

# 결장 선암에서의 혈액군 A, B, H 동종항원 출현에 대한 면역조직화학적 연구

고려대학교 부속병원 병리과

박 성 혜 · 이 갑 노 · 백 승 룡

## 서 론

혈액군 동종항원 (Blood group isoantigen) A, B, 그리고 H는 적혈구 및 내피세포뿐만 아니라 신체 전부위의 상피세포와 체액의 약 80%에서 발견되는 탄수화물성 세포 표면 표지물의 한 종류이다<sup>1-6)</sup>.

혈액군 항원은 Szulman<sup>1-3)</sup>의 연구에 의하면 태생기 초기에 상피세포벽 항원으로 널리 분포되어 태생 12주에는 피부, 식도, 하부요도, 질부에 국한되어 나타났다가 태아의 형태학적, 기능적 분화에 따라 위장관, 폐, 갑상선, 뇌하수체 등에서 그 조직마다 특정 시기에 나타난다. 따라서 혈액군 동종항원은 간, 부신, 그리고 신경계를 제외한 심, 맥관계 내피세포와 신체 전 부위의 대부분의 상피세포에 존재한다. 그러나 상피세포가 악성화하면 혈액군 동종항원의 소실이나 정상과 다른 혈액군으로의 변화 또는 정상에서 존재하지 않던 혈액군 항원의 출현 등이 일어난다고 한다.

이러한 혈액군 동종항원의 변화기전은 (1) A, B 항원의 결손<sup>6-9)</sup>, (2) 항원 전구 물질의 축적<sup>10)</sup>, (3) 어떤 당지질의 증가 또는 신생<sup>5,11,12)</sup>, (4) 부적합 혈액군 항원의 생성<sup>13-18)</sup>, (5) 혈액군 탄수화물 사슬을 포함하고 있는 Sialylated substance의 생성<sup>19-21)</sup> 등으로 설명되고 있다.

최근 방광의 이행상피암을 비롯한 위장의 선암, 대장의 선암, 췌장의 선암, 피부암 등 다수의 상피세포성 악성종양에서 혈액군 동종항원 A, B 그리고 H의 변화가 일

어나며 그것이 그 종양의 재발 및 전이 등의 예후판정에 영향을 미치고 있음이 관찰되어 이에 대한 흥미가 더해가고 있다<sup>6-8)</sup>. 또한 혈액군 동종항원은 복구 및 재생<sup>22)</sup>, 비정형<sup>23)</sup>, 화생과 이형성<sup>24-26)</sup> 등을 보이는 상피세포에서도 변화한다고 한다.

정상적으로 이러한 항원을 가지고 있던 세포에서 동종항원의 소실은 역형성의 형태학적 역분화와 유사한 면역학적 역분화의 증거로 해석되고 있다<sup>24-33)</sup>.

그간 방광의 이행상피세포암등에서는 국내<sup>34)</sup>에서 연구가 이루어져 있으나 대장의 경우 아직 충분한 연구가 뒷받침되지 못하고 있어 저자는 대장의 선암 30예에서 혈액군 동종 항원의 출현 여부를 면역효소법으로 관찰하고 종양의 전이 및 재발과의 연관 관계를 고찰하였다.

## 연구대상 및 방법

연구대상은 1983년부터 1987년까지 고대 부속 구로 병원에서 대장의 선암으로 진단되어 결장 절제술을 받은 대장의 선암 중 상행결장의 7예, 횡결장의 2예, 직장과 S자 결장의 21예 등 총 30예를 대상으로 하였다 (Table 1).

선택된 환자의 연령분포는 21세에서 77세까지로 평균 연령은 53.7세이었다. 혈액군에 따른 분포를 보면 A형이 12명, B형이 7명, O형이 8명, AB형이 3명이었다. 대장의 선암의 분화정도는 잘 분화된 것으로부터 미분화된 것까지 있었으며 점액성 선암과 Signet ring 형 선암이 각각 3예와 1예 포함되어 있었다. 선택된 선암의 stage는 수정된 Duke의 분류에 의해 B<sub>1</sub>에서 D까지 있었으며 B<sub>1</sub>이 2예, B<sub>2</sub>가 11예, C<sub>1</sub>이 4예, C<sub>2</sub>가 9예, 그리고 D가 4예이었다. 30예 중 19예에서 임파선에 전이가 있었으며 2예에서 후에 재발하였다.

본 논문의 요지는 1987년 10월 23일 대한병리학회 제13차 추계학술대회에서 구연 되었음.

Table 1. Clinopathologic findings of the colonic adenocarcinomas

Case	Age/Sex	Blood type	Location of colon	Differentiation	Duke's stage	LN metastasis
1	69/F	B	Ascending	Moderate	B2	0/26
2	37/F	A	Ascending	Well	B1	0/20
3	51/M	A	Ascending	Well	C2	5/15
4	54/M	A	Ascending	Moderate	C2	6/9
5	67/F	A	Ascending	Moderate	C2	6/22
6	55/M	A	Ascending	Poor	C1	4/96
7	30/M	O	Ascending	Moderate	C1	3/20
8	21/M	A	Transverse	Mucinous	C2	10/18
9	57/M	O	Transverse	Poor	C2	18/67
10	46/M	A	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/88
11	77/M	A	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/12
12	61/M	A	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/11
13	39/M	A	Rectosigmoid	Moderate	C2	19/19
14	68/M	A	Rectosigmoid	Well	C1	2/4
15	50/F	A	Rectosigmoid	Well	C1	1/9
16	54/F	B	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/11
17	69/M	B	Rectosigmoid	Well	B2	0/12
18	51/F	B	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/13
19	35/M	B	Rectosigmoid	Poor	D	9/22
20	75/F	B	Rectosigmoid	Moderate	D	2/3
21	68/M	B	Rectosigmoid	Moderate	D	3/18
22	40/F	O	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/2
23	54/M	O	Rectosigmoid	Well	B1	0/13
24	70/F	O	Rectosigmoid	Moderate	B2	0/16
25	55/M	O	Rectosigmoid	Signet ring	C2	3/6
26	53/M	O	Rectosigmoid	Moderate	C2	8/11
27	36/F	O	Rectosigmoid	Mucinous	D	14/27
28	46/M	AB	Rectosigmoid	Mucinous	C2	21/25
29	54/F	AB	Rectosigmoid	Moderate	B2	2/19
30	71/M	AB	Rectosigmoid	Well	B2	2/19

대조군으로는 상행결장의 정상점막을 양성 대조군으로, 직장의 만성 염증으로 진단받은 조직을 음성 대조군으로 이용하였다. 한편 불력의 선택시 3예를 제외한 27예에서 암조직과 정상 점막 상피 세포가 공존하는 조직 절편을 선택하여 이를 비교관찰하였으며, 실험조직내에 있는 적혈구와 내피세포가 염색상의 양성 대조군으로, 평활근과 결합조직이 염색상의 음성대조군으로 이용되었다.

