

자궁경부 상피성 병변에서의 β_2 -Microglobulin 출현에 관한 관찰*

서울대학교 의과대학 병리학교실

명 나 혜 · 함 의 근

A Study of β_2 -Microglobulin Expression in Uterine Cervical Epithelial Lesion

Na Hye Myong, M.D. and Eui Keun Ham, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University Hospital

Beta-2-microglobulin(β_2m), the invariable light chain of the histocompatibility antigen is present on the surfaces of most human nucleated cells. It has proved to be reduced or disappeared on the cell surfaces of variable skin cancers. Patterns of β_2m stainability in normal uterus and of the loss in several cervical epithelial lesions were examined by immunohistochemical staining using rat monoclonal and rabbit polyclonal anti- β_2m s, respectively on fresh tissues of 13 cases and formalin-fixed paraffin-embedded tissues of 23 cases. To know patterns of loss of β_2m stainability and measure its extent and degree, only fixed tissues were examined. Fresh uterine tissue showed β_2m stainability present on the cell membranes of squamous epithelium, endocervical gland, and capillary endothelium. Of these, squamous epithelium of uterine cervix revealed most characteristic lace-like staining along the cell outlines. Paraffin-embedded 23 cases were classified as group I (6 normal control and metaplasia), II (5 mild and moderate dysplasia), III (6 severe dysplasia and carcinoma in situ), and IV (6 microinvasive and invasive squamous cell carcinoma). Group 2-4 showed reduced β_2m stainability when compared to group 1 that exhibited the similar stainability as fresh normal cervical epithelium. The reduction or loss proved to be statistically significant(p-value < 0.001) in group 3 and 4 except for group 2. In spite of being invasive cases, a few disclosed β_2m -positive cells mainly in well-differentiated areas.

In sum, ABC immunohistochemical staining of β_2m showed the tendency tend to decrease or disappear in uterine cervical epithelial lesions with premalignant or malignant change and rather to appear in some well-differentiated areas of malignant lesions.

Key Words: Beta-2-microglobulin, Immunohistochemical stain, Uterine cervix, Epithelial lesion

서 론

Beta-2-microglobulin(이하 β_2m 이라 함)은 1967년

접 수: 1991년 3월 21일, 게재승인: 1991년 5월 9일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-460
서울대학교 의과대학 병리학교실, 명 나 혜

*본 연구는 서울대학교 병원 특진연구비(함의근, 1986)로
일부 중당되었음.

Berggard등¹⁾에 의해 신의 세관 기능이 손상된 환자의 소변에서 처음 분리된 분자량 11,800 내지 12,000 정도 되는 단일 비다형성 폴리펩타이드이다^{2,4)}. 구조적으로 주조직적합성 항원 I형(major histocompatibility antigen class I)의 소 아단위(subunit)이면서 면역글로불린과 아미노산 배열이나 형태면에서 매우 유사하다는 점은 세포 표면에 위치하면서 세포들간의 상호인식을 통한 면역 반응에 관여할 것과 진화론적으로 면역글로불린과 같은 조상의 유전자에서 나온 물질임을 시

사해준다^{4,5}). 체액에서는 유리 형태(free form)로 존재하며, 조직에서는 조직적합성 항원의 소분자 형태로서 거의 모든 정상 유핵세포의 표면에 위치한다⁶⁻⁸). 그러나 적혈구나 Daudi lymphoma cell line에서는 존재하지 않는다고 알려져 있다⁹). β_2 m은 정상 세포뿐 아니라 악성 세포에서도 합성은 되지만 악성 세포의 표면에서는 그 발현이 감소되거나 소실됨이 알려져 있다¹⁰⁻¹²). β_2 m의 정상 혹은 종양성 병변에서의 발현 양상에 관해서는 현재까지 피부 조직에서 가장 많이 연구가 되어있고 다른 조직에서의 연구는 거의 전무한 상태이다. 피부 종양중 기저 세포암은 정상 상피 세포에 보이던 β_2 m의 염색성이 소실되는 가장 대표적인 종양인데 이외의 여러 상피암 및 전구 질환에서도 β_2 m의 소실이 알려져 있다^{9,13}).

본 연구는 세포 표면 항원의 성분인 β_2 m에 대한 ABC(avidin biotin complex) 면역조직화학적 염색을 통하여 우선 신선 조직을 이용한 정상 자궁의 부위별 β_2 m의 분포 및 염색 양상을 밝히고 파라핀 포매조직을 이용하여 정상외에 이형성증 및 암병변이 있는 자궁 경부의 세포들 표면에서의 β_2 m의 염색성이 정상에 비해 소실됨과 소실 정도 및 범위를 점수화하여 그 소실이 통계적으로 유의성이 있음을 밝히고자 하였다.

연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

β_2 m의 정상 자궁내 염색성의 분포를 보기 위해서 자궁 경부 및 내막에 병변이 없는 13예의 신선한 조직을 채취하였다. 자궁 경부의 상피내 병변 및 침윤성암 조직에서의 β_2 m 연구는 신선한 조직으로 하기 어려워 이미 진단이 나간 예들의 파라핀 포매조직을 이용하였다. 정상 대조군 6예, 이형성 8예(경도 2, 중등도 3, 중증 3), 상피내암 3예, 미세 침윤성암 2예, 침윤성암 4예(각화성 2, 비각화성 2)등을 검색 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 신선 조직을 이용한 면역조직화학적 염색: 신선한 조직을 -20°C 로 동결, $4\sim 5\mu\text{m}$ 로 박절한 후 아세톤(acetone)으로 고정하고 인산염 완충액에 20분간 처리한 뒤 정상 차단 말 혈청에 30분간 두어 비특이적 항원-항체 반응을 차단하였다. 1차 항체인 벡서 단클론

성 항인체 β_2 m(Rat monoclonal anti-human beta-2-microglobulin, Serotec, Code No. MCA 505)을 20배 희석하여 0.1 mg/ml 의 농도로 1시간 동안 실온에서 반응 시켰다. 음성 대조군은 일차 항체 대신 정상 말혈청을 처치하였다. 바이오틴 결합 2차 항체, endogenous peroxidase 차단을 위한 $0.3\% \text{H}_2\text{O}_2$ in methanol, 아비딘-바이오틴 복합체 등을 각각 30분씩 처리하였고 이들 중간중간에는 인산염 완충액으로 10분간 씻어내었다. 과산화효소(peroxidase)의 기질로서 동량의 $0.02\% \text{H}_2\text{O}_2$ 와 $0.1\% \text{DAB}$ (diaminobenzidine) in 0.1 M Tris buffer (pH 7.4)을 혼합하여 약 2~7분간 두면서 발색 유무를 확인한 뒤 수도물로 5분간 씻어내었다. 이어 Harris hematoxylin으로 핵 대조 염색을 하고 cover 슬라이드를 덮어 검경하였다.

