

항문부 침규 콘딜로마의 DNA Ploidy 형태의 분석

전남대학교 의과대학 외과학교실, Cornell대학 의과대학 병리학교실*

김 영 진 · 홍 운 기 · Felix JC*

= Abstract =

Analysis of DNA Ploidy Patterns of Anal Condyloma Acuminata —Correlation with Anal Cancer—

Young Jin Kim, M.D., Woon Ki Hong, M.D. and Juan C Felix*, M.D.

Department of Surgery, Chonnam University Medical School, Korea

**Department of Pathology, Cornell University Medical College, USA*

The carcinoma of the anus accounts for 1~4% of colorectal malignancies. There were so few reports of anal cancer that characteristics of patient and biologic property of anal cancer have been difficult to identify. The anal intercourse was closely related to the anal lesions such as condyloma acuminata, anal cancer and AIDS. Recent years, the incidence of anal cancer in homosexual men has increased.

Using flow cytometric DNA analysis of paraffic embedded tissue. DNA histograms were obtained from the 27 condyloma acuminata of anus. Of 27 anal condyloma acuminata, 19(70%) were diploid, 2(8%) were tetraploid, and 6(22%) were aneuploid. In one case of condyloma acuminata with a multiploid DNA histogram, anal cancer with a DNA index identical to one of two abnormal DNA stemlines in the condyloma acuminata was diagnosed one year later.

The DNA ploidy pattern was changed before histological change and anal condyloma acuminata may be one of the precancerous lesions of anal cancer.

서 론

항문부 종양은 대장의 악성종양중 1%에서 4%를 접하는 드문 질환으로 고령층에서 많이 발생하였는데 근래에는 항문암의 발생빈도가 증가하고 있으며 특히 젊은사람 즉 남성동성연애자에서 발생 빈도가 증가하고 있다. 항문암의 원인인자로는 항문부의 만성 염증성 질환, 사마귀와 바이러스성 감염, 면역 억제 상태, 방사선 조사 및 흡연 등이 보고되고 있다(Table 1)⁹⁾. 한편 인유두종 바이러스가 여성의 자궁경부 암의 주요 원인으로 항문암의 발생증가와 항문 성행위와 자가 감

염에 의해 주로 발생하는 침규 콘딜로마의 관계가 관심이 높아지고 있으며 전암 병변의 가능성이 보고되고 있다^{2,10)}.

최근 Flow cytometer를 이용한 여러가지 악성 종

Table 1. Possible risk factors of anal cancer

1. Inflammatory lesions and anal scar
2. Wart and viral infections, condyloma acuminata
3. Immunosuppressed states
4. Radiation
5. Cigarette smoking

양의 DNA양을 측정하여 예후 인자 및 진단에 이용하고 있다. 비정상적인 핵산량은 혈액암이나 고형종양에서 악성종양의 표식자로 사용할 수 있는데¹⁾ 대장암의 전암병변으로 알려진 궤양성 결장염, 선종 및 결장암 주위의 점막 등에서도 비정상적인 핵산량을 보이고 있다^{1),17)}. 이에 저자들은 항문부 침형 콘딜로마의 DNA ploidy의 형태를 분석하여 전암 병변의 가능성을 규명하고자 하였다.

방법 및 대상

미국 Cornell의과 대학 병리학 교실에서 32예의 항문부 침형 콘딜로마의 파라핀 조직을 얻어 5 μ m의 두께로 절편을 만들어 hematoxylin-eosin염색을 하여 콘딜로마로 확인된 부위의 조직만을 선택적으로 얻어 이 파라핀 조직을 75 μ m의 두께로 절편을 2개 혹은 3개 만들었다. Technicon조직 처리기를 이용하여 xylene으로 파라핀을 제거하고 점차 저농도의 알코올로 가수하였다. 이 표본은 움직이는 37 $^{\circ}$ C의 수조에서 0.5% pepsin용액을 이용하여 60분간 배양하여 단일 세포 부유액을 만들었다. RNase로 RNA를 제거하고 propidium iodide 및 DAPI로 핵산을 염색하여 Flow cytometer로 DNA의 양을 측정하여 ploidy의 형태를 분석하였다¹⁸⁾.

32예중 5예는 Coefficiency value가 10%이상으로 histogram의 분석이 불가능하였고 27예에서 만

Table 2. Ploidy patterns of anal condyloma acuminata

Diploid	Tetraploid	Aneuploid	Total
19(70%)	2(8%)	6(22%)	27

Table 3. Clinical investigation according to the ploidy patterns of the condyloma acuminata

	Diploid	Tetraploid	Aneuploid	Total
Average age	33	39	46	35.7
Sex ratio	16:3	2:0	6:0	24:3

족할만한 histogram을 얻었다. 27명의 항문부의 침형 콘딜로마 환자중 남자가 24예였고 여자가 3예였고 평균연령은 35.7세 였다.