조직에서 혈액군 항원의면역조직화학적검색은 특이적 혈구 밀착 검사<sup>33,35)</sup>로써 종래의 polyclonal antisera의 이용이나 면역 형광법 혹은 면역 효소법으로 이루어질 수

있다.

본 연구에서는 혈액군 동종 항원의 검색을 상품화되어 이용 가능한 Human anti-blood group substance type A, B and H (Biogenex laboratories)을 이용하여 면역 효소법으로 염색하였다. 본 면역 효소법의 자세한 방법은 table 2와 같다.

혈액군 항원을 특이하게 검색하는 본 monoclonal antibodies법은 표준화가 잘 되어 있으며 다른 무수한 종양 표식자들과 객관적 비교가 가능하여 가장 유용한 방법으로 알려져 있으며 판독이 용이하여 면역 효소법을 채택하였다.

**Table 2.** Immunoperoxidase technique for localization of blood group substance

1. 조직을 6 um 두께로 절편하고 탈파라핀 후 흡수시킨다.
2. 0.05 M, pH7.6 PBS buffer에 씻어낸다.
3. 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 용액을 떨어뜨리고 실온에서 10분간 방치후 증류수로 세척한 다음 PBS buffer에 5분간 담가둔다.
4. Normal goat serum을 조직위에 떨어뜨리고 20분간 실온에 방치한다.
5. PBS로 수세하지 않고 과잉의 혈청을 그대로 털어 버린 뒤 primary antibody를 떨어뜨린 후 20분간 방치한 다음 PBS에 씻어내고 PBS bath내에 20분간 담가둔다.
6. 조직위에 link antibody를 떨어뜨리고 20분 후 PBS bath에 20분간 담가둔다.
7. 조직위에 labeling antibody를 떨어뜨리고 20분 후 PBS buffer에 씻고 PBS bath에 20분간 담가둔다.
8. Substrate buffer (acetate buffer 2 mL + hydrogen peroxide 1 drop + AEC substrate 1 drop)를 조직위에 떨어뜨린 후 40분 후 증류수로 씻어낸다.
9. Mayer's hematoxylin에 5분 염색후 수세하고 0.1% ammonium water에 담근후 흐르는 물에 수세한다.
10. Glycerol gelatine으로 mounting한다.

**Table 3.** BGS positivity in 27 normal colonic mucosa adjacent to carcinoma

Location	BGS (+)	BGS (-)
Ascending	6	0
Transverse colon	1	1
Rectosigmoid	0	19

**Table 4.** BGS positivity in 30 colon carcinoma

Location	BGS (+)	BGS (-)
Ascending	4	3
Transverse colon	0	2
Rectosigmoid	12	9

거나 또는 점액공포가 적색으로 염색되었다. 항혈액군으로 염색된 선암조직도 정상상피에서 염색된 것과 비슷한 염색상을 보였다.

## 연구 결과

### 1. 정상 대장 점막에서의 A, B, H 혈액군 동종 항원의 출현

모든 재료는 10% 중화 포르말린에 고정된 후 파라핀에 봉매한 것을 이용하였다. 원발성 선암 30예와 그중 전이된 임파절 19예에서 각각 한개씩의 불럭을 선택하여 4~6 um의 두께로 절편하였다. A형은 Anti-A를, B형은 Anti-B를, O형은 Anti-H를 그리고 AB형은 Anti-A와 Anti B를 1차 항체로 이용하였다.

본 실험의 면역 효소법에서의 양성염색의 판정은 두 명의 병리의사가 같이 관찰하여 양성도를 판정하였다.

이때 종양중 30% 이상이 항체에 약하게나마 분명히 염색되었다고 판단되었을 시 항체에 대해 양성으로 반응하는 것으로 하였으며 분명히 음성인 것과 단지 소량의 광학 현미경적 병소에만 양성으로 염색되거나 약하게 양성반응을 보여서 현미경학적으로 구별하기 어려울 때는 항체에 대해 음성으로 반응하는 것으로 판정하였다.

항 혈청으로 염색된 조직에서 양성염색은 적혈구와 내피세포 표면에 적색으로 염색되었다. 이것이 그 혈액형에 특수한 항혈청으로 염색된 모든 조직에서 내인성 대조군으로 이용되었다. 결장에서 정상상피세포에서의 염색은 선구조의 내연이나 세포질내에 적색 과립으로 보이

거나 또는 점액공포가 적색으로 염색되었다. 항혈액군으로 염색된 선암조직도 정상상피에서 염색된 것과 비슷한 염색상을 보였다.

### 2. 암종에서 A, B, H 혈액군 동종 항원의 출현

부위별 암종에 혈액군 동종 항원의 출현은 상행 결장에서는 7예중 4예에서 양성이었다고 (Fig. 2), 횡결장에서는 2예 모두 음성이었으며 직장과 S자 결장에서는 21예중 12예에서 양성이었다 (Fig. 3 and Table 4).

혈액군 항원의 양성율과 암종의 분화 정도와의 관계는 분화가 좋았던 암종에서는 7예중 5예에서 양성이었으며 중등도 분화된 암종에서는 16예중 10예에서 양성이었으며 (Fig. 4, 5), 분화가 나쁜 암종에서는 4예중 1예에서 양성이었다 (Fig. 6), 점액성 선암과 signet-ring형 선암에서도 각각 3예와 1예에서 모두 음성이었다 (Fig. 7).