2) 파라핀 포매 조직을 이용한 병변에 대한 염색: 정상 대조군 및 여러 자궁 외경부 병변들의 파라핀 포매 조직을 $4\sim 5\mu\text{m}$ 로 박절하고 건조시킨 후 탈파라핀 과정을 거쳤다. $3\% \text{H}_2\text{O}_2$ 에 5분간 처리하고 그 후 염소의 정상 차단 혈청에 30분간 반응시켰다. β_2 m에 대한 일차 항체인 항인체 가토 항체(rabbit polyclonal anti-human antibody, Dakopatts Code No. A. 072)의 희석 배율은 200 배(0.024 mg/ml), 반응 시간은 overnight 시킨 것이 배경 염색은 가장 적으면서 세포의 염색성은 선명하여, 이 농도 및 반응 시간을 택하여 본 염색을 실시하였다. 바이오틴 결합 2차 항체로 돈-항가토 항체(swine anti-rabbit antibody), 아비딘-바이오틴 복합체를 각각 30분씩 가하였고, 중간중간에는 인산염 완충액으로 10분간 씻어내었다. 발색은 H_2O_2 -aminoethyl carbazole(AEC)로 적색의 발현 유무를 보며 약 2~7분간 처리하였다. 핵은 Mayer의 hematoxylin 시약을 사용하여 대조 염색을 하였다. GelTol aqueous mounting medium을 얻은 뒤 cover glass를 덮고 검경에 임하였다. 음성 대조군은 일차 항체 대신 rabbit의 정상 혈청을 가하였다.

3) 병변에 대한 면역 염색 판정:

(1) 측정 대상군의 분류:

1군: 정상 및 화생 6예(정상 대조군)

2군: 경도 및 중등도 이형성증 5예(자궁 경부 상피내 종양중 분류 I, II)

3군: 중증 이형성증과 상피내암 6예(자궁 경부 상피내 종양중 분류 III)

4년: 미세 침윤성 및 각화. 비각화성 심부 침윤성 암 6예

(2) 측정 방법: 각 군에 속한 예들의 정상 및 병변 상피를 12 부위로 나누어 그 부위의 염색성 소실의 범위와 정도를 관찰 측정하였다. 범위는 염색성이 소실된 곳이 차지하는 비율에 따라 >2/3, 1/3~2/3, <1/3, 0~10%의 네 종류로, 정도는 현저한 소실과 미약한 소실의 두 종류로 분류하였다. 이들을 소실쪽으로 갈수록 더 높은 점수를 주고 부위별로 둘의 합을 구하여 그 부위의 점수로 삼았다. 각 군별로 12 부위의 점수들의 평균과 표준편차를 구하고 여기서 나타난 구간 차이에 대한 통계학적 유의성을 검토하였다. 또한 합산 점수를 고, 중등, 저소실의 세 종류로 구분하여 각 군에서의 분포를 살펴보았다.

연구 성적

1. 정상 자궁의 부위에 따른 β_2m 의 양상(13예)

(1) 자궁 외경부 상피: 전 부위에서 편평 상피세포들의 경계를 따라 비교적 진한 갈색으로 염색이 되었다. 유두상 증식을 보이는 곳에서는 기저층에 있는 세포들이 특히 그물식 염색 양상을 잘 보여주었다(Fig. 1).

(2) 자궁 내막선 상피: 내강쪽을 향한 세포들의 경

계를 따라 약하게 양성 반응을 보였다.

(3) 기 질: 모든 예에서 혈관 내피 세포에 강양성 반응을 보여주었다(Fig. 2).

2. 자궁 경부 상피성 병변에서의 β_2m 의 염색 양상 및 염색성의 소실도 측정

1) β_2m 의 염색 양상:

(1) 정상 대조군(6예):

외경부 상피: 전반적으로 상피세포들의 경계를 따라 직각적으로 선명하게 그물식 염색상을 보였고 이러한 염색양상은 기저층 및 방기저층에서 더 잘 관찰되는 경향을 띠었으나 염색의 정도는 비슷하였다(Fig. 3). 간혹 세포실에도 염색된 경우와 일부에서 유두층의 중간 부위에 염색성이 소실되거나 더 강하게 나타나는 등의 불규칙적인 양상을 보이기도 하였다.

내경부선: 내상쪽으로 변한 세포경계를 따라 매우 희미하게 염색이 되었다.

기질: 기질내 혈관들을 형성하는 내피세포에 강한 염색성을 보여주었고, 다수의 위중세포 및 평활근 세포들에도 염색이 되었다.

화생성 병변: 신상피에서 매우 미약하던 염색성이 편평 상피성 화생이 일어난 곳에서 증가하는 성향을 보였다(Fig. 4).