결 과

27예의 침형 콘딜로마중 diploid는 19예로 70%이고 tetraploid가 2예, aneuploid가 6예로 non-diploid가 30%를 차지하고 있었다(Table 2).

Ploidy pattern에 따른 연령 분포는 diploid가 평균 연령이 34세로 가장 젊었고, tetraploid는 39세, aneuploid는 46세를 나타냈다. 성별 분포는 남자가 24명 여자가 3명이었으며 여자 3명은 모두 diploid였고 남성은 모두 non-diploid였다(Table 3).

항문부의 침형 콘딜로마 환자중 동성 연애자는 모두 6명이었다. 이 동성 연애자들의 DNA ploidy pattern은 diploid형태를 나타냈는데 이 중 1명이 후천성 면역 결핍증이 이환되어 있었다(Table 4).

66세의 여자환자에서 항문부의 침형 콘딜로마에서 2개의 DNA stemline을 갖는 multiploid의 양상을 보였는데 1년후의 생검결과 항문암으로 판명되었고 이 항문암은 aneuploid를 보였다(Table 5).

Table 4. Sexual behavior and DNA ploidy patterns

	Diploid	Tetraploid	Aneuploid	Total
Male				
Homosexual	6			6*
Unknown	10	2	6	18
Female				
	3			3
	19	2	6	27

*1 patient had AIDS

Table 5. Condyloma acuminata with malignant transformation

66 years old female
Condyloma Acuminata: Multiploid(DI=0.85, 2.07)
Anal Cancer: Aneuploid(DI=1.67)

고 안

항문암은 전체 대장암의 1~4%를 차지하는 매우 드문 질환인데 최근 항문암의 발생이 증가하는 경향을 보이고 있다. 항문암의 원인은 여러가지의 인자가 있으나 최근 항문을 통한 성교가 항문암의 발생을 증가시킨다는 보고들이 있다¹²⁾. 이러한 항문성교와 항문암의 관계는 기계적인 자극이나 화학적인 암유발전인에 의한 암의 증가의 가능성도 있으나 인유두종 바이러스의 감염에 때문이라 알려져 있다. 현재 인유두종 바이러스는 60여종으로 분류되는데 type 6과 11은 우체, 침규 콘딜로마와 자궁경부의 상피내 종양을 일으키고 type 16과 18은 자궁경부암을 유발한다. 또한 항문부 편평상피가 인유두종 바이러스의 또다른 감염 부위이며 악성변화의 가능성을 보고하고 있다^{4,7)}.

남성 동성 연애자의 경우 항문부 침규 콘딜로마, 항문암, 후천성 면역결핍증 발생의 고 위험군인데 최근 항문부 편평 상피암이 젊은 남자에서 증가하고 이는 항문을 통한 성교에 의한 감염원에 의해 발생 가능하다고 추측되는데 남성 동성 연애자에서 항문의 이형성과 상피내 종양이 증가하고 있다^{2-5,7)}. 남성 동성 연애자는 항문질환의 고위험군이며 침규 콘딜로마는 그중 하나인데 저자의 경우에서도 동성연애자가 6예였다. 인유두종 바이러스에 의한 침규 콘딜로마는 여성의 하부 생식기와 발생학적으로 동일한 항문부 점막에서 인유두종 바이러스에 감수성이 있으며 악성변화와 가능성이 있으며 항문의 편평상피암의 전구질환이라는 보고들이 있다^{13,15,16)}. 하지만 침규 콘딜로마가 항문암의 발병 병인으로서의 가능성에 대한 객관적인 신중한 연구가 진행되어야 할 것이다.

최근 Flow cytometer를 이용한 DNA ploidy 형태가 대장 및 항문암의 예후와 관계가 있다고 보고하고 있다. non-diploid를 갖는 종양에서 예후가 불량하고, 암세포의 침윤정도가 심하며, 임파선 전이나 원격전이가 있는 경우가 많으며, 재발의 빈도가 높고 치료에도 잘 반응하지 않고 생존율도 낮다^{5,8,14,18,19)}. 그런데 궤양성 대장염, 가족성 대장 용종증 및 선종 등 대장암의 전암 질환에서 aneuploidy 형태가 나타난다고 보고되고 있어 비정상적인 핵산양을 갖는 것이 암성변화에 선행하는 변화의 일종이라 여겨지고 있다¹⁾.