**Table 5.** BGS positivity according to the differentiation of the tumor

Differentiation	No. of cases	BGS (+)	BGS (-)	Positivity
Well	7	5	2	71.4%
Moderate	16	10	6	62.5%
Poor	3	1	2	33.3%
Mucinous	3	0	3	0%
Signet ring	1	0	1	0%

**Table 6.** BGS positivity in 19 primary carcinoma and in lymph nodes

	Primary	Metastatic LN	
		BGS (+)	BGS (-)
BGS (+)	8	6	2
BGS (-)	11	2	9

**Table 7.** Distribution of BGS positivity in primary carcinoma and in metastasis/recurrence

	Proximal colon		Distal colon (including T colon)	
	No. of cases	No. of mets/recurrence	No. of cases	No. of mets/recurrence
BGS (+)	4	3	12	6
BGS (-)	3	2	11	10

### 3. 임파절 전이병소에서의 A, B, H 혈액군 동종 항원의 출현

원발 병소에서 양성되었던 8예중 6예는 임파절 병소에서 양성되었고 2예는 음성이었으며 원발 병소에서 음성되었던 11예에서는 임파절 병소에서 9예가 양성되었고 2예가 양성이었다(Table 6).

### 4. A, B, H 혈액군 동종 항원의 양성율과 전이 및 재발의 발생과의 관계

결장의 위치에 따른 혈액군 동종 항원의 양성률과 전이 및 재발의 발생과의 관계를 살펴보면 상행 결장의 경우 원발암이 혈액군 항원에 양성되었던 4예중 3예에서, 음성되었던 3예중 2예에서 전이 혹은 재발을 하였으며 직장과 S자 결장의 경우 원발암이 혈액군 항원에 양성

**Table 8.** Structure of the A, B and H antigens

Antigenic designation	Structure
H	Gal $\beta$ 1-3 or 4GlcNAc-R   1, 2 Fuc $\alpha$
A	GalNAc 1-3Gal $\beta$ 1-3 or 4GlcNAc-R   1, 2 Fuc $\alpha$
B	Gal 1-3Gal $\beta$ 1-3 or 4GlcNAc-R   1, 2 Fuc $\alpha$

었던 12예중 6예에서, 음성이었던 11예중 10예에서 전이 혹은 재발을 하였다(Table 7).

## 고 안

혈액군 동종항원은 세포 표면의 탄수화물 구조로써 본래 적혈구 표면에서 검출 되었는데 이 항원이 신체 전체를 통해서 적혈구 이외의 조직에서도 표현됨이 Szulman 등<sup>1-3)</sup>의 연구 이래 밝혀졌다.

이러한 혈액군 동종 항원이 조직의 발육과 악성화시에 특수한 변화를 하는 것이 관찰되어 최근 흥미를 끌고 있다.

인간의 혈액군 동종항원의 기능적인 역할이 무엇인지는 아직 명확하지 않으나 Nicolson과<sup>36,37)</sup> Schirrmacher<sup>38)</sup>등의 연구에 의하면 발육기간 동안에는 세포-세포 간 상호 작용과 세포-간질간 상호 작용에 관여하며 악성화시에는 악성세포의 결정적인 활동력인 침습과 전이의 신호 또는 수용체로써의 기능적인 의미를 가지고 있다는 여러 증거가 있다고 보고하고 있다. 따라서 이는 혈액군 동종 항원이 인간의 상피세포성 악성 종양에서 악성 포텐셜과 이종성(heterogeneity)의 표지로써 간주될 수 있음을 시사해 주고 있다.

암종 세포에서 혈액군 동종 항원의 표현의 변화는 첫째, 정상적으로 표현되는 혈액군 동종 항원의 소실, 둘째, 정상 상피세포에서 존재하지 않는 항원의 출현으로 크게 대별할 수 있다<sup>39,40)</sup>. 세포 표면의 혈액군 동종 항원은 Table 8에서와 같이 전구 구조에 특수한 glycosyltransferase에 의해 잔류 당기가 순차적으로 첨

**Table 9.** Studies of ABH antigen expression in human carcinomas<sup>39)</sup>

Tumors	Primary site
Adenocarcinoma	Breast, colon, fallopian tube, pancreas, stomach
Angioma	
Angiosarcoma	
Cystadenoma	Ovary
Cystadenocarcinoma	
Epidermal appendage tumor	
Squamous carcinoma	Larynx, lung, oral epithelium, uterine cervix
Transitional cell carcinoma	Urinary bladder

가됨으로써 형성된다<sup>41)</sup>. 그러므로 Oligosaccharide 사슬의 불완전한 합성 또는 부분적인 감성 (Degradation) 은 정상 혈액군 동종 항원의 소실 또는 비정상 전구물질의 출현의 결과를 초래하는데 이러한 비정상적인 변화가 암종 세포에서 발생한다고 한다<sup>40)</sup>. 한편 B형이나 O형의 혈액형을 가진 환자에서 발생한 위장관 선암에서 혈액군 동종 항원 A가 표현되었다는 보고도 있다<sup>14,42,43)</sup>. 그러나 이는 단순히 oligosaccharide 사슬의 단축으로 설명되어질 수 없는 현상이다. 이러한 변화는 Tn항원<sup>44)</sup>이나 Forssman 항원<sup>45)</sup>과 같은 A항원과 교차반응을 일으키는 물질에 의해 양성으로 나타났을 가능성이 있다는 것을 배제할 수 없다. 최근 O형 환자의 대장의 선암에서 표현된 A항원이 부적합한 glycosyltransferase의 활동성과 연관이 있다는 보고<sup>46)</sup>가 있는데 이는 진정한 부적합 A항원의 표현이 부적절한 내인성 합성에 의해서 발생함을 지적하는 것이다.

지금까지 인간의 악성종양에서의 ABH항원 표현의 변화를 연구한 예는 Table 9와 같다<sup>39)</sup>. 이러한 연구들은 혈액군 동종 항원이 일종의 Oncofetal Antigen으로 표현될 수 있음을 지적하고 있다<sup>47)</sup>. 혈액군 동종 항원의 동정은 첫째, 생화학적 방법과 둘째, 혈액군 동종 항원에 대한 항체를 이용하거나 lectin<sup>48)</sup>을 이용함으로써 검출할 수 있다. 생화학적 방법에 의한 검출은 혈액군 동종 항원을 내포하고 있는 분자를 신선한 조직으로부터 분리하여 분자구조의 정확한 도해를 하는 것인데 이 방법은 많은 양의 신선한 종양 조직이 요구어진다는 점에서 한계를 가지고 있다. 또한 이 방법은 그 고유한 특성



**Fig. 1.** Colonic content of BGS is semiquantatively represented. With the most heavily shaded area representing regions of highest BGS content and unshaded areas representing regions with absence of immunochemically detectable BGS<sup>50)</sup>.

