

## PAP 방법을 이용한 Wilms' Tumor에서의 hCG, hPL 및 SP<sub>1</sub>에 대한 고찰

중앙대학교 의과대학 임상병리과

김현태 · 김형일 · 박애자 · 박태수

해 간단한 문헌고찰을 하였다.

### 서 론

Wilms' tumor를 포함한 신장의 원발성종양의 기원에 대한 논란이 다양하여 중배엽(mesoderm)<sup>1)</sup>, 중신(mesonephrose)<sup>2)</sup>, 후신(metanephrose)<sup>3)</sup> 그리고 신경릉(neural crest)<sup>4)</sup> 등의 주장이 있지만 근래에 이 종양의 기원은 후신성조직이라는설<sup>5)</sup>이 일반적으로 받아들여지고 있다. 이 주장을 뒷받침하기 위한 현대적인 여러 방법들을 이용한 연구들이 진행되어오던 중 Wilms' tumor-associated antigen들이 다양하게 대두되었고<sup>6-11)</sup>, 이중 특히 oncofetal wilms' antigen (OWA)은 9주된 태아의 신장에서도 나타난다는 것도 밝혀져 있다<sup>6)</sup>.

또한 일련의 oncofetal antigen으로 알려져 있는 human chorionic gonadotrophin (hCG), human placental lactogen(hPL) 및 pregnancy-specific  $\beta$  glycoprotein(SP<sub>1</sub>) 등이 태반의 합포체성영양세포(syncytiotrophoblast) 뿐 아니라 배아조직, 특히 미성숙 적혈구, 연골세포 및 간에서도 생산가능한 물질임을 본 교실에도 제시한 바 있었는데<sup>12,13)</sup> 이점에 착안하여 배아세포에서 기원한 Wilms' tumor에서도 이들 물질을 생산할 가능성이 있으리라 생각하여 Wilms' tumor로 진단된 조직에 항 hCG, hPL 및 SP<sub>1</sub> 가토현청을 1차 항체로 peroxidase-antiperoxidase (PAP) 염색을 하여 이들 물질의 생산유무를 관찰하였으며 이들이 각종 종양에서 출현된다는 점에 비추어 앞에서 말한 OWA가 단일물질인지 복합체인지는 분명치 않으나, hCG, hPL 및 SP<sub>1</sub>과의 관계를 밝히기 위

### 증 례 보 고

환 자 : 김○현, 2 1/2세, 여자.

주 소 : 우측 옆구리의 종괴촉지

과거력 : 3.8kg, 정상분만

가족력 : 특이 사항 없음

현병력 : 비교적 건강하게 보였으며 복부는 팽창되어 있고 간장은 3횡지 반정도로 촉진되었으며 우측 늑골 척추자 부위에서 압통을 나타내었다.

검사실 소견 : 입원당시 시행한 일반혈액학적 소견으로는 혈색소치 10.8 gm/dl로 저하되고, 백혈구 14300 /mm<sup>3</sup>로 증가되었으며 적혈구 455만/mm<sup>3</sup>, 혈소판은 43만/mm<sup>3</sup>이었고 분절 호중구 53%, 림파구 45%, 호산구 2%였으며 유핵적혈구 2.7%를 나타내었다(Table 1). 소변검사에서는 백혈구가 많이 출현하였고 생화학적 검사에서는 alkaline phosphatase 14 IU/L, LDH 157 IU/L로 증가되어있었다(Table 2).

방사선적 검사 : KUB 상 우측옆구리에 보이는 종괴 음영때문에 복부 초음파검사를 시행한 결과 우측 후복막강에 증식성 종괴가 있음이 판명되었다.

골수검사 소견 : 입원 2일째에 시행한 검사는 M/E 비율 2:1의 정상범위였고, 다른 세포의 분포율도 정상내 범위였으나 3.9%의 이상세포가 관찰되었고 조직 표본상 pseudorosette를 형성하는 세포들로 관찰되어, 그 기원을 알 수 없는 종양의 골수침범을 확인하였다(Table 3).

병리학적 소견 : 입원 7일째에 우측 신절제술을 시행하여 저자들이 받은 신장은 크기 13×19×5 cm, 무게 750 gm 정도의 비교적 정상적인 모습을 유지한 채 커져 있는 상태였으며, 절단면상 종양조직은 매우 큰 구면상 종괴(spherical mass)를 이루고, 정상조직은

접 수 : 1984년 7월 5일

\* 본 논문은 1983년 추계학술대회(강남성모병원)에서 발표하였음.

