

위암의 AFP, TGF- β , EGF 및 AAT에 대한 면역조직화학적 연구

고신대학교 의학부 병리학교실, 내과학교실*

정숙금 · 최환준* · 구자영* · 허만하

Expression of Alpha Fetoprotein, Transforming Growth Factor, Epidermal Growth Factor and Alpha-1-Antitrypsin in Gastric Cancer

Sook Guem Jeong, M.D., Hwan Jun Choi, M.D., Ja Young Koo, M.D., and Man Ha Huh, M.D.

Department of Pathology and Internal Medicine, Kosin medical college, Korea*

The immunohistochemical expression of transforming growth factor- β (TGF- β), epidermal growth factor(EGF) and alpha-1-antitrypsin(AAT) was studied in 47cases of endoscopic biopsy materials of gastric carcinoma to determine the correlation to the expression of alpha fetoprotein(AFP). And immunoreactivity of the antigens was correlated to the degree of tumor infiltrating lymphocytes and histologic differentiation of the tumors. And the results were analyzed to elucidate pathological AFP-producing gastric cancer. The results were summarized as follows.

AFP immunoreactivity was demonstrated in 30 cases(63.8%) of the tumors, TGF- β in 26 cases (55.3%), EGF in 14 cases(29.8%) and AAT in 10 cases(21.3%). The incidence of expression of the antigens was significantly higher in the cases of elevated serum AFP(>20ng/ml) than that of the cases with normal serum AFP(p<0.05). There was no relation between the expression of antigens and histological differentiation of gastric cancer. The expresstion of AFP and TGF- β revealed good correlation(k=0.72). The relation between expresstion of TGF- β and AAT and the degree of tumor infiltrating lymphocytes disclosed negative correlation(p<0.05).

These results suggest that TGF- β and AAT production contribute to the worse prognosis of AFP-producing gastric cancer. Possible immunosuppressive action of TGF- β and AAT in the cancer tissue is discussed. (**Korean J Pathol 1994; 28: 485~492**)

Key Words: Alpha fetoprotein, Transforming growth factor- β , Epidermal growth factor, Alpha-1-Antitrypsin, Gastric cancer, Immunohistochemistry, Tumor infiltrating lymphocytes

서론

1970년 Bourreille등이 혈청 alpha fetoprotein

접 수: 1993년 12월 29일, 게재승인: 1994년 4월 28일
주 소: 부산시 서구 암남동 34번지, 우편번호 602-702
고신의료원 해부병리과, 정숙금

(AFP)이 증가되어 있고 간 전이를 동반한 위암 1예를 처음 보고¹⁾한 이래 AFP를 생성하는 위암에 대하여 많은 보고들^{2~4)}이 있었고 그 빈도는 1.3~15%³⁾로 알려져 있다. 이러한 AFP를 생성하는 위암(이하 AFP양성인 위암이라 함)에 대해 Chang등²⁾은 면역조직화학적으로 암조직에 AFP양성인 위암과 AFP음성인 위암을 임상적 및 병리학적으로 비교 검토하여 AFP양성인 위암이 음성인 위암에 비해 조기에 간 전

이 소견을 보이고, 조직소견상 림프관 및 혈관침범의 빈도가 높으며, 생존율이 현저히 낮다고 보고하였다. Ishikura⁴등도 AFP양성인 위암이 예후가 나쁘다고 하였으며 그 원인으로서는 AFP가 면역억제기능을 가졌기 때문이라고 추측하였으나 그에 대한 더 자세한 연구는 지금까지 보고되어 있지 않다.

이에 저자들은 AFP를 생성하는 위암의 예후가 나쁜 원인을 좀 더 자세히 구명하기 위하여 위암환자 47예에 대하여 AFP와 함께 위암의 악성도 및 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있는 epidermal growth factor(EGF)⁹⁻¹¹, transforming growth factor- β (TGF- β)¹¹⁻¹² 및 alpha-1-antitrypsin(AAT)⁶의 위암조직에서의 면역조직화학적 발현도와 림프구침윤정도도 함께 조사하여 그 성적을 보고하고자 한다. 이때 위암조직은 임상에서 일반적으로 접하고 예후판정의 일차적 재료가 될 수 있는 위내시경 생검조직을 사용하여 임상적 의의를 더하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험재료로는 1989년 10월부터 1992년 7월까지 약 3년동안 고신의료원 내과에서 시행한 위내시경 생검조직상 위선암종으로 진단받은 712예 중 혈청 AFP치가 20ng/ml이상인 23예와 그 대조군으로 혈청 AFP치가 정상인 24예를 선별하여 총 47예의 위내시경 생검조직을 선정하였다.