이 평균화하는 방법이므로 종양세포의 기능적인 이 종성의 지표인 혈액군 동종 항원 표현의 다양성을 연구하기는 매우 어렵다<sup>49)</sup>. 이에 비해서 두번째의 방법인 면역 조직 화학적 방법은 다음과 같은 점에서 장점을 갖고 있다. 첫째, 매우 적은 양의 조직으로 연구할 수 있다는 점, 둘째, 많은 수의 종양 검체를 일괄 처리할 수 있다는 점, 셋째, 조직 병리학적 및 세포 병리학적 소견과 관련하여 항원의 분포를 관찰할 수 있다는 점 그리고 매우 민감한 검사라는 점 등이다<sup>50)</sup>. 따라서 진단 목적으로 얻은 파라핀에 포매한 조직을 쉽게 이용할 수 있으므로 많은 수의 여러 조직에서 얻은 종양을 분석할 수 있고 이 방법을 통해 암 전구 상태의 병변에서의 항원표현 특성도 알 수 있다.

이에 저자들은 면역 조직 화학적 방법을 이용하였다. 정상 결장 상피세포의 혈액군 물질의 분포는 Szulman의<sup>1-3)</sup> 보고에 의하면 태생기에는 상행결장, 횡결장, 하행결장 등 전 부위의 상피세포가 혈액군 동종 항원을 함유하고 있다가 출생 후 곧 하행결장과 직장의 혈액군 항





Fig. 2. Positive immunoperoxidase staining for the A antigen in well differentiated adenocarcinoma of the proximal colon from a blood group A patient. Dark brown stain along the luminal border is prominent. (Hematoxylin counterstain, x250).

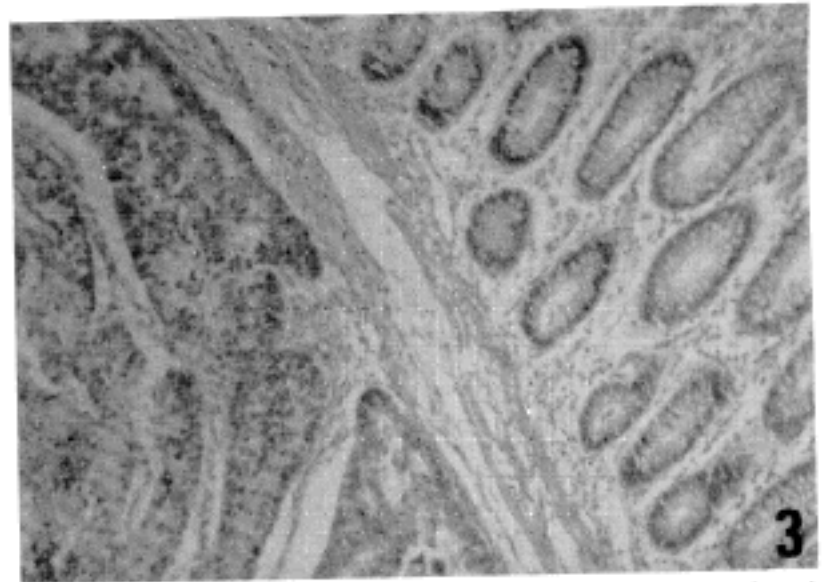


Fig. 3. Negative immunoperoxidase staining of the A antigen in moderately differentiated adenocarcinoma of the distal colon from a blood group A patient. (Hematoxylin counterstain, x250).

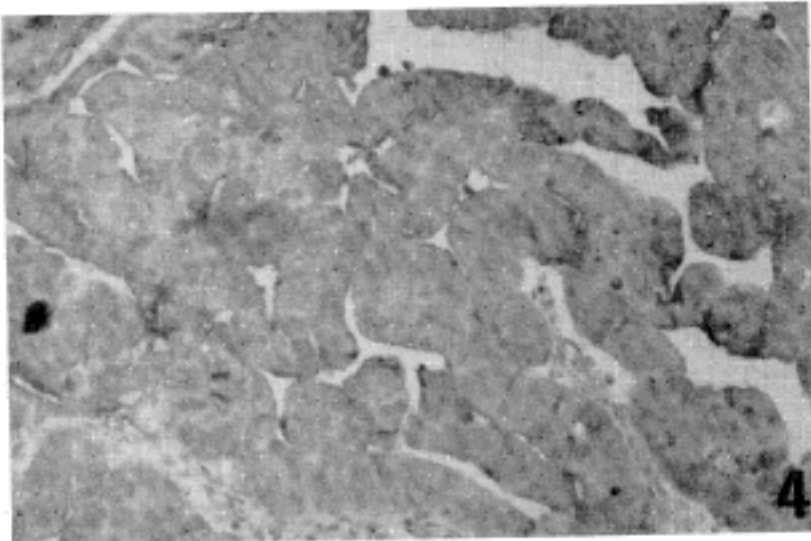


Fig. 4. Positive immunoperoxidase staining for the A antigen in moderately differentiated adenocarcinoma of the proximal colon from a blood group A patient. (Hematoxylin counterstain, x250).