Table 1. CBC findings

	12/Aug	22/Aug	28/Aug
Hemoglobin(gm/dl)	10.8	13.2	11.9
RBC( $\times 10^4$ /ml)	458	537	452
WBC(/ml)	14,300	11,400	6,500
Diff. counted			
band	53	53	48
segmented	—	—	—
lymphocyte	45	42	45
eosinophil	2	5	7

외측으로 밀려 소량만 남아 있었다. 종양조직은 특징적인 점액종상이었고 국소적인 출혈성 괴사가 있었다.

현미경적 소견에서는 많은 비정형세관(abortive tubule)과 비정형 사구체로 구성된 종양이었고 평활근 세포도 관찰할 수 있었다.

PAP 염색 소견 : 항 hCG, hPL 및 SP<sub>1</sub>가토혈청에 대해서 모두 비정형세관세포의 세포질과 결체조직 세포의 세포질내에 조대한 과립상의 적갈색 양성반응으로 나타났다. 상기 세가지 항체 모두 같은 장소에서 동일한 강도로 나타낸 것은 아니나, 이들의 분포는 거의 비슷하게 비정형세관 세포와 결체조직의 세포내에 국한되어 나타났다(Fig. 1).

치료 및 경과 : 신절제술 후에 주 1회의 vincristin 0.9 ng 정맥주사, 주 6회의 actinomycin D 15  $\mu$ g 정맥주사를 3차례 걸쳐 시행하였고, 15일간 3500 rad의 방사선 치료후의 일반혈액학적 소견은 정상 범위였고, 생화학적점사도 alkaline phosphatase 77 IU/L, LDH 157 IU/L로 약간 호전되어, 퇴원후 외래로 관찰중이다(Table 2 & Table 4).

Table 2. Urinalysis and chemistry findings

* Urinalysis		
RBC	1-10/hpf	
WBC	Many	
Vanilylmandelic acid	0.6gm/12hr.	
Alpha fetoprotein	Negative	
* Chemistry		
	12/Aug	24/Aug
Glucose, fasting(mg/dl)	60	
BUN(mg/dl)	13	9
Creatinine(mg/dl)	0.7	0.7
Alkaline phosphatase(IU/L)	142	77
LDH(IU/L)	193	157
SGOT(IU/L)	35	27
SGPT(IU/L)	18	24
Total protein(gm/dl)	6.1	6.6

## 고 찰

Wilms' tumor는 신장을 침범하는 다양한 조직소견을 보이는 악성 배아성종양으로 1889년 Wilm이 처음 명명하였고<sup>16)</sup>, 그 후 여러가지 이름으로 불리워왔으며 이중 특히 사용되는 것은 nephroblastoma, embryoma of the kidney, 그리고 mixed tumor of the kidney 등이다<sup>16)</sup>.

이 종양에 대한 조직형성기전은 논란이 되어서 중배엽<sup>1)</sup>, 중신<sup>2)</sup>, 후신<sup>3)</sup> 그리고 신경릉라는 여러 가설들이 있었으나 오늘날에는 후신성조직(metanephric tissue)에서 기원하며<sup>3,17)</sup>, 여러 방향으로 다양한 정도로 분화한다는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다<sup>17)</sup>.

Table 3. Bone marrow aspiration and biopsy findings

* M/E ratio 2:1			
* Myeloblast	—	Pronormoblast	1.7%
Promyelocyte	5%	Basophilic normo blast.	3.4%
Myelocyte	10.7%	Polychro. normo blast.	17.2%
Metamyelocyte	12.4%	Orthochro. normo blast.	0.9%
Band form	5.3%	Lymphocyte	14.8%
Segmented	15.4%	Histiocyte	5.1%
Eosinophil	3.9%	Tumor cells	3.9%

\* Pseudorosette and tumor cell clumpings are noted on aspirates and tumor cell aggregates are shown in B.M. section.