47예 중 남녀 환자수는 각각 29 및 16명으로 그 성비는 1.7:1이었고 환자의 연령분포는 28~75세였으며 50, 60대 환자가 대부분을 차지하였다. UICC/AJCC(1987)분류에서 stage IV가 38예 Borrmann분류법 제 3형이 37예였다. 혈청치가 증가한 23예중 간경화나 간염등의 질환을 가진 사람은 한 예도 없었다.

2. 광학현미경소견

1) 종양의 조직학적 분류: 선암종을 고분화군과 저분화군으로 구분하였으며 고분화군은 21예(44.7%), 저분화군은 26예(55.3%)였다.

2) 종양주위의 림프구 침윤정도: 광학현미경의 저배율시야에서 관찰하여 괴사나 출혈이 있는 부위는 제외하고 종양의 전 부위를 살펴본 후 만성염증세포(주로 림프구)의 침윤정도는 한 부위의 고배율시야에서 10개 이하로 보이는 경우를 경미한 침윤(+), 염증세포의 침윤이 현저하여 밀집되어있는 경우를 저명한 침윤(++)으로 정하였다.

3. 면역화학적 염색

1) 면역화학적염색의 방법: 포르말린에 고정되어 파라핀에 포매된 블록을 단일 클론 항체(AFB; DAKO,

TGF- β ; Genzyme, EGF; Oncogene, AAT; DAKO)를 이용하여 통상적인 avidin-biotin peroxidase complex(ABC)법으로 면역조직화학염색을 시행하였다.

2) 면역조직화학적 염색의 판정: 시행한 면역화학염색의 판정은 종양의 세포질에 뚜렷한 갈색과립으로 염색되는 것을 양성으로 보고 종양의 전부위를 관찰하여 종양세포의 대략 10~40%, 40~70%, 70%이상 염색되는 경우를 각각 +, ++, +++로 정하였다.

4. 통계적 방법

본 연구에서는 SAS program으로 test를 실시하여 p값이 0.05이하인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 정하였다. 각 항원의 일치도는 kappa(k)값으로 제시하였으며 k>0.75인 경우는 상관성이 높은 것으로, 0.4≤k≤0.75인 경우 상관성이 있는 것으로, k<0.4인 경우 상관성이 없는 것으로 정하였다.

결 과

1. 종양의 조직학적 소견

양성반응을 보이는 총 30예중 고분화 선암종이 13예, 저분화 선암종이 17예이었으며 부분적으로도 영양막종양, 난황낭종양 그리고 간세포암의 조직학적 소견과 유사성을 보이는 경우는 1예도 없었고 AFP음성인 위암에 비해 AFP양성인 위암에 특징적인 조직형태학적 소견도 관찰되지 않았다.

2. AFP혈청치와 면역조직화학적 염색상과의 비교

총 47예중 AFP는 30예(63.8%), TGF- β 는 26예(55.3%), EGF는 14예(29.8%) AAT는 10예(21.3%)에서 양성반응을 보였다. AFP혈청치가 20ng/ml이상인 경우(23예), AFP는 21예(91.3%), TGF- β 는 19예(82.6%), EGF는 10예(43.5%), AAT는 10예(39.1%)에서 양성인 반면 AFP혈청치가 20ng/ml이하인 경우(24예), AFP는 9예(37.5%), TGF- β 는 7예(29.1%), EGF는 4예(16.7%), AAT는 1예(4.2%)에서 양성반응을 보였다(Table 1). 각 항원의 양성반응에 대한 p값은 AFP는 0.0001, TGF- β 는 0.0001, EGF는 0.045, AAT는 0.003으로 통계적으로 유의성이 있었다. 조직 AFP반응은 AFP혈청치가 20ng/ml이상인 경우에는 12예에서 강양성인데 반해 혈청 AFP가 20ng/ml이하인 경우에는 강양성 반응은 한 예도 관찰되지 않았다.

