage A transitional cell bladder carcinoma. *J. Urol.*, 114 : 874, 1975.
- 10) Bergman S, Javadpour N : The cell surface antigen A, B or O (H) as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma : Preliminary report. *J. Urol.*, 119 : 49, 1978.
- 11) Kovarik S, Davidsohn I, Stejskal R : ABO antigens in cancer. Detection with the mixed cell agglutination reaction. *Arch. Pathol.*, 86 : 121, 1968.
- 12) Weinstein RS, Alroy J, Farrow GM, Miller AW, Davidsohn I : Bloodgroup isoantigen d deletion in cat carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer*, 43 : 661, 1979.
- 13) Alroy J, Teramura K, Miller AW, Pauli BU, Cottesman JE, Flanagan M, Davidsohn I, Weinstein RS: Isoantigen A, B and H in urinary bladder carcinoma following radiotherapy. *Cancer*, 41 : 1739, 1978.
- 14) Lange PH, Limas C, Fraley EE: Tissue blood - group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 119 : 52, 1978.
- 15) D'elia FL, Cooper HS, Mulholland SG: ABH isoantigens in stage O papillary transitional cell carcinoma of the bladder : Correlation with biological behavior. *J. Urol.*, 127 : 665, 1982.

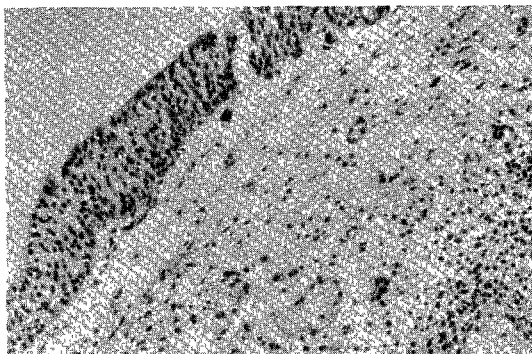


Fig. 1. 만성 방광염의 이행상피 소견 (H-E 염색, 100 ×).

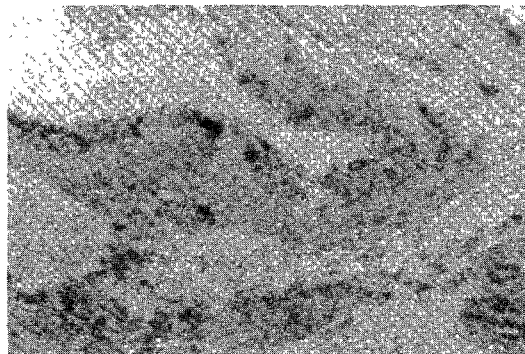


Fig. 2. 만성 방광염의 특수 적혈구 부착검사 소견으로 상피내 적혈구 부착을 보임 (100 ×).

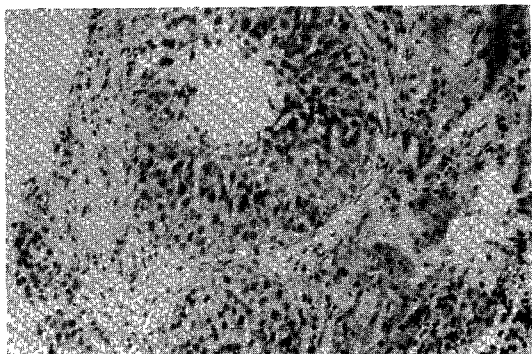


Fig. 3. 방광내 이행상피암 Grade I의 소견 (H-E 염색, 200 ×).

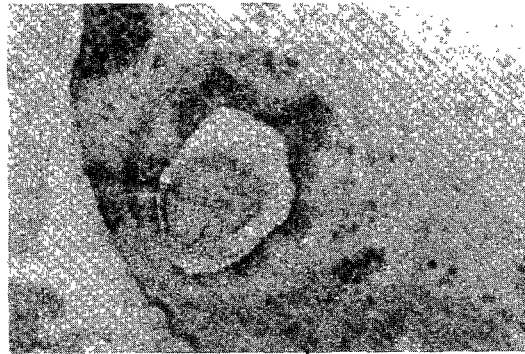


Fig. 4. 이행상피암 Grade I의 특수 적혈구 부착검사 소견으로 부분적 적혈구 부착을 보임. (100 ×).

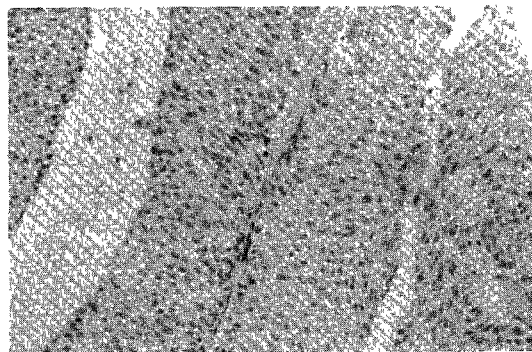


Fig. 5. 방광내 유두상 이행상피암 Grade I의 소견 (H-E 염색, 200 ×).

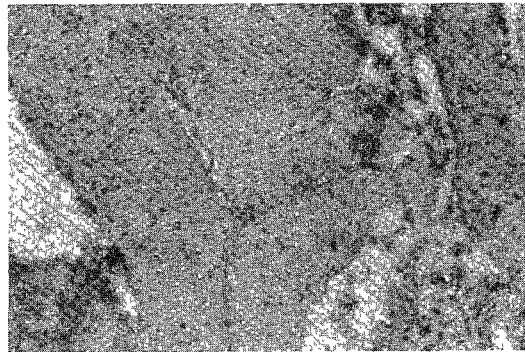


Fig. 6. 이행상피암 Grade I의 특수 적혈구 부착검사 소견으로 경미한 적혈구 부착을 보임 (200 ×).