(2) 경도 내지 중등도 이형성증(5예): β_2m 의 염색

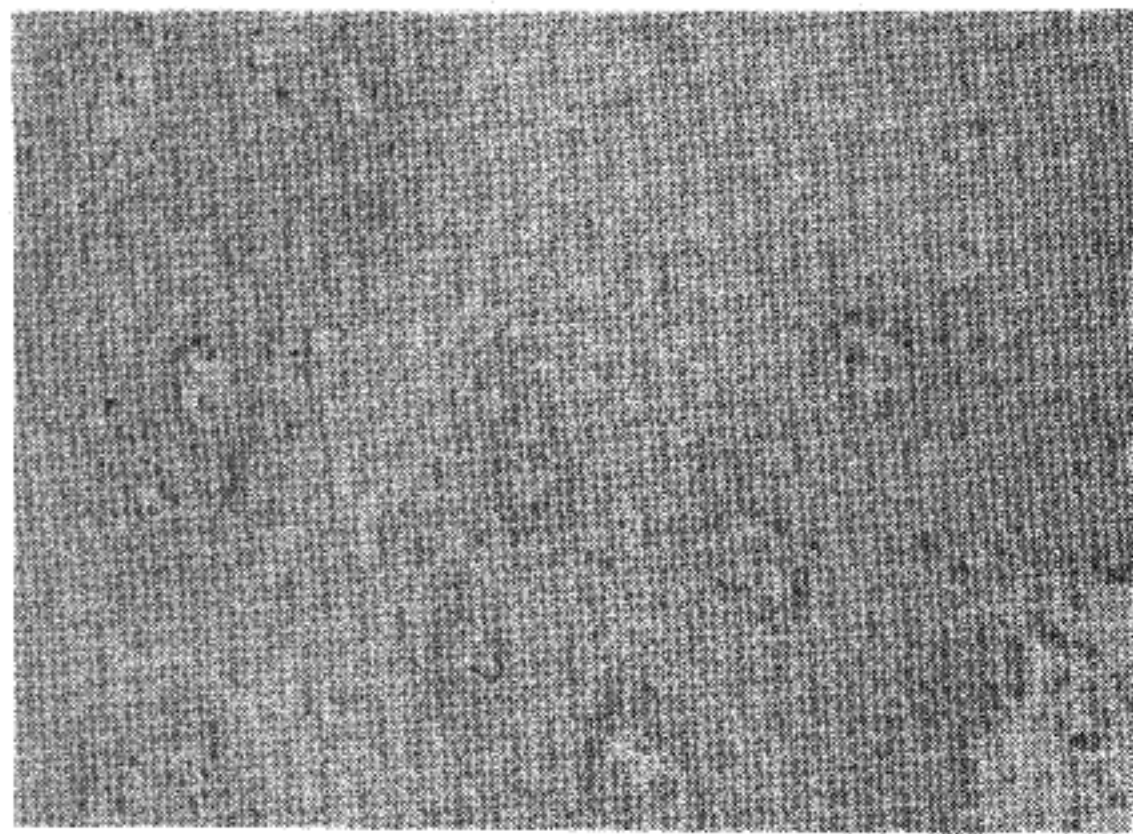


Fig. 1. Normal cervical squamous epithelium showing lace-like staining pattern along the cell borders (ABC, β_2m -microglobulin).

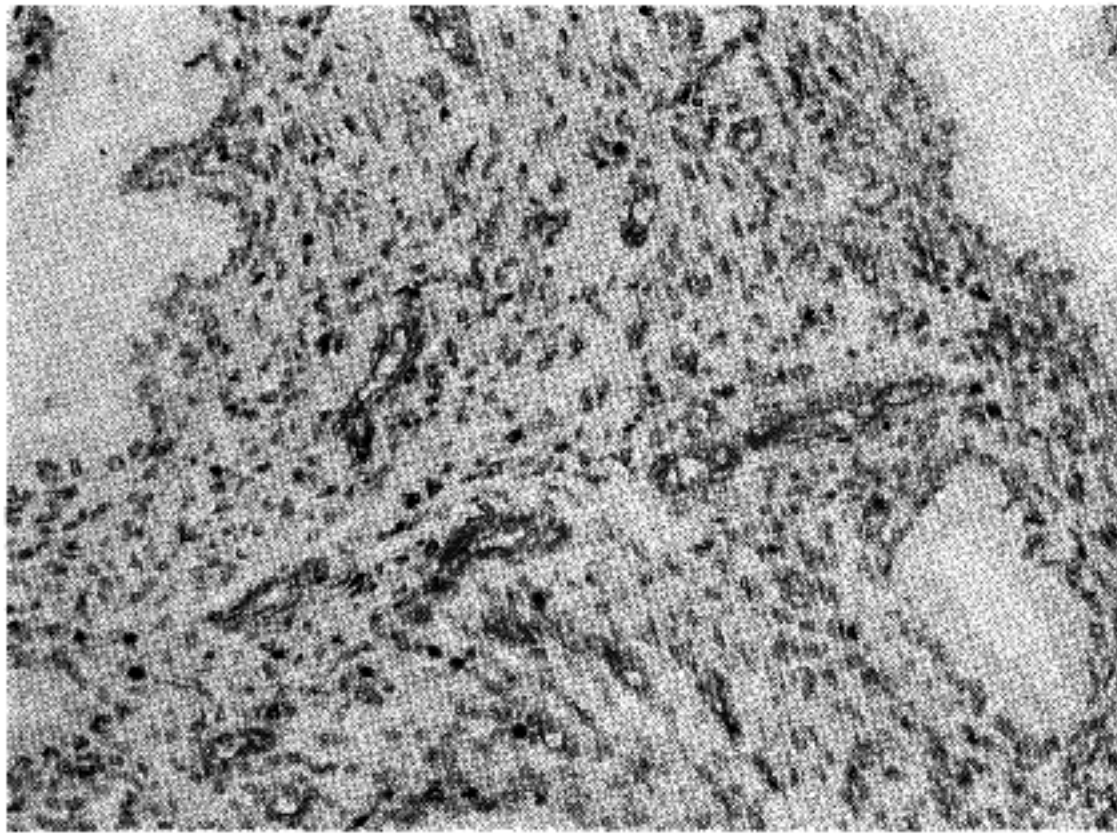


Fig. 2. Endothelial cells of capillaries in cervical stroma show strong positivity for β -microglobulin (ABC, β -microglobulin).

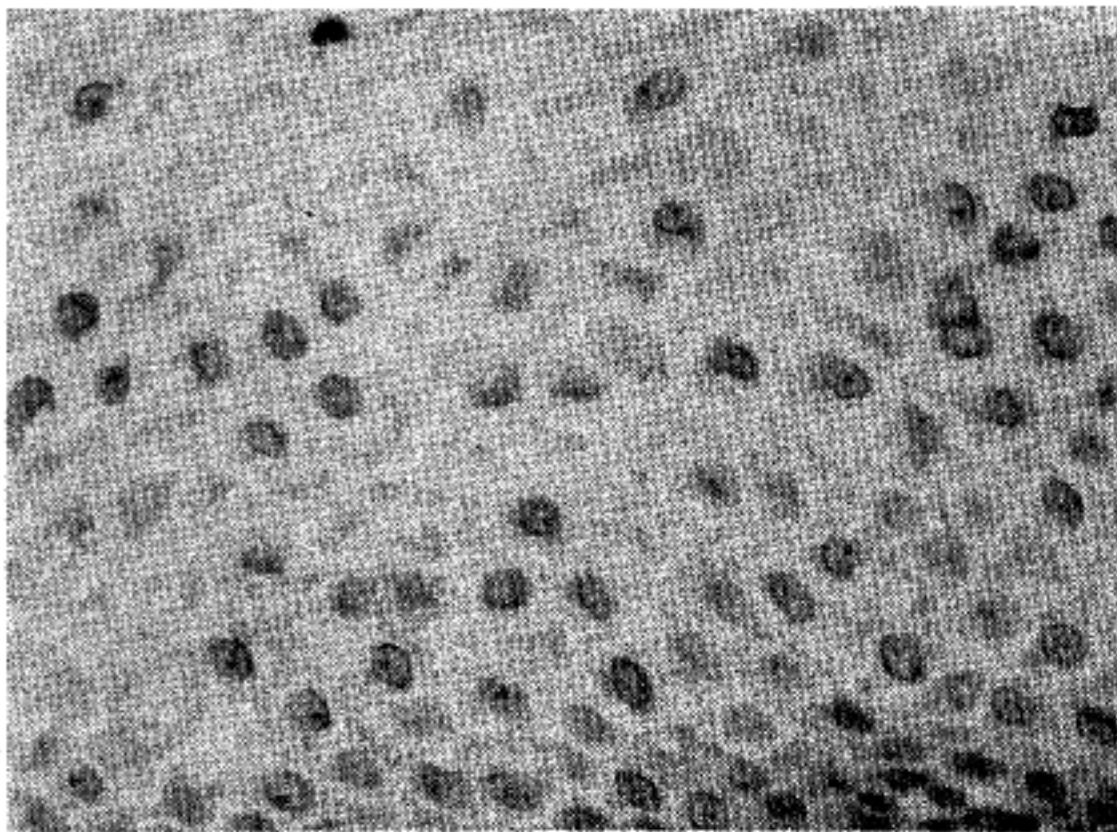


Fig. 3. Typical lace-like staining is seen in the basal layer of squamous epithelium (ABC, β -microglobulin).