Table 4. Follow up CBC findings

	22/Sep.	20/Oct.	22/Nov.	(83') 25/Feb.	27/May
Hemoglobin(gm/dl)	11.6	9.8	10.4	11.6	12.0
WBC(/mm <sup>3</sup> )	6,700	5,000	10,900	5,000	16,800
RBC( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	439	338	354	466	—
Platelet( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	455	132	214	332	—
Diff.					
Segment form	64	18	72	60	58
Band form	6	1	—	—	—
Monocyte	4	4	2	2	2
Eosinophil	2	3	—	2	2
Lymphocyte	—	67	26	36	40
Atypical lymphocyte	2	3	—	—	—
Myelocyte	2	4	—	—	—
Normoblast	—	4	—	—	—

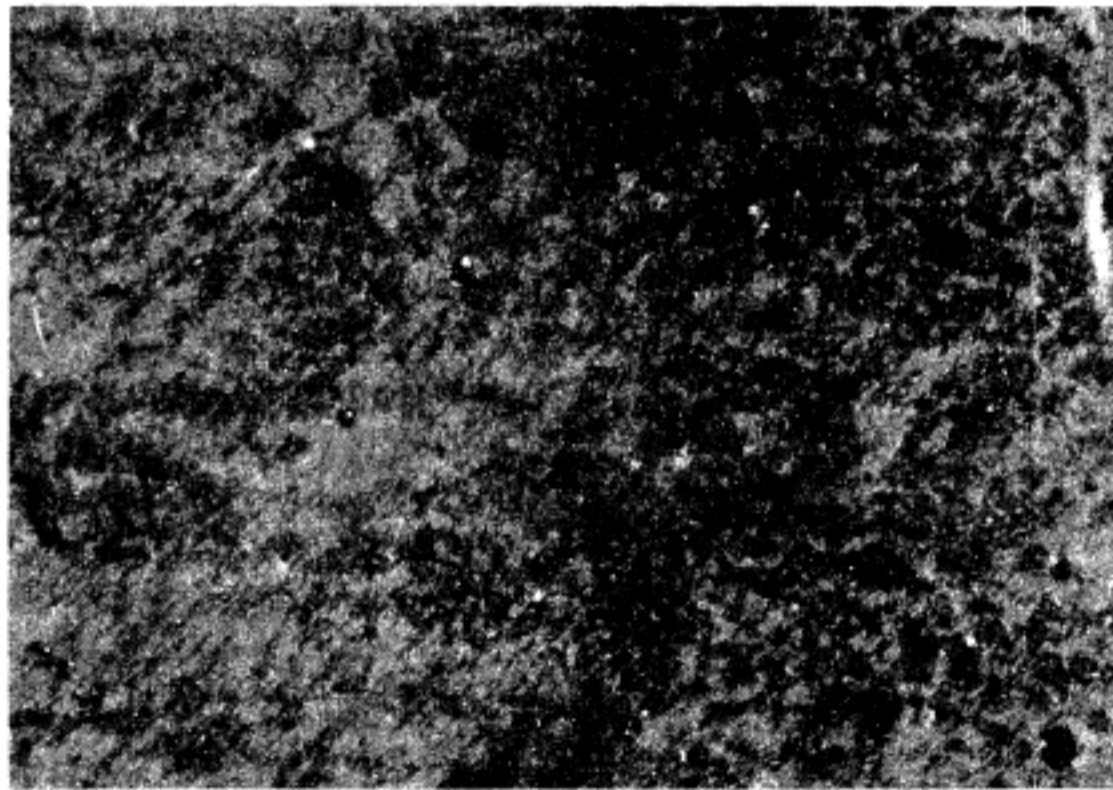


Fig. 1. Coarse granular positive reaction of anti SP<sub>1</sub> antibody with abortive tubular epithelium and connective tissue of Wilms' tumor. Demonstrated by immunoenzyme PAP method. ( $\times 400$ )

Wilms' tumor를 포함한 원발성 신종양의 조직기원에 대해서 많은 논란이 있었으며, 최근 새로운 방법을 이용한 연구로 해결이 되어가고 있다. 예를들면, 신종양과 조직의 cholesterol에 대한 조직화학적, 분석화학적 연구에서는 피질부 선종과 암종이 곡세뇨관(convoluted tubule)에서 기원한다는 것이 밝혀졌고<sup>19)</sup>, 전자현미경을 통해서도 신암종의 세포가 근위곡세뇨관의 brush border와 같은 구조를 가지고 있다는 것이 밝

혀지고 있으며<sup>19,20)</sup>, 면역형광항체법(immunofluorescence method)로는 근위신세관의 brush border region(BB)과 원위세관의 Tamm-Horsfall protein(TH)에 반응하는 항원형을 이용한 연구에서 Wilms' tumor가 이두가지에 모두 반응하는 것으로 미루어, 더욱 원시중신조직에서 기원한다는 결정적인 증거로 주장하는 경우도 있다<sup>6)</sup>. 이런 배아성세포에서 기원하기 때문에 신장구성성분, 결합조직 또는 근육등으로 분화할 수

있다는 주장이 있으며<sup>3,6)</sup>, 본 증례에서도 소량의 근조직을 확인할 수 있었다.