3. 조직학적 분화도와 면역조직화학적 염색상과의 비교

선암종의 병리조직학적 분화도에 따른 각 항원에 대

Table 1. Comparison between serum level of AFP and immunohistochemical staining pattern

Serum AFP	Antigen	Immunostaining				Positive No. /Total
		-	+	++	+++	
>20ng/ml (n=23)	AFP	2	4	5	12	21/23(91.3%)
	TGF- β	4	8	6	5	19/23(82.6%)
	EGF	13	8	2		10/23(43.5%)
	AAT	14	5	2	2	9/23(39.1%)
\leq 20ng/ml (n=24)	AFP	15	4	5		9/24(37.5%)
	TGF- β	17	7			7/24(29.1%)
	EGF	19	4			4/24(16.7%)
	AAT	23	1			1/24(4.2%)
Total	AFP	17	8	10	12	30/47(63.8%)
	TGF- β	21	15	6	5	26/47(55.3%)
	EGF	31	12	2		14/47(55.3%)
	AAT	37	2	2	2	10/47(21.3%)

Symbols indicate number of immunoreactivity tumor cells
(-, <10%; +, 10% to 40%; ++, 40% to 70%; +++, >70%)

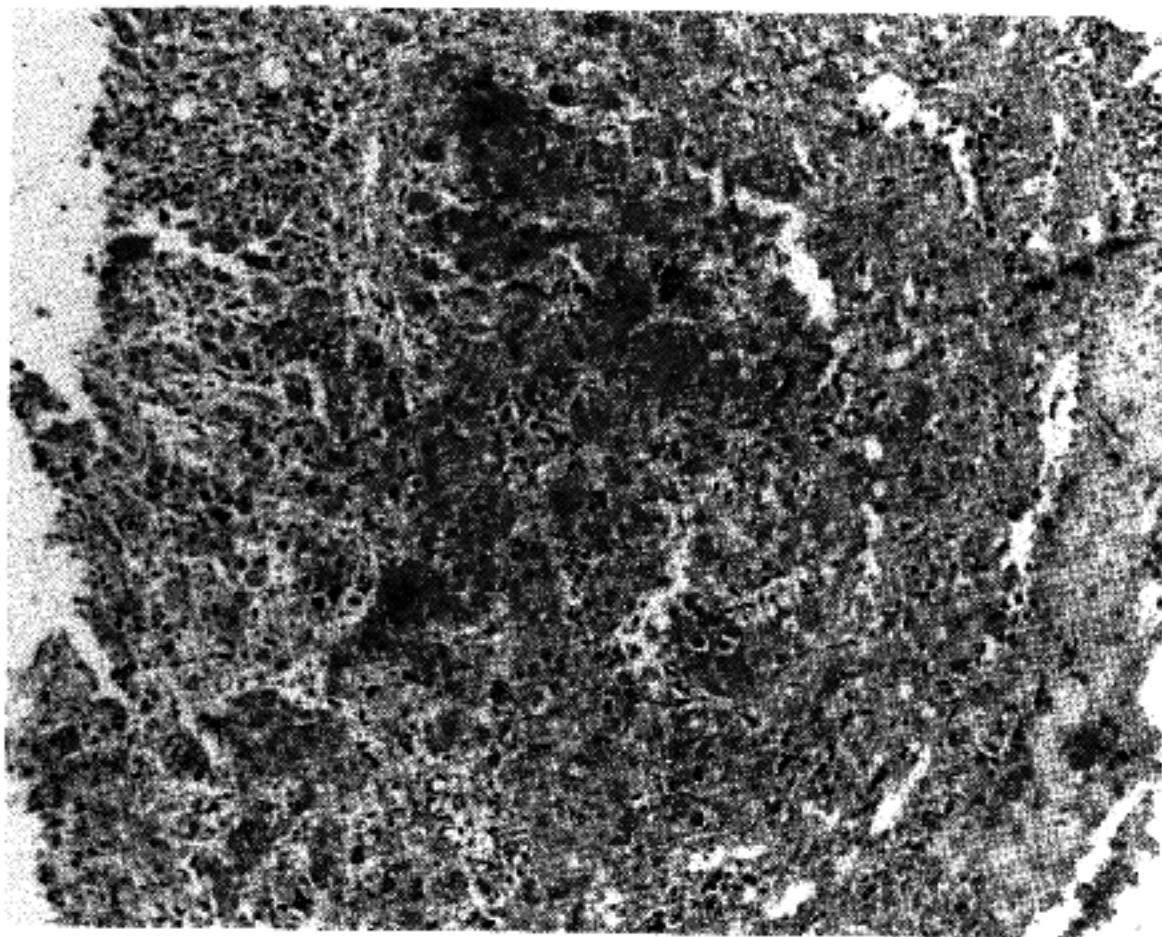


Fig. 1. In clusters of poorly differentiated adenocarcinoma, the cytoplasm of tumor cells reveal coarse granular immunoreactivity for AFP.