결과는 정상 상피와 비슷한 양상을 보였으나 기저층에서 세포 경계를 따라 선명하던 염색성이 부분적으로 소실됨이 관찰되었다(Fig. 5).

(3) 중증 이형성증 및 삼피내암(6예): 중증 이형성증 병변부터 β_2m 의 염색성이 뚜렷한 감소 내지 소실을 보이기 시작하여 중간 상피층 이하의 이형 세포들에서는 급격한 감소 또는 소실을 나타내었다(Fig. 6).

그러나 표층에서는 일부 염색성이 유지됨을 보였고 부위에 따라 염색성의 소실이 거의 없는 이형 세포들의 집단이 다수 관찰되기도 하였다.

(4) 미세 침윤성 및 심부 침윤성 편평 상피암: 전예에서 표층을 제외하고 대부분의 악성 세포들에서 β_2m 의 염색성이 소실되었다(Fig. 7). 각화성, 미각화성 암들간 특이할 만한 염색 양상의 차이점은 관찰되지



Fig. 4. Squamous metaplasia of endocervical glands accompanied abrupt positivity (ABC, β -microglobulin).

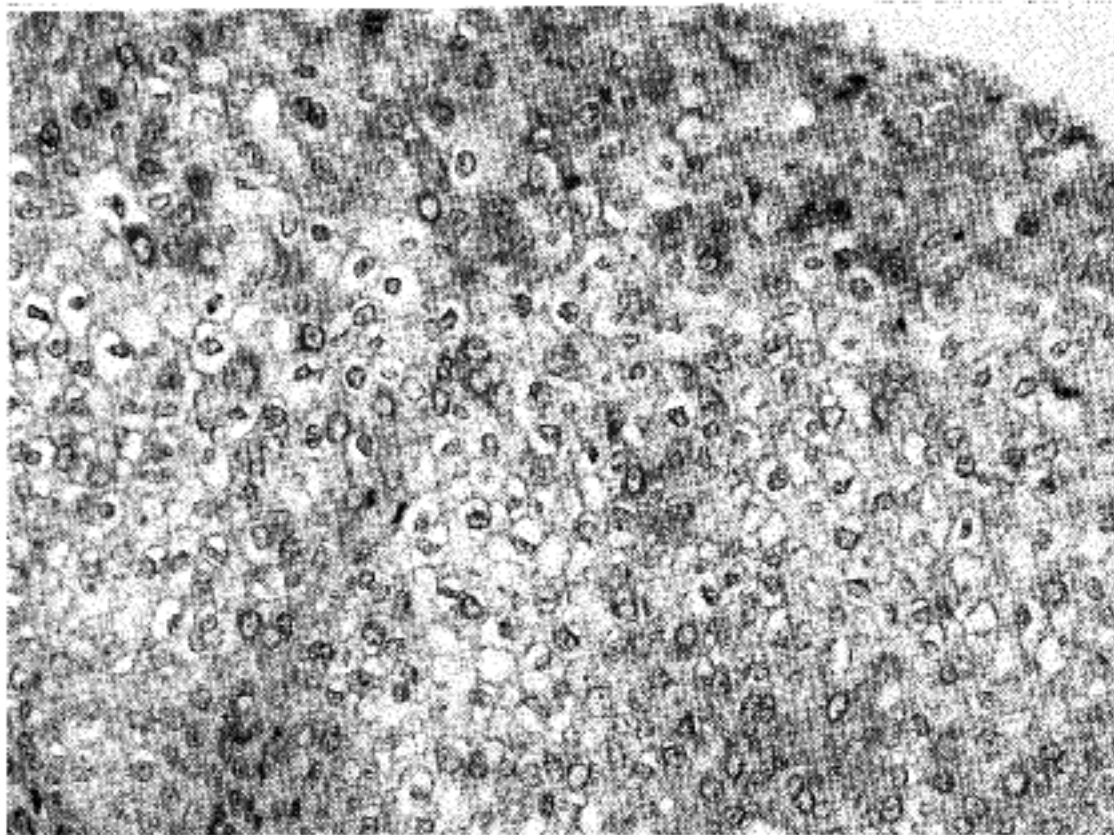


Fig. 5. Moderate dysplastic epithelium shows almost normal staining pattern (ABC, β -microglobulin).

않았으나 각화성 분화가 좋은 곳은 주변 암세포와 달리 양상으로 인식되는 상황을 보였다(Fig. 8).

2) β_2m 염색성의 소실도 측정: 각 군의 병변은 위의 12 부위로 나누어 부위마다 β_2m 염색성의 소실 범위의 정도를 각각 4 종류와 2 종류로 분류하고 점수를 매겼다.

소실범위: 2/3 이상.....4점	염색정도: 현저한 소실.....2점
1/3~2/3.....3점	미약한 소실.....1점
1/3 이하.....2점	
0~10%.....1점	