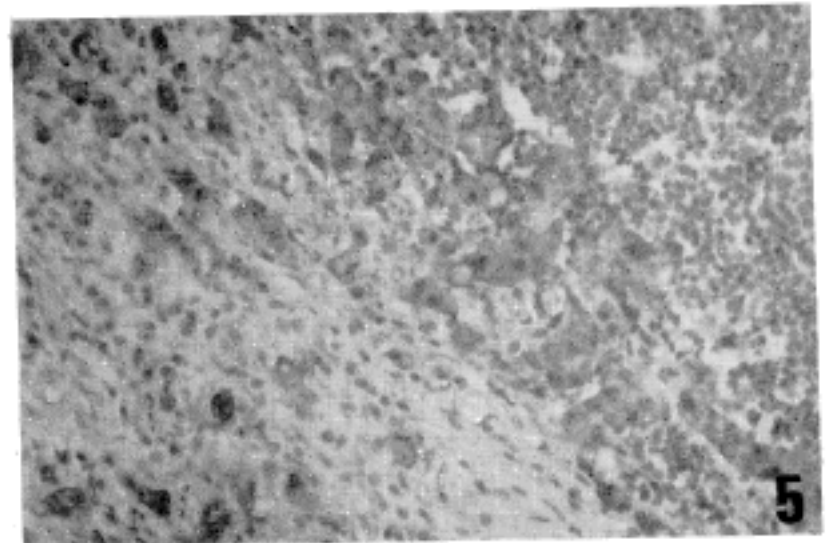


Fig. 5. Positive immunoperoxidase staining for the B antigen in poorly differentiated adenocarcinoma of the distal colon from a blood group B patient. (Hematoxylin counterstain, x250).



Fig. 6. Negative immunoperoxidase staining for the H antigen in moderately differentiated adenocarcinoma of the distal colon from a blood group O patient. (Hematoxylin counterstain, x250).

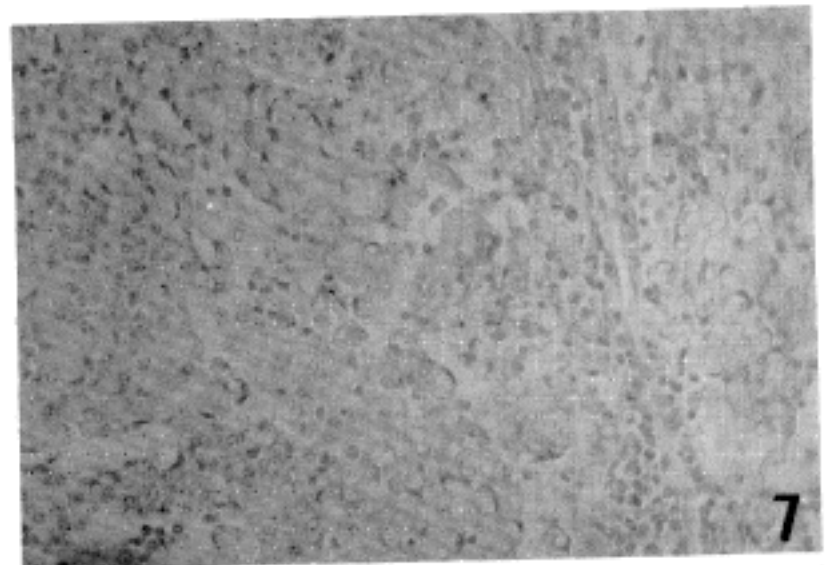


Fig. 7. Negative immunoperoxidase staining for the H antigen in signet ring cell adenocarcinoma of the distal colon from a blood group O patient. (Hematoxylin counterstain, x250).

**Table 10.** Correlation between ABH antigen expression by Low-stage bladder carcinoma and subsequent deep muscle invasion

Series	No. of pt.	ABH (+) tumors that invaded	ABH (-) tumors that invaded
Decenzo et al., 1975 <sup>53)</sup>	22	0%	89%
Bergman & Javadpour, 1978 <sup>55)</sup>	14	0%	27%
Jakse & Hofstader, 1978 <sup>57)</sup>	31	0%	69%
Emmott et al., 1979 <sup>58)</sup>	26	17%	40%
Limas et al., 1979 <sup>59)</sup>	172	15%	70%
Young et al., 1979 <sup>60)</sup>	23	11%	93%
Richie et al., 1980 <sup>61)</sup>	16	0%	71%
Johnson & Lamm, 1980 <sup>62)</sup>	30	0%	60%
Newman et al., 1980 <sup>63)</sup>	322	4%	72%
Coon et al., 1982 <sup>64)</sup>	72	5%	38%
D'Elia et al., 1982 <sup>65)</sup>	40	16%	73%
Limas & Lange, 1982 <sup>66)</sup>	110	16%	63%
Wiley et al., 1982 <sup>68)</sup>	34	0%	50%
Summers et al., 1983 <sup>67)</sup>	39	11%	52%
<b>Total</b>	<b>951</b>	<b>Mean 7%</b>	<b>Mean 62%</b>

원이 소실된다고 한다<sup>6,61-63)</sup>. 따라서 정상상피의 경우 맹장과 상행결장은 풍부한 혈액군 항원을 함유하는 반면 하행결장으로 갈수록 혈액군 항원이 소실되어 하행결장과 직장에 이르러서는 거의 존재하지 않게 된다(Fig. 1).

이러한 정상적인 소견과 비교해 볼 때 Wiley등<sup>51)</sup>의 연구에 의하면 대장의 악성종양세포에서는 상행결장의 경우 총 18예중 9예(50%)에서 존재하던 혈액군 항원이 소실되었으며 하행결장 및 직장의 경우 총 23예중 13예(56.5%)에서 혈액군 항원이 재출현하였다고 보고하고 있다.

본 연구에서도 상행결장, 횡결장, S-자결장 및 직장의 혈액군 항원 양성율은 정상상피에서는 6예중 6예(100%), 2예중 1예(50%), 19예중 0예(0%)이었으며 암종에서는 7예중 4예(57.1%), 2예중 0예(0%), 21예중 12예(57.1%)로써 정상상피에서는 하행결장으로 갈수록 혈액군 항원의 존재가 떨어지는 양상을 보였고 암종 세포에서는 상행결장과 횡결장에서는 양성이던 혈액군 항원이 암종 세포에서는 7예중 3예(42.8%)에서 음성으로 소실하는 경향을 보이는 반면 S-자결장과 직장의 경우 정상상피에서 양성이던 혈액군 항원이 암종 세포에서는 21

예중 12예(57.1%)에서 의미있는 양성물을 보여 오히려 혈액군 항원이 재출현하는 양상을 보였다.