특히 지난 몇년간 Wilms' tumor associated antigen에 대한 몇개의 연구가 있었고<sup>6,9)</sup>, 이를 통해 Wilms' antigen(W antigen), fetuin-like antigen, nephroblastoma-associated antigen, nephroblastoma-specific antigen of okada 등으로 불리워지는 물질을 발견해냈다<sup>6)</sup>.

W-antigen은 정상성인과 태아의 조직내에는 없는 항원으로, 모든 nephroblastoma에서 나타나는 것은 아니라, 위, 유방, 신장 등의 종양에서도 나타나는 것으로 밝혀졌다<sup>6)</sup>. Fetuin은 fetal, new-born calf의 혈청내에 존재하는 물질로, 전기영동에서  $\alpha$ -motility를 보이는 trypsin-sensitive polyanionic mucopolysaccharide이며, nephroma-associated antigen은 W-antigen과 교차반응하지 않고, 전기영동상  $\gamma$ 와 후  $\gamma$ 대에 위치하는 trypsin-sensitive한 물질이다.

특히 kumar 등이 발견한 oncofetal-Wilms' antigen(OWA)은 대개의 Wilms' tumor, 특히 tubular variety에 존재하며 9~10주된 태아의 신장에도 있으나, 정상신장이나 12주 이상된 태아의 신장에서는 나타나지 않는 물질인 것으로 밝혀져 있다<sup>6)</sup>.

저자들이 시행한 hCG, hPL, 및 SP<sub>1</sub>은 응모의 합포체성 영양세포에서 뿐 아니라 태아조직 특히 비성숙적혈구, 연골세포, 간등에서도 생산가능한 물질이거나 세포표면에 수용체로 존재한다는 것이 알려져 있는데<sup>12,13)</sup>, 앞에서 말한 OWA가 단일물질인지 또는 몇가지 종류의 복합체인지는 알 수 없으나, 태아기에 생산된다는 점이 이들과 일련의 관계가 있으리라고 생각되며, 배아기 유래인 다른 종류의 종양에서도 hCG, hPL, 과 SP<sub>1</sub>등과 같은 물질이 생산될 가능성을 제시하는 것이며, 이에 대한 추후의 연구가 있어야 된다고 사료된다.

일반적으로 (PAP) 염색방법은 horseradish peroxidase(HRP)를 항체에 면역학적으로 결합을 이용하는 것으로서, 항원-항체간에 특이한 반응을 하며<sup>21)</sup>, 소량의 항원과 항체가 있어도 찾아낼 수 있기 때문에<sup>22)</sup>, 최근 많은 학자들이 이 방법을 이용하고 있다. PAP는 염색상에 따라 크게 두가지로 볼 수가 있는데, 세포질내에 과립상의 물질이 출현하거나 세포막이나 세포의 유리면에 선상의 반응으로 나타나는데, 세포질내에 존재할 때는 세포자체가 그 물질을 생산하는 것으로 해석하고<sup>23)</sup>, 세포막이나 세포의 자유면에 연하여 나타나는 선상의 반응은 수용체이거나 Finn 등이 가

정한 surface repellent molecule(SRM)인 가능성도 시사되고 있다<sup>24)</sup>. 본 증례에서는 비정형세관 세포의 세포질이나 결체조직 세포의 세포질 내에 조대한 과립들이 관찰되어, 이 조직 자체가 이들 물질을 생성하는 것으로 볼 수 있다고 사료된다.

### 결 론

peroxidase-antiperoxidase(PAP) 염색방법을 이용하여 Wilm's tumor에 항 hCG, hPL, 및 SP<sub>1</sub> 가토혈청염색을 하였던 바, 종양세포내에서 양성반응을 보이는 조대한 과립물질이 다량 관찰되어 이들 종양세포에서 이 물질들이 생성되고 있다고 사료되어 보고하는 바이다.