각 군의 점수화 결과(Table 1), 2군은 정상군과 평균에서 약간 차이를 보였으나 이는 통계학적으로 유의

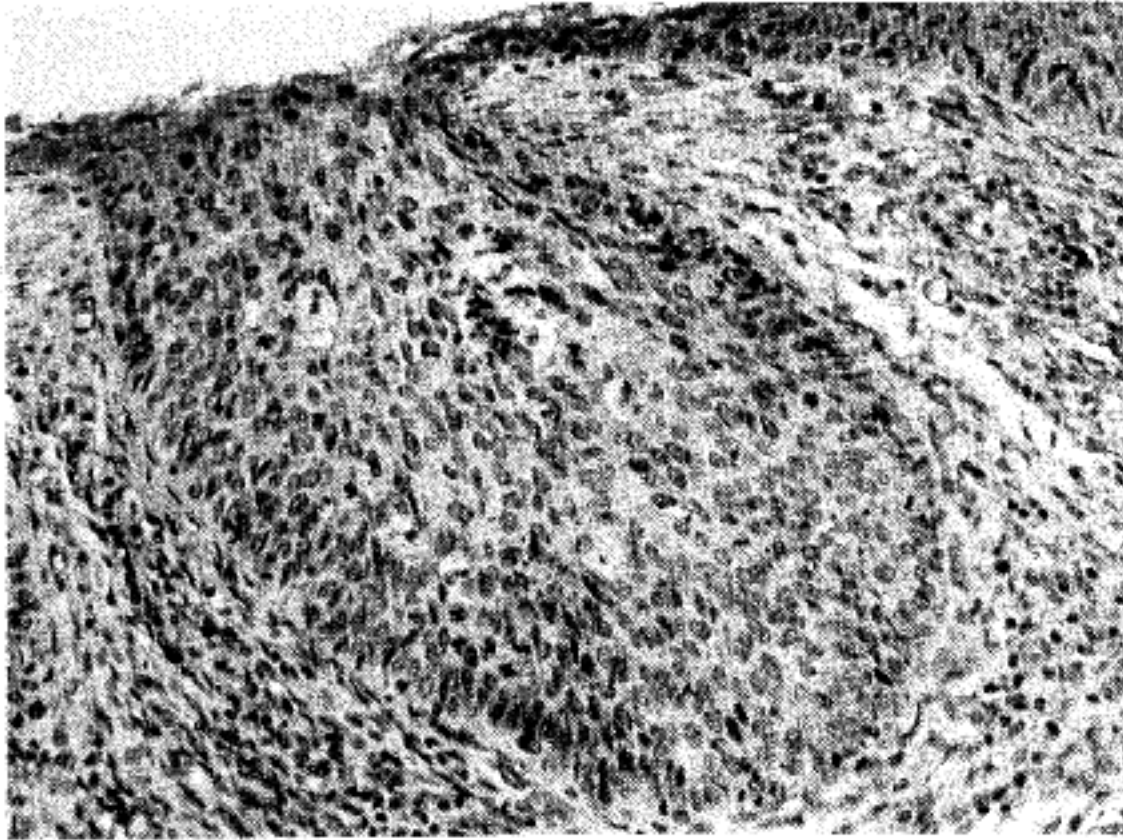


Fig. 6. Marked loss of β_2 -microglobulin expression in severe dysplastic cells (ABC, β_2 -microglobulin).

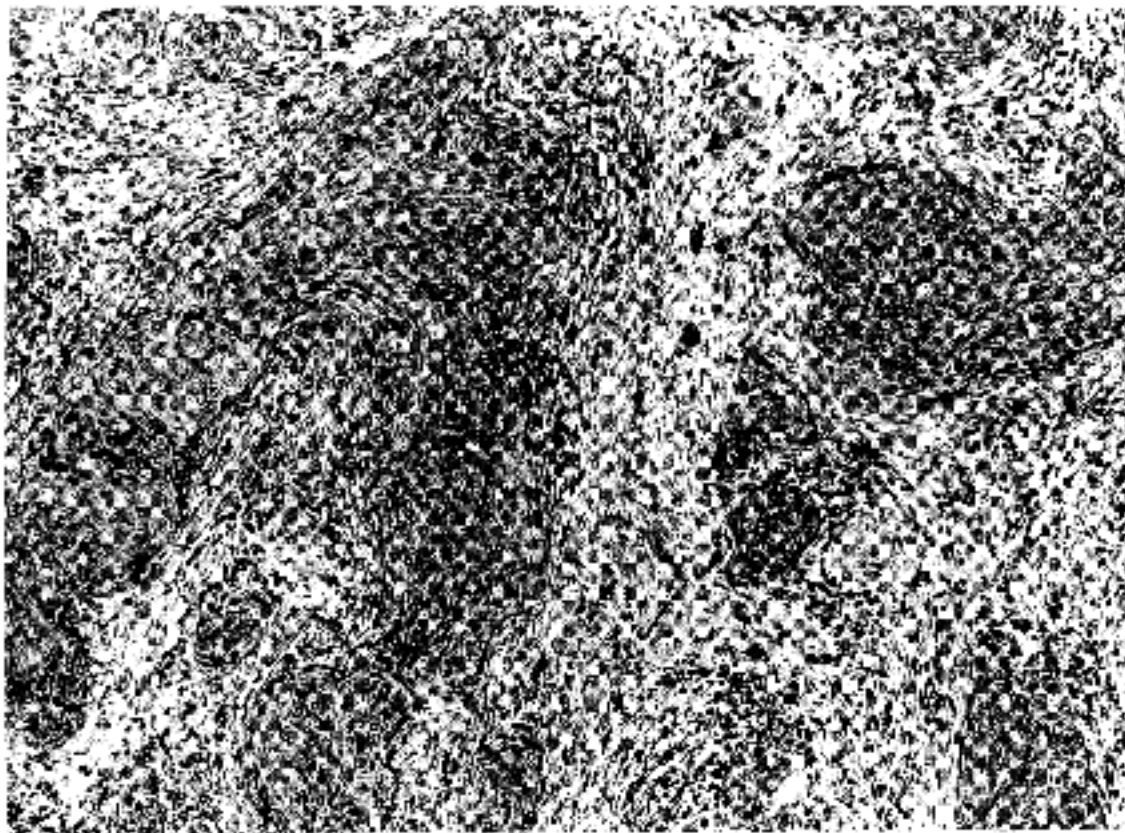


Fig. 7. Invasive carcinoma reveals loss of stainability in near total area (ABC, β_2 -microglobulin).

한 차이가 아닌데 반해 3, 4군에서 나타난 차이는 정상군과 p -value < 0.001의 통계학적 유의성을 보였다. 따라서 중증 이상형이상 이상의 병변에서는 염색성이 정상에 비해 확실히 소실됨을 알 수 있었다.

부위당 점수중 5~6점을 고, 3~4점을 중등, 2점이 하를 지 소실이라 하였을때 전암성 또는 인병변에서 높은 점수를 갖는 부위를 많이 포함하고 있음을

Table 2에서 보였다.

염색성 소실의 양상은 유의한 소실을 보인 중증 이상형이상 이상의 병변인 경우, 대다수의 부위(9/12)가 넓은 범위(< 2/3)와 현저한 소실을 보이는 양상이었다 (Table 3). 그러나 소수의 예들이지만 1, 2군중에서도 현저한 소실을 보이거나 3, 4군에 속하면서도 미약한 소실을 보인 예가 관찰되었다.