이러한 상행결장 선암에서의 혈액군 항원의 소실과 S-자결장 및 직장 선암에서의 혈액군 항원의 재출현은 이행상피암 등 여러 상피암에서와 같이 종양세포가 태생기 세포의 어떤 특징을 표출하는 것으로 해석하고 있다. 즉 서론에서도 언급한 바와 같이 암종 세포의 이행성의 면역학적 역분화의 증거로 보여진다.

Table 10에서 보여 주는 바와 같이 Decenzo<sup>53)</sup>, Srinivas등<sup>54)</sup>과, Srinivas 및 Kiruluta<sup>55)</sup>, Lange등<sup>56)</sup>의 연구보고에 의하면 이행상피암에서 암성 상피세포에서의 혈액군 동종항원 A, B 그리고 H의 소실이 종양의 보다 악성화된 임상양상과 연관이 있어서 암세포에서 혈액군 항원의 소실은 이 종양이 보다 침입력이 강하다는 종양의 특성을 반영한다고 한다.

본 연구에서는 혈액군 항원의 변화와 전이 및 재발암과의 상관관계가 직장 및 S-자결장의 경우는 혈액군 항원이 양성일 때 12예중 6예(50%)에서 음성일 때 11예중 10예(90.9%)에서 전이 및 재발을 보여 혈액군 항원이 음성인 경우 더 잘 전이 및 재발하는 양상을 보였다( $p < 0.045$ ). 그러나 상행결장의 경우는 혈액군 항원이 양성일 때와 음성일 때 전이 및 재발이 빈도가 75%, 66.6%로 뚜렷한 차이를 보이지 않아 별 의미를 찾지 못하였다. 이는 Wiley등의 대장에서의 연구 결과와 일치하는 소견이다.

혈액군 항원 양성률과 암종의 분화 정도와의 관계는 Wiley등의 논문에 의하면 관련이 없는 것으로 보고되고 있으나 본 연구에서는 분화가 좋을수록 혈액군 항원에 대한 양성률이 높은 것으로 나타났다. 본 연구에서는 각 분화에 따른 재료의 수가 7예, 16예, 4예로 그 수가 같지 않아 분화와 혈액군 항원 양성률과의 관계는 차후 다시 표본을 선택하여 연구하여야 할 과제로 생각된다.

## 결 론

최근 암성 상피세포에서 혈액군 동종 항원의 존재여부를 분석함으로써 종양의 예후를 추정하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이에 저자는 대장의 선암 30예에서 혈액군 동종 항원 양성률을 조사하고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 상행결장, 횡결장, S-자결장 및 직장의 선암 조직

에서의 혈액군 항원 양성율은 각각 57.1%, 0%, 57.1%이었으며 주위의 정상 상피에서는 100%, 50%, 0%이었다.

2) 상행결장의 경우 원발암이 혈액군 항원에 양성일 때와 음성일 때 전이 및 재발의 빈도는 각각 75%, 66.6%이었으며 S-자결장 및 직장의 경우 50%, 90.9%이었다.

3) 분화도에 따른 혈액군 항원 양성율은 분화가 잘된 암종에서 71.4%, 중등도 분화된 암종에서 62.5%, 미분화된 암종에서 33.3%이었다.

4) 전이 및 재발을 한 암종 총 19예중 11예에서 전이 부위 조직에서 혈액군 항원에 음성이었다.

이상의 결과로 미루어 혈액군 동종 항원은 상피세포가 악성화하면 이의 소실이나 정상과 다른 혈액군으로의 변화 또는 정상에서 존재하지 않던 혈액군이 재출현이 일어나며 이러한 변화는 면역학적 역분화로 사료되며 또한 이러한 변화는 그 종양의 예후도 가늠하게 한다. 종양의 분화 정도와 혈액군 항원 양성율과의 관계는 본 연구에서는 분화가 나뉠수록 양성율이 감소됨을 보여주고 있으나 분화 정도에 따른 실험 대상이 적어 추후 보완 재연구되어야 한다고 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Szulman AE: *The histological distribution of blood group substances A and B in man. J Exp Med* 111:785, 1960
- 2) Szulman AE: *The histological distribution of blood group substances in man as disclosed by immunofluorescence II. The H antigen and its relation to A and B antigens. J Exp Med* 115:977, 1962
- 3) Szulman AE: *The histological distribution of the blood group substances in man as disclosed by immunofluorescence III. The A, B and H antigens in embryos and fetuses from 18 mm in length. J Exp Med* 119:503, 1964
- 4) Weinstein RS, Alroy J, Farrow GM, Miller AW, Davidsohn I: *Blood group isoantigen deletion in carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer* 43:661, 1979
- 5) Denk H, Tappeine G, Davidovits A, Eckerstorfer R, Holzner JH: *Carcinoembryonic antigen and blood group substances in carcinoma of the stomach and colon. J Natl Cancer Inst* 53:993, 1974
- 6) Davidsohn I, Kovarik S, Lee CL: *A, B and O substances in gastrointestinal carcinoma. Arch Pathol* 81:381, 1966
- 7) Alastair D, Simmons R, Perlmann P: *Carcinoembryonic antigen and blood group substances. Cancer Res* 33:312, 1973
- 8) England P, Solie B, Winkelmann RK: *Antigens A, B, H in normal skin and tumors of the epidermal appendages. Arch pathol Lab Med* 103:586, 1979
- 9) Davidsohn I, Ny Ly, Steljskal R: *Tissue isoantigens A, B, and H in carcinoma of the stomach. Arch Pathol* 92:456, 1971
- 10) Dabelsteen E, Vedfofte P, Hakomori SI, Young W: *Accumulation of a blood group antigens. Cancer Res* 43:1451, 1983
- 11) Cooper HS, Haesler WE: *Blood group substances as tumor antigens in the distal colon. Am J Clin Pathol* 69:594, 1978
- 12) Ernst C, Atkison B, Wysocka M, Blaszyk M, Herlyn M, Sears H, Steplewski Z, Koprowski H: *Monoclonal antibody localization of Lewis antigen in fixed tissue. Lab Invest* 50:394, 1984
- 13) Breimer ME: *Adaptation of mass spectrometry for the analysis of tumor antigens as applied to blood group glycolipids of a human gastric carcinoma. Cancer Res* 40:897, 1980
- 14) Hakkinen I: *A-like blood group antigen in gastric cancer cells of patient in blood group O or B. J Natl Inst* 44:1183, 1970
- 15) Levine P, Babbit OB, Waller PK, Kuhmichael A: *Isoimmunization by a new blood factor in tumor cells. Proc Soc Exp Biol* 77:403, 1951
- 16) Kannagi R, Levine P, Watanabe K, Hakomori S: *Glycolipid and glycoprotein profile and characterization of the major glycolipid antigen in gastric cancer of the 1951 patients of blood group genotype pp (Mrs. DJ). Cancer Res* 42:5249, 1982
- 17) Hattori H, Uemura K, Taketomi T: *Glycolipids of gastric cancer, the presence of blood group A active glycolipids in cancer tissues from blood group O patients. Acta Path* 666:361, 1981
- 18) Yokota M, Warner G, Hakomori S: *Blood group A-like glycolipid and a novel Forssman antigen in the hepatocarcinoma of A blood group O individual. Cancer Res* 41:4185, 1981
- 19) Hakomori S, Nudelman E, Levery S, Patterson CM: *Human cancer associated gangliosides defined by a monoclonal antibody (IB9) directed to sialosyl A2-6 galactosyl residue. A preliminary note. Bio-*