한 면역조직화학적 염색결과를 비교하면 고분화군의 경우(21예), AFP는 15예(65.2%), TGF- β 는 13예(61.9%), EGF는 8예(38.1%), AAT는 5예(23.8%)에서 양성반응이었고, 저분화군의 경우(26예), AFP는 15예(57.7%), TGF- β 는 13예(50.0%), EGF는 6예(23.1%), AAT는 4예(4.2%)에서 양성반응을 보였다(Fig.

1~4)(Table 2). 조직학적 분화도와 각 항원에 대한 양성반응 사이에는 통계적 유의성이 없었다.

4. 각 항원간의 상관 관계

각 항원간의 k값은 AFP와 TGF- β 는 0.72, AFP와 AAT는 0.42, TGF- β 와 AAT는 0.45, EGF와

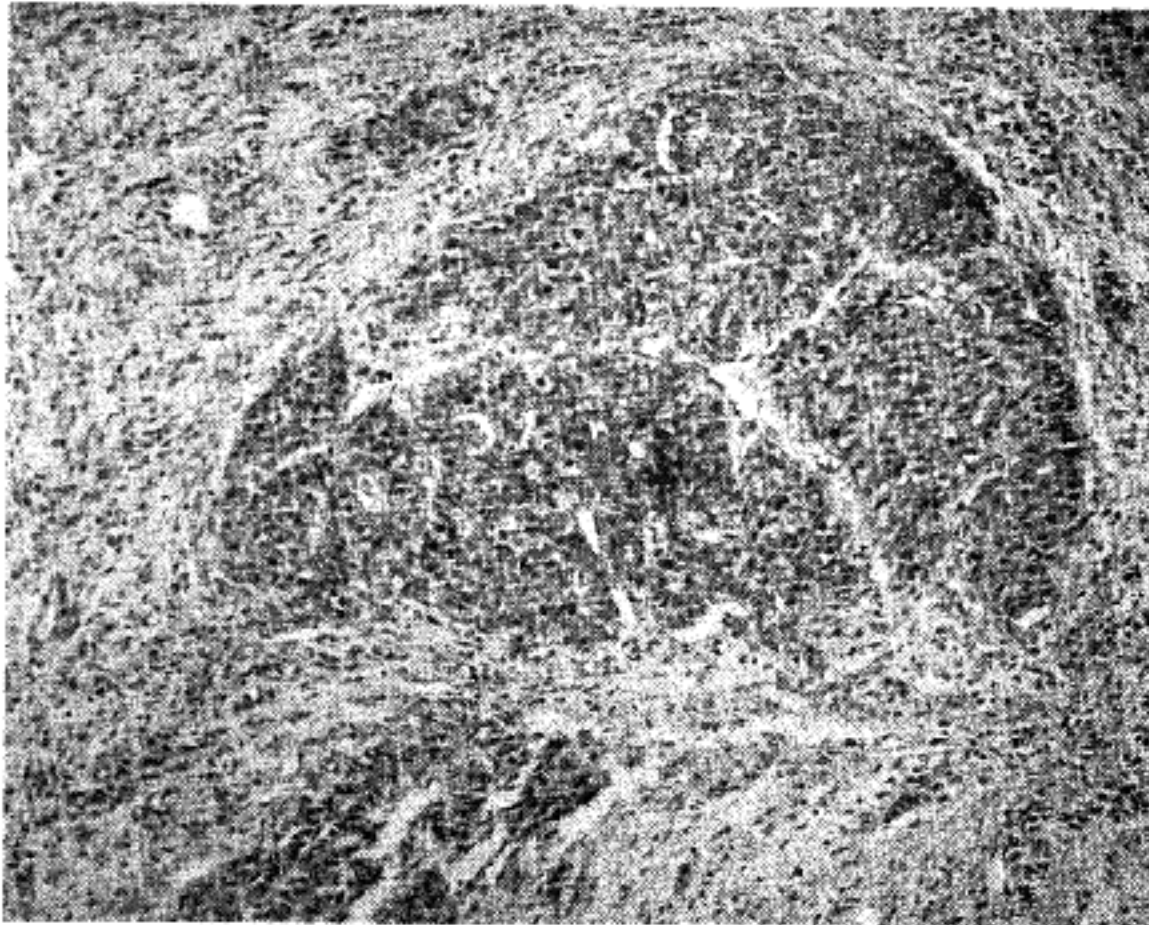


Fig. 2. The tumor cells of poorly differentiated adenocarcinoma disclose heterogenous immunoreactivity for TGF- β in the cytoplasm.

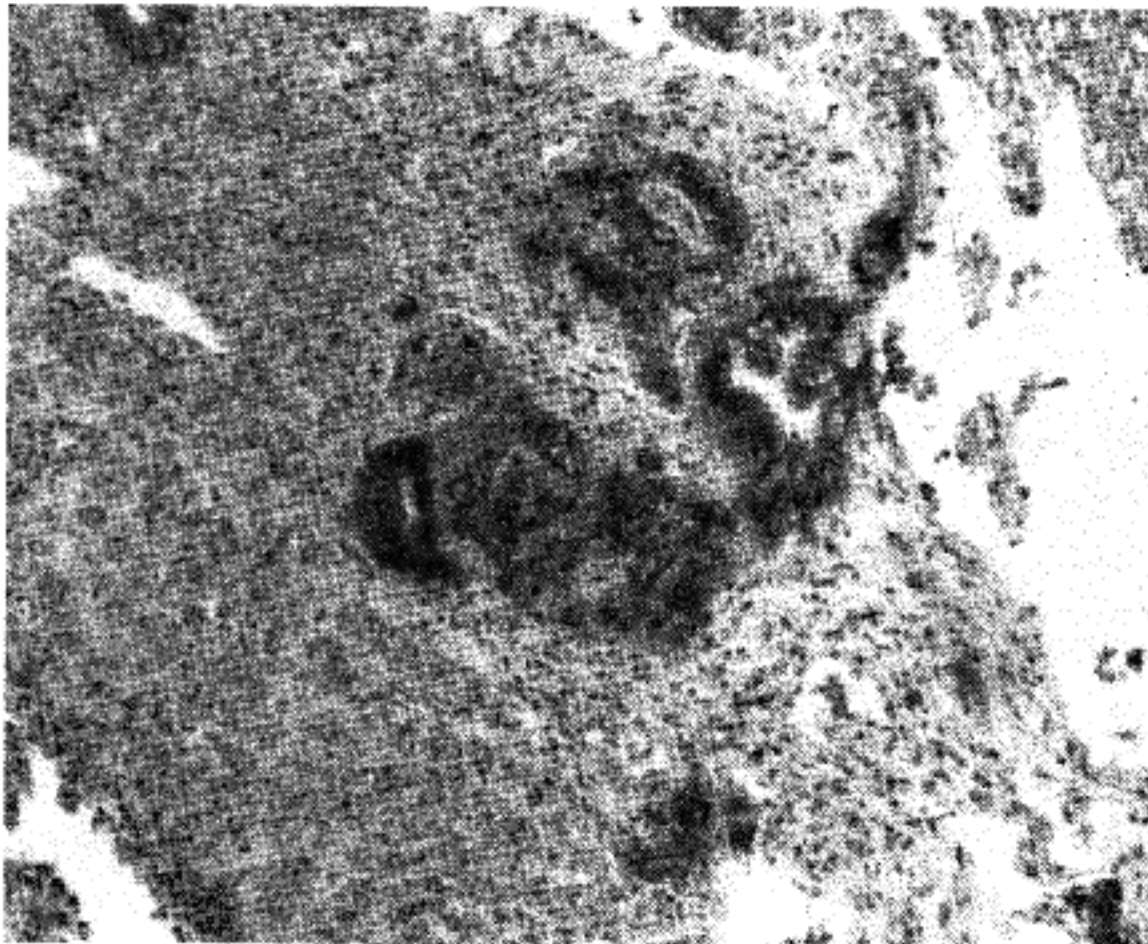


Fig. 3. Immunoperoxidase demonstration for EGF is present in the