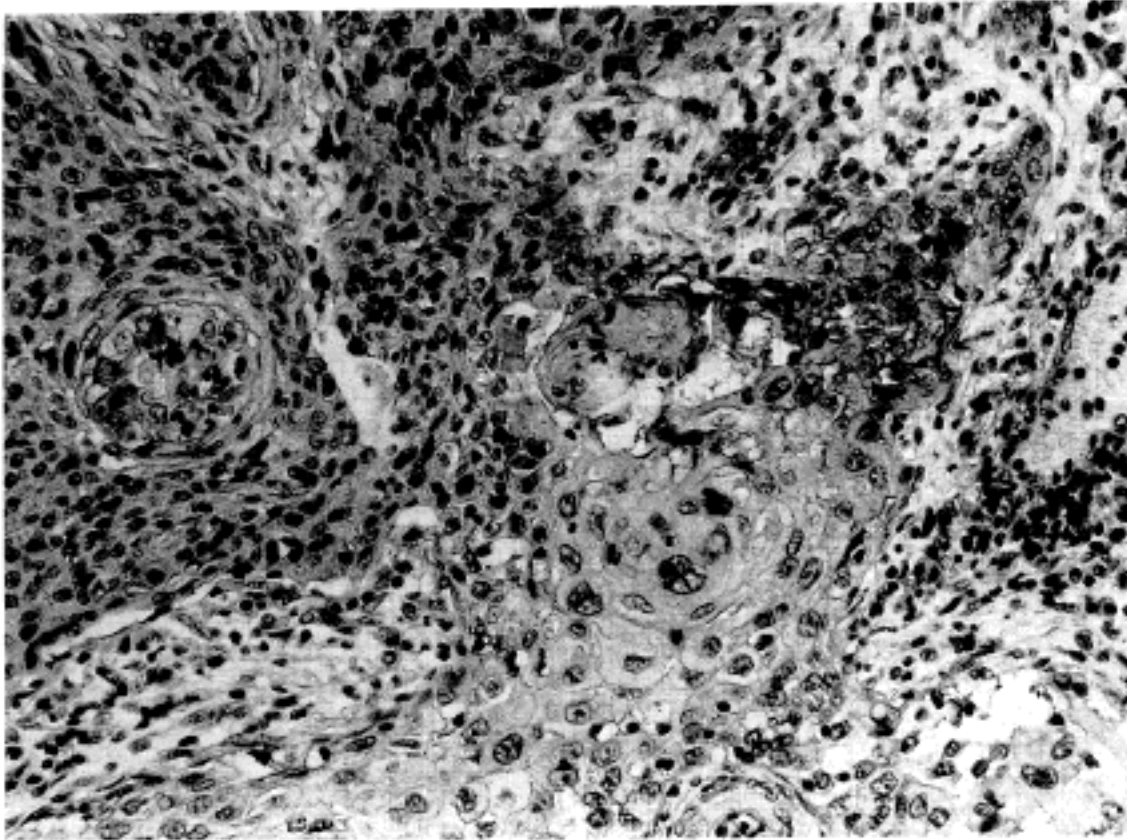


Fig. 8. Well-differentiated foci in the carcinoma show positive-staining cell borders (ABC, β_2 -microglobulin).

Table 1. Measurement and scoring on extent and degree of loss of β_2 -Microglobulin stainability

	Group 1 (6 cases)	Group 2 (5 cases)	Group 3 (6 cases)	Group 4 (6 cases)
Area 1	< 1/3, WL(3)*	0-10%, WL(2)	1/3-2/3, SL(5)	1/3-2/3, SL(5)
2	< 1/3, WL(3)	1/3-2/3, WL(4)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
3	No loss	1/3-2/3, WL(4)	< 1/3, SL(4)	< 1/3, WL(3)
4	0-10%, WL(2)	0-10%, WL(2)	> 2/3, SL(6)	< 1/3, WL(3)
5	1/3-2/3, SL(5)	< 1/3, WL(3)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
6	0-10%, WL(2)	1/3-2/3, WL(4)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
7	1/3-2/3, WL(4)	1/3-2/3, WL(4)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
8	0-10%, WL(2)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)	< 1/3, SL(4)
9	0-10%, WL(2)	1/3-2/3, SL(5)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
10	> 2/3, WL(5)	1/3-2/3, WL(4)	1/3-2/3, WL(4)	> 2/3, SL(6)
11	1/3-2/3, WL(4)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
12	> 2/3, WL(5)	0-10%, WL(2)	> 2/3, SL(6)	> 2/3, SL(6)
Mean \pm SD	3.08 \pm 1.57	3.67 \pm 1.22	5.58 \pm 0.82**	5.50 \pm 1.00**

*: Added score**; Significantly different from group 1 at p-value < 0.001

SD; Standard deviation SL; Significant loss WL; Weak loss

Group 1; Normal Group 2; Mild-moderate dysplasia

Group 3; Severe dysplasia-Carcinoma in situ

Group 4; Microinvasive and invasive squamous cell carcinoma

고찰

세포 표면에 위치하고 있는 여러 수용체중 가장 대

표적인 주 조직적합성 항원의 소분자에 해당하는 β_2 m은 면역글로불린과의 구조적 유사성 및 거의 모든 세포에 의해 합성되고 표현된다는 점에서 관심의 대상

Table 2. Comparison on distribution of scores in each group (Loss of β_2 -Microglobulin Stainability)

Class of loss(score)	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
High(5-6)	3/12(25%)	2/12(17%)	9/12(75%)	9/12(75%)
Intermediate(3-4)	4/12(33%)	7/12(58%)	3/12(25%)	1/12(8%)
Low(0-2)	5/12(42%)	3/12(25%)	0/12(0%)	2/12(17%)

Table 3. Extent and degree of loss of β_2 -Microglobulin stainability occurred in 12 areas of each group

Extent of loss	Group 1*		Group 2		Group 3		Group 4	
	SL	WL	SL	WL	SL	WL	SL	WL
> 2/3		2/12	1/12		9/12		9/12	
1/3-2/3	1/12	2/12	1/12	6/12	1/12	1/12	1/12	
< 1/3		2/12		1/12	1/12		1/12	1/12
0-10%	1/12	3/12		3/12				

SL; Significant loss WL; Weak loss

*; A case showing no loss is not included.