- chem Biophy Res Comm* 113:791, 1983
- 20) **Holmes EH, Hakomori S:** Isolation and characterization of a new fucoganglioside accumulated in precancerous rat liver and rat hepatoma induced by *N*-2-acetylaminofluorescence. *J Biol Chem* 257:7698, 1982
  - 21) **Magnani JL, Nilsson BL, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V:** A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated Lacto-N-Fucopentaose. *Biol Chem* 257:14369, 1982
  - 22) **Dabelsteen E, Fejerskov O:** Loss of epithelial bloodgroup antigen a during wound healing in oral mucous membranes. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 82:431, 1974
  - 23) **Dabelsteen E, Fulling HJ:** A preliminary study of blood group substances A and B in oral epithelium exhibiting atypia. *Scand J Dent Res* 79:387, 1971
  - 24) **Davidsohn I, Kovarik S, Ni Ly:** Isoantigens A, B and H in benign and malignant lesions of the cervix. *Arch Pathol* 87:306, 1969
  - 25) **Stafil A, Mattingly RF:** Isoantigens ABO in cervical neoplasia. *Gyn Oncol* 1:26, 1972
  - 26) **Davidsohn I:** Immunologic phenomena in the natural history of cancer in *crispen PG (ED):Neoplasm immunity: Mechanics*. Chicago, ITR, 1976
  - 27) **Dabelsteen E, Buschard K, Hakomori S, et al:** Pattern of distribution of blood group antigens on human epidermal cells during maturation. *J Invest Dermatol* 82:13, 1984
  - 28) **Davidsohn I, Norris HJ, Stejskal R, et al:** Metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *Arch Pathol* 95:132, 1973
  - 29) **Enland D, Davidsohn I:** Isoantigen A, B and H in carcinoma of the fallopian tube. *Arch Pathol* 96:350, 1973
  - 30) **Bonfiglio TA, Feinberg MR:** Isoantigen loss in cervical neoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 100:307, 1976
  - 31) **Lin F, Liu PI, McGregor DH:** Isoantigens A, B and H in morphologically normal mucosa and in carcinoma of the larynx. *Am J Clin Pathol* 68:372, 1977
  - 32) **Alroy J, Teramura K, Miller AW, Pauli BU, Gottesman JE, Franagan H, Davidsohn I, Weinstein RS:** Isoantigen A, B and H in urinary bladder carcinoma following radiotherapy. *Cancer* 41:1739, 1978
  - 33) **Kovarik S, Davidsohn I, Stejskal R:** ABO antigens in cancer: Deletion with the mixed cell agglutination reaction. *Arch Pathol* 86:12, 1968
  - 34) 지현숙, 이중달, 정용원, 김태진 : 방광암의 악성화 경향의 지표로서 혈액형 항원에 관한 연구-특이 적혈구 밀착 검사 및 Immunoperoxidase 법 비교검색- 대한 임상 병리학회지 제5권, 제2호, 373-382, 1985
  - 35) **Bergman S, Jabadpour 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
  - 36) **Nicolson G:** Cancer metastasis: Organ colonization and the cell surface properties of malignant cells. *Biolchem Biophys Acta* 695:113, 1982
  - 37) **Nicolson G:** Cell surface molecules and tumor metastasis: Regulation of metastatic phenotypic diversity. *Exp Cell Res* 150:2, 1984
  - 38) **Schirmacher V, Altevogt P, Fogel M, et al:** Importance of cell surface carbohydrates in cancer cell adhesion, invasion, and metastasis. *Invasion Metastasis* 2:313, 1982
  - 39) **Coon JS, Weinstein RS:** Blood group-related antigens as markers of malignant potential and heterogeneity in human carcinomas. *Human Pathol* 17(11):1089, 1986
  - 40) **Hakomori S:** Phillip Levine award lecture. Blood group glycolipid antigens and their modifications as human cancer antigens. *Am J Clin Pathol* 82:635, 1984
  - 41) **Watkins W:** Genetics and biochemistry of some human blood groups. *Proc R Soc Lond* 202:31, 1978
  - 42) **Cooper HS, Cox J, Patchefsky AS:** Immunohistologic study of blood group substances in polyps of the distal colon. *Am J Clin Pathol* 73:345, 1980
  - 43) **Picard J, Edward D, Feizi T:** changes in the expression of the blood group A, B, H, Le<sup>a</sup> and Le<sup>b</sup> antigens and the blood group precursor associated I (Ma) antigen in glycoprotein-rich extracts of gastric carcinomas. *J Clin Lab Immunol* 1:119, 1978
  - 44) **Anstee D:** The blood MNS-active sialoglycoproteins. *Semin Hematol* 18:13, 1981
  - 45) **Hakomori S, Wang M, Young W:** Isoantigenic expression of Forssman glycolipid in human gastric and colon mucosa: Its possible density with "A-like antigen" in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:2033, 1977
  - 46) **Clausen H, Hakomori S, Graem N, et al:** Incompatible A antigen expressed in tumors of