### REFERENCES

- 1) Conheim J: *Congenitalis qcergestreiftes Muskelsarkom der nieren. Virchow Arch Path Anat Physiol* 65:65, 1875
- 2) Eberth CJ.: *Myoma sarcomatodes tenum. Virchows Arch Path Anat Physiol* 55:518, 1872
- 3) Trembray M: *Ultrastructure of a Wilms' tumor and myogenesis. J Pathol* 105:269, 1971
- 4) Masson P: *Le constituant nerveus des tumerus de Wilms. Annl's Anat Path* 2:133A, 1975
- 5) Willis RA: *Pathology of tumors, 4th ed, London, p944-951, 1967*
- 6) Kumar S, Marsden HB, and Kumor P: *A study of childhood tumors using xerogenic antiserum. Br J Cancer* 52(4):245, 1980
- 7) Pochdly C and Miller DR: *Immunologic studies. In Wilms' tumors New York Wiley, p57-62, 1976*
- 8) Burtin P and Gendron MC: *A tumor associated antigen in human nephroblastoma. Proceedings of the National Academy Ciencias(Washington)* 70, 2051, 1973
- 9) Wise KS, Allerton SE, Trump G, Powars D and Beierie JW: *A fetuin-like antigen from human nephroblastoma. Inter J Cancer* 16:199, 1975
- 10) Samuel EA and Hojn WB: *Abnormal extrace-*

- llular components in Wilm's tumor. Cancer reasrch 30:679, 1970*
- 11) Wilbur AF and Julius R: *Basement membrane antigen in Wilms' tumor. Laboratory Investigation 44(4):375, 1981*
  - 12) 박양서, 김두호 : 임신단백질 합성 부위에 대한 면역 형광학적 연구. 대한산부인과학회지 23:575, 1980
  - 13) 김희숙, 박태수 : 태반단백질 (SP<sub>1</sub>, hCG, & hPL) 의 태아조직내 존재에 대한 면역 조직화학적 연구. 중앙의대지 7:173, 1982
  - 14) Grawitz P: *Die Sogenannte Lipome der Niere. Virchows Arch Pathol Anat 93:39, 1883*
  - 15) Culp OS and Harman FW: *Mesoblastic nephroma in adult: A clinicopathologic studies of Wilms' tumor and related renal neoplasms. J Urol 60: 552, 1948*
  - 16) Sutow, Vietti and Fernbach: *Clinical pediatric oncology, 2th, Mosby, 538, 1977*
  - 17) Wallace AC and Nairn RG: *Renal tubular antigens in kidney tumors. Cancer 29:977, 1972*
  - 18) Leary T: *Crystalline ester cholesterol and adult cortical renal tumors. Pahtology 50:151, 1950*
  - 19) Oberling C, Riviere M and Haguenu F: *Ultrastructure of clear cells in renal carcinoma and its importance for the demonstration of their renal origin. Nature 186, 402, 1960*
  - 20) Seljeid R and Ericsson JLE: *Electron microscopic obserbation on specialization of the cell surface in renal clear cell carcinoma. Lab Invest 14:435, 1965*
  - 21) Masson DY and Sammons RE: *The labeled antigen method of immunoenzymatic staining. J Histochem 27:832, 1979*
  - 22) Hsu SM and Ree HJ: *Self-Sandwitch method. An improved immunoperoxidase technique for the detection of small amounts of antigen. Am J Clin Pathol 74:32, 1980*
  - 23) Halmi NS: *Immunoperoxidase staining of primitive pituitaries with antibodies against the beta subunit of human pituitary glycoprotein hormons. J Histochem Cytochem 29:837, 1981*
  - 24) 박태수 : 임신단백질의 면역학적 측면에 대한 가설. 한국의과학 14:37, 1983

= Abstract =

**Histochemical Observation of hCG, hPL and SP<sub>1</sub> in Wilms' Tumor by PAP Method**

Hyoun Tae Kim, M.D., Hyeong Il Kim, M.D.,  
Ae Ja Park, M.D. and Tae Soo Park, M.D.

*Department of Clinical Pathology  
College of Medicine, Chung Ang University*

Intracellular and extracellular products could be demonstated by immunohistochemical studies, especially PAP method.

Authors were studied by the positivity of hCG, hPL and SP<sub>1</sub> in the cytoplasm of tumor cells.

Therefore the tumor cells of Wilms' tumor were suggestive of the capability of the above hormonal productio.