이 되어왔다^{1,5,14}. 면역 글로불린과는 아미노산 배열, 크기 및 3차원적 구조가 같고 세포 표면에 위치하는 점등이 비슷하며 이를 진화론적 견지에서 보면 어느 한 영역을 code하는 유전자가 있고 여기에서 중복 분화된 체계가 면역글로불린에 해당한다고 생각된다^{4,16}. 그러나 면역 글로불린은 B 림프구의 표면에만 존재하는 반면 β_2m 은 정상적으로 HLA(human leukocyte antigen) 항원의 일부로서 유핵 세포 표면에 위치해 있으면서 세포들간의 인식을 돕고 조밀 성장 억제제를 조절하는 세포 표면 표식자인데, 악성 세포의 표면에서는 흔히 소실 내지 감소됨이 알려져 있다^{11,13}. 1977년 Tjernlund 및 Forsum이 피부의 기저 세포 암에서 면역 형광법으로 β_2m 의 소실을 증명한 이래 여러 다른 종류의 악성 및 전암성 피부 병변에서도 β_2m 의 전부 또는 부분적인 소실이 관찰되었고^{17,18}, 일부 저자들은 β_2m 의 출현과 종양의 분화 정도가 밀접한 비례 관계가 있음도 주장하였다¹⁹.

자궁의 외경부는 비각화성 편평 상피로 덮여 있는 기관으로, 현재까지 자궁에서 β_2m 의 PAP 염색을 실시하여 보고한 연구는 없고, 1976년 Governa 및 Biguzzi가 면역 형광 염색법을 이용한 정상 조직에서의 β_2m 분포 연구에서 자궁중 몇몇의 자궁 내막선 상피에 양성 반응을 보인다고 한 것 외에는 전무한 상태

이다²⁰. 본 연구에서는 정상 자궁에서의 β_2m 출현의 분포도를 알기 위해 신선 조직을 이용하여 β_2m 항원에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 결과 자궁 외경부의 중첩성 편평 상피에서 세포 경계를 따라 강양성 반응을 보여주었다. 자궁 내막에 있는 선들의 상피에는 내강쪽을 따라 미약한 염색상을 나타냈다. 림프구, 대식구, 혈관 세포들은 항상 양성으로 나타나 1976년 Governa 및 Biguzzi의 결과와 마찬가지로 나타났다. 이들은 아마도 표면에 위치해 있는 β_2m 의 농도가 높고 항원성이 강한 세포들이기 때문으로 생각된다.

Turbitt 및 Rona(1981)에 의하면 세포 표면에서 HLA 분자의 소실은 세포와 세포간 인식의 소실을 초래하여 주변 세포들과의 상호 작용 및 제어에 점차 반응하지 못하게 됨으로써 암세포의 비제어성 성장을 초래한다고 한다. 그들은 여러 피부암 및 그 전구 병변에서 항상 β_2m 이 소실되며 그 소실은 종양의 분화 정도와 관련이 있다고 보고하였다¹³. 본 연구에서도 이러한 β_2m 의 발현 특성이 잘 나타나는 결과들 얻었는데 즉 전암성 병변에 준하는 단계부터 β_2m 의 염색성이 정상 대조군에 비해 현저히 감소하였으므로 정상 세포와 암세포 표면간의 분명한 차이를 β_2m 의 존재 유무와 연관지을 수 있을 것으로 생각된다. 또한 중증

이형성증 이상의 병변에서도 염색성이 유지된 곳이 있고 침윤된 곳중 좋은 각화성 분화를 보인 세포들에서는 주변과 달리 악하나마 양성으로 염색된 점등은 어떤 세포의 성숙 내지 분화가 세포 표면의 β_2m 발현과 관계 있음을 시사하였다. 그러나 결과를 관독하는데 있어 ① 같은 진단의 예들임에도 부위별로 염색의 양상 및 정도가 다른점, ② 전암성 병변의 세포나 침윤한 곳의 종양세포중에서 분명한 염색성을 유지하는 경우가 있는 점, ③ 정상 대조군의 일부 상피에 나타난 불규칙한 염색성등이 문제점으로 나타났다. 이에 대한 해석은 ① 같은 종양 일지라도 그 구성 세포들은 세포 표면 성질상 이질성을 띠고 있기 때문이라는 점, ② 눈으로 구분 안되는 정상 세포가 섞였거나 그 세포의 상태가 양성에서 악성으로 변하는 과정에 있을 가능성, ③ 조직의 처리 및 고정에 따른 불규칙한 항원성의 변화등을 생각해볼 수 있을 것이다^{9,11,19}. 특히 파라핀 포매조직에서는 염색성이 불규칙한 경우 조직의 고정 및 처리 과정에 따른 불규칙한 항원성 변화 및 조직 변성을 늘 고려해야 한다.

악성 세포 표면에서 β_2m 의 소실 기전에 대해 현재 까지 대두되고 있는 가설로서는, 첫째 세포 표면 물질이 변형되어 더 이상 특이 항체와 결합할 수 없기 때문이라는 설, 둘째 유전 물질 또는 합성 경로에 변화가 와서 더 이상 생산되지 못하여 표면에서 완전히 사라지기 때문이라는 설, 셋째 다른 이유로 β_2m 이 순환에 존재하는 항체와 이미 결합을 해 버렸기 때문이라는 설, 넷째 이 분자가 다른 영향을 받기 좋은 수용 위치가 되어 세포 막에서 사라졌기 때문이라는 설등이 있다^{13,21}. 그러나 무엇보다도 일단 미분화내지 퇴화된 암세포는 β_2m 을 정상적으로 생산할 수 없다는 결과적 해석이 더 맞는 듯하다¹⁰. 병리학자들은 늘 어떤 병변의 양성과 악성의 결정도는 감별을 추구하고 CEA(carconoembryonic antigen), AFP(α -feto-protein)등 종양에만 나타나는 비교적 특이적인 항원에 관한 연구와 더불어 악성 전환시 그 구조와 분포가 변하는 GFAP(gliofibrillary acidic protein), EMA(epithelial membrane antigen)등 정상 조직 항원에 관한 연구가 꾸준히 되어 왔으나 β_2m 은 정상과 종양 조직 모두에 널리 출현하는 항원으로 최근 흥미를 끌고 있다¹¹. 여태까지의 연구 결과는 β_2m 의 소실 유무가 피부의 양성 및 악성 상피 종양을 감별하

는데 유용함을 보고하고 있다¹⁰.

본 연구에서도 면역조직화학적 염색을 이용하여 β_2m 의 출현 및 소실을 살펴본 결과 자궁 외경부 상피 병변중 상피내암 및 침윤성암에서는 정상에 비해 유의한 소실을 보인 반면 경, 중등도 이형성증의 병변과 같은 질환에서는 정상과 별 차이를 보이지 않음으로써 β_2m 에 대한 ABC(avidin biotin complex) 염색 방법이 악성 세포의 진단에 도움을 줄 수 있고 분화 정도를 예측하는데도 이용될 수 있을 것으로 기대되었다. 그러나 본 연구에서의 β_2m 의 염색성이 양성이라는 것이 그 세포 표면에 반드시 β_2m 이 출현함을 뜻하는 것은 아니고 β_2m 을 포함하여 이와 유사한 물질들과의 교차 반응도 포함되어 있음을 고려해야 할 것이다. 따라서 이러한 물질에 대한 항체로 교차 반응을 제거한 뒤 β_2m 의 염색성을 관찰함이 더 바람직하기는 하나, 현실적으로 이러한 항체들의 본질이 불명확한 상태이므로 교차 반응을 일부 함유할지라도 β_2m 염색성의 양성 반응이나 소실은 β_2m 의 존재에 의한 결과로 해석하고 있다.