자궁경부의 병변의 핵산 ploidy 검사에서 aneuploidy가 비정상적인 유사분열 및 악성도가 높은 상피내 종양과 밀접함이 보고되고 있고⁶⁾ 방광내의 인유두종 바이러스에 감염된 침규 콘딜로마 3예중 2예에서 aneuploid가 나타남을 보고하고 있다³⁾. 저자의 경우 2예에서 tetraploid, 6예에서 aneuploid를 보여 전체 항문부 침규 콘딜로마중 30%에서 non-diploid의 양상을 보였다. 이결과로 항문부의 침규 콘딜로마가 항문암의 전암 병변임을 증명할 수는 없지만 암변화의 전단계로 핵산의 변화가 초래되었을 가능성이 있고 실제로 항문관 상부에 발생하였던 큰 침규 콘딜로마는 두개의 DNA stemline을 갖는 병변이었는데 1년후에 다시 시행한 조직검사서 편평상피암으로 판명되었다. 위의 결과들로서 저자들은 항문부의 침규 콘딜로마가 항문암의 전암병변중의 하나가 될 수 있다고 생각한다.

결 론

27예의 항문부 침규 콘딜로마에서 DNA ploidy의 형태는 Diploid가 19예로 70%이고 tetraploid는 2예로 8%, aneuploid는 6예로 22%를 보였다. DNA multiploid의 형태를 보였던 1예에서 1년후 항문암이 발생하였다.

침규 콘딜로마에서 nondiploid가 27예중 10예로 30%를 차지하고 있고 1예에서 침규 콘딜로마가 항문암으로 전환된 경우가 발견되어 침규 콘딜로마가 항문암의 전암 병변중의 하나임을 추정할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Barlogie B, Raber MN, Schumann J, Johnson TS, Drewinko B, Swartzendruber DE, Gohde W, Andreeff M, Freireich E: *Flow cytometry in clinical cancer research. Cancer Res* 43: 3982-3997
- 2) Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden MS, Coates RJ, et al: *Sexual practices, sexually transmitted disease and the incidence of anal cancer. N Engl J Med* 317: 973-977, 1987
- 3) Del Mistro A, Koss LG, Braunstein J, Bennett B, Saccomano G, Simons KM: *Condyloma acuminata of the urinary bladder: natural history, viral typing, and DNA content. Am J Surg Pathol* 12: 205-215,

1988

- 4) Duggan MA, Boras VF, Inoue M, McGreer SE, Robertson DI: *Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias, and squamous carcinomas with in situ hybridization. Am J Clin Pathol* 92: 16, 1989
- 5) Fenger C, Bichel P: *Flow cytometric DNA analysis of anal canal epithelium and ano-rectal tumors. Acta Path Microbiol Scand Sect A* 89: 351, 1981
- 6) Fujii t, Crum CP, Winkler B, Shi Fu Y, Richard RM: *Human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia: histopathology and DNA content. Obstet Gynecol* 63: 99-104, 1984
- 7) Gal AA, Meyer PR, Tayler CR: *Papillomavirus antigens in anorectal condyloma and carcinoma in homosexual men. JAMA* 257: 337-1987
- 8) Goldman S, Auer G, Erhardt K, Seligson U: *Prognostic significance of clinical stage, histologic grade and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. Dis Colon Rectum* 30: 444, 1987
- 9) Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DD, Nikoloff BJ, Kristiansen JJ: *Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids and smoking. Nat Cancer Inst* 81: 1726, 1989
- 10) Lee SH, McGreger DH, Kuziez MN: *Malignant transformation of perianal condyloma acuminatum: a case report with review of the literature. Dis Colon Rectum* 24: 467, 1981
- 11) Ngoi SS, Stainano-Coico L, Godwin TA, Wong RJ, DeCosse JJ: *Abnormal DNA ploidy and proliferative patterns in superficial colonic epithelium adjacent to colorectal cancer. Cancer* 66: 953-959, 1990
- 12) Peters RK, Mack TM: *Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. Br J Cancer* 48: 629-636, 1983
- 13) Prasad ML, Abcarian H: *Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. Dis Colon Rectum* 23: 191, 1980
- 14) Scott NA, Beart RW, Weiland LH, Cha SS, Liever MM: *Carcinoma of the anal canal and flow cytometric DNA analysis. Br J Cancer* 60: 56, 1989
- 15) Shelly WB, Wood MG: *Transformation of the common wart into squamous cell carcinoma in a patient with primary lymphedema. Cancer* 48: 820, 1981
- 16) Siegel A: *Malignant transformation of condyloma acuminatum: Review of the literature and case report. Am J Surg* 103: 613, 1962
- 17) Suzuki K, Muto T, Masaki T, Morioka Y: *Microspectrophotometric DNA analysis in ulcerative colitis with special reference to its application in diagnosis of carcinoma and dysplasia. Gut* 31: 1266-1270, 1990
- 18) 김영진, 조철균, DeCosse JJ: *항문암의 DNA ploidy 형태의 분석 - 예후와의 관계 - 대한암학회지* 24: 233, 1992
- 19) 이봉화, 신희용, 우제홍, 이찬영: *항문암 26예 보고. 대한대장항문병학회지* 4: 79, 1988