- blood group O individuals: Immunochemical, Immunohistologic and enzymatic characterization. *J Immunol* 136:326, 1986
- 47) **Yuan M, Itzkowitz SH, Palekara A, et al:** Distribution of blood group antigens A,B,H, Lewis<sup>a</sup> Lewis<sup>b</sup> in human normal, fetal, and malignant colonic tissue. *Cancer Res* 45:4499, 1985
- 48) **Cooper H:** Lectin as probes in histochemistry and immunohistochemistry: The peanut lectin. *Human Pathol* 15:904, 1984
- 49) **Weinstein RS, Schwartz D, Coon JS:** Blood group antigens and ploidy as prognostic factors in urinary bladder carcinoma. In *fenoglio-preiser CM, Weinstein RS, Kaufman N (eds): New concepts in neoplasia as applied to diagnostic pathology. Baltimore, Williams and Wilkins, 225, 1986*
- 50) **Weinstein RS, Coon J, Alroy J, et al:** Tissue-associated blood group antigens in human tumors. In *delellis RD (ED): Diagnostic immunohistochemistry. New York, Masson, 239, 1981*
- 51) **Wiley EL, Mendelsohn G, Eggleston JC:** Distribution of carcinoembryonic antigens and blood group substances in adenocarcinoma of the colon. *Lab. Invest* 44:507, 1981
- 52) **Ernst C, Thurin J, Atkinson B, Wurzel H, Herlyn M, Stromberg N, Civin C, Koprowski H:** Monoclonal antibody localization of A and B isoantigens in normal and malignant fixed human tissues. *Am J Clin Pathol* 117:451, 1984
- 53) **Decenzo JM, Howard P, Irish CE:** Antigenic deletion and prognosis of patient with stage A transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* 114:874, 1975
- 54) **Srinivas V, Orihuela E, Lloyd KO, Old LJ, Whitmore WF:** Estimation of ABO (H) isoantigen expression in bladder tumors. *J Urol* 133:25, 1985
- 55) **Srinivas V, Kiruluta HG:** ABO (H) isoantigens in bladder tumors: A new technique of quantitative analysis. *J Urol* 131:245, 1984
- 56) **Lange PH, Limas C, Fraley EE:** Tissue blood group antigens and prognosis in low stage transitional cells carcinoma of bladder. *J Urol* 119:52, 1978
- 57) **Jakse G, Hofstader F:** Further experiences with the specific red cell adherence (SRCA) in bladder cancer. *Eur J Urol* 4:356, 1978
- 58) **Emmott RC, Javadpur N, Bergman SM, et al:** Correlation of the cell surface antigens with stage and grade in cancer of the bladder. *J Urol* 121:37, 1979
- 59) **Limas C, Lange P, Fraley EE, et al:** A, B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder correlation with clinical course. *Cancer* 44: 2099, 1979
- 60) **Young AK, Hammond E, Middleton AW Jr:** The prognostic value of cell surface antigens in low grade, non-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 122:462, 1979
- 61) **Richie JP, Blute RD, Waisman J:** Immunologic indicators of prognosis in bladder cancer: the importance of cell surface antigens. *J Urol* 123:22, 1980
- 62) **Johnson JD, Lamm DL:** Predilection of bladder tumor invasion with the mixed cell agglutination test. *J Urol* 123:25, 1980
- 63) **Newman AJ Jr, Carlton CE Jr, Johnson S:** Cell surface A, B or O(H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J Urol* 124:27, 1980
- 64) **Coon JS, Weinstein RS, Summers JL:** Blood group precursor T-antigen expression in human urinary bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 77:692, 1982
- 65) **D'Elia FL, Cooper HS, Muholland SG:** ABH isoantigens in stage O papillary transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with biological behavior. *J Urol* 127:665, 1982
- 66) **Limas C, Lange PH:** Tissue blood-group-associated antigens in urothelial neoplasia: theory and clinical application. *World Urol Update Ser* 1:2, 1982
- 67) **Summer JL, Coon JS, Ward RM, et al:** Prognosis in carcinoma of the urinary bladder based upon tissue blood group ABH and Thomsen-Friedenreich antigen status and karyotype of the initial tumor. *Cancer Res* 43:934, 1983

— Abstract —

**Immunohistochemical Study on the Blood Group A,B, and H in Colonic Adenocarcinomas**

Seoung Hye Park, M.D., Kap No Lee, M.D.  
and Seung Yong Paik, M.D.

Department of Pathology, Korea University Hospital

Blood group isoantigens (BGS) A,B and H comprise a group of carbohydrate cell surface markers found not

only on the erythrocytes but in wide variety of epithelial cells and body fluid in 80% of the human population. There has been increasing interest in the changes in blood group A,B and H antigen expression in various epithelial malignancies.

These changes included deletion of A,B determinants, accumulation of precursor substances, increment or neosynthesis of incomplete blood group antigens and synthesis of sialylated substances bearing blood group carbohydrate chains.

Also these changes have been explained as an evidence of immunologic dedifferentiation analogous to the morphologic dedifferentiation of anaplasia. isoantigens may be altered in epithelial tissues that show repair and regeneration, metaplastic changes and dysplasia.

We studied that the changes of blood group isoantigens A,B, and H in 30 cases of adenocarcinoma of the colon, 27 cases of adjacent mucosa and 19 cases of metastatic lymph nodes by immunohistochemical study.

In ascending, transverse and rectosigmoid colon, the blood group isoantigens A,B and H are positive in 57.1%, 0% and 57.1% of adenocarcinomas and 100%, 50% and 0% in adjacent mucosae, respectively.

In ascending colon, the frequency of the metastasis and recurrences in Blood group isoantigen positive and negative cases are 75% and 66.6% and in rectosigmoid colon, those are 50.5% and 90.0%, respectively.

In tumors of the ascending colon, there was no significant correlation between antigen content and frequency of metastasis. However, the cancer of the rectosigmoid colon with bloodgroup isoantigen positive were associated with a lower frequency of metastasis than those without blood group isoantigen. ( $p=0.045$ ). The data suggests that the immunohistochemical studies of blood group isoantigen may be of value in estimating the clinical behavior of certain colon carcinoma.

---

**Key Words:** Blood group isoantigen A,B and H