더 나아가 이 결과를 토대로 악성 또는 미분화 상태 일수록 높게 발견되는 CEA 항원의 염색 양상도 함께 살펴보아 앞으로 자궁의 상피 질환의 양성 및 악성 세포의 판정 지표로 그 둘을 상호 보완적으로 사용할 수 있지 않을까 기대하며 그에 대한 연구는 앞으로 이루어져야 할 것이다.

결 론

자궁의 신선 조직 및 고정 조직을 이용하여 정상 상피와 외경부의 상피성 병변에 beta-2-microglobulin(β_2m) 항원에 대한 면역조직화학적 염색을 실시하였을때 정상 자궁 조직 13예의 β_2m 의 염색 양상은 주로 그 세포 표면 항원으로서 자궁 외경부 상피, 내막선 상피, 혈관 내피 세포등에 주로 염색되었고 이중 자궁 외경부의 편평 상피에 가장 강한 양성으로 세포 경계를 따라 그물식으로 염색되었다. 자궁 경부의 상피성 병변에서 관찰된 총 23예, 즉 1군(정상 대조 및 화생) 6예, 2군(경도내지 중등도 이형성증) 5예, 3군(중증 이형성증 및 상피내암) 6예, 4군(미세 침윤성 및 심부 침윤성암) 6예의 면역조직화학적 염색 결과, 정상 자궁 경부 상피에서 β_2m 의 염색 양상은 신

선조직 때와 같았으나 병변군들에서는 β_2 m 염색성의 소실이 관찰되었는데, 정상군과 비교할때 3군 및 4군에서는 β_2 m 염색성의 소실이 뚜렷이 관찰되고 이는 점수화한 후 정상군을 기준으로 통계학적으로 처리하였을때 유의한 소실임이 확인되었다($p < 0.001$). 반면 2군에서는 별 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 편평성 분화가 좋았던 침윤성 부위는 주변 암세포와 달리 β_2 m 양성으로 염색되는 경향을 보였다.

결론적으로 β_2 m의 ABC 또는 PAP 염색 방법을 이용한 면역조직화학적 검색을 통해 자궁 경부의 상피 질환중 전암성 또는 악성 병변에서는 정상에 비해 β_2 m의 염색성이 감소 내지 소실되는 경향을 보이며 악성 세포라 할지라도 분화가 좋을수록 β_2 m에 양성으로 염색됨을 알았다.

참 고 문 헌

- 1) Berggard I, Bearn AG: Isolation and properties of a low molecular weight Beta-2-microglobulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 243: 4095-4103, 1968
- 2) 이병두, 함의근: 피부 상피세포종양에서의 Beta-2-Microglobulin 출현에 관한 관찰. *대한병리학회지* 20: 322-327, 1986
- 3) Mordasini C, Riesen W, Morell A: Serum β_2 -Microglobulin and other "Tumor associated" antigens in patients with bronchogenic carcinoma. *Lung* 160: 187-194, 1982
- 4) Berggard B, Björck I, Cigen R, Lögdberg L: β_2 -microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 40, Suppl 154: 13-25, 1980
- 5) Cunningham BA, Berggård I, Strominger JL, Kubo RT, Bach ML: Symposium; β_2 -Microglobulin. *Fed Proc* 35: 1166-1191, 1976
- 6) Evrin PE, Nilsson K: β_2 -Microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal, and epithelial cells. *J Immunol* 112: 137-144, 1974
- 7) Peterson PA, Rask L, Lindblom JB: Highly purified papain-solubilized HLA antigens contain β_2 -Microglobulin. *Proc Nat Acad Sci* 71: 35-39, 1974
- 8) Solheim AG, Rankin B, Holmboe B: Association of β_2 -Microglobulin and HLA in the cell membrane. *Transpl* 19: 281-285, 1975
- 9) Tjernlund U: Beta-2-Microglobulin and HLA-DR (Ia)-antigens in normal and pathological skin. *Acta Dermato-Venereol Suppl* 94: 2-16, 1981
- 10) Dahl MV: β_2 -Microglobulin in skin cancer. *Am Acad Dermatol* 5: 698-699, 1981
- 11) Dipersio LP, Weiss MA, Michael JG, Pesce AJ: Evaluation of the peroxidase-antiperoxidase method for demonstrating cell membrane β_2 -microglobulin. *Am Soc Clin Pathol* 77: 700-704, 1981
- 12) Holden CA, Horton JJ, Mckee PH, Macdonald DM: The discriminatory diagnostic ability of β_2 -microglobulin labelling in viral warts, pseudoepitheliomatous hyperplasia and verrucous carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol* 10: 217-221, 1985
- 13) Turbitt ML, Rona MM: Loss of β_2 microglobulin from the cell surface of cutaneous malignant and premalignant lesions. *Br J Dermatol* 104: 507-513, 1981
- 14) Peterson PA, Cunningham BA, Berggård I, Edelman GM: β_2 -microglobulin-A free immunoglobulin domain. *Proc Nat Acad Sci* 69: 1697-1701, 1972
- 15) Bernier GM, Fanger MW: Synthesis of β_2 -Microglobulin by stimulated lymphocytes. *J Immunol* 109: 407-409, 1972
- 16) Hutteroth TH, Cleve H, Litwin SD, Poulik MD: The relationship between β_2 -microglobulin and immunoglobulin in cultured human lymphoid cell lines. *J Exp Med* 137: 838-843, 1973
- 17) Forsum U, Tjernlund UM: Epidermal location of beta-2-microglobulin in human skin. *Acta Dermatovener(Stockholm)* 57: 121-123, 1977
- 18) Tjernlund UM, Forsum U: Beta-2-Microglobulin in basal cell carcinoma. *Acta Dermatovener(Stockholm)* 57: 503-506, 1977
- 19) Kallioinen M, Dammert K: β_2 -Microglobulin in primordial and differentiated basocellular carcinomas and basosquamous carcinomas. *Acta path microbiol immunol scand Sect A* 91: 217-222, 1983
- 20) Governa M, Bigguzzi S: β_2 -Microglobulin distribution in human normal tissues. *Eur J Immunol* 6: 830-831, 1976
- 21) Vinninghe H, Neumann H: The presence of β_2 microglobulin on the membrane of the keratinocyte in the premalignant skin disorders. *Br J Dermatol* 104: 515-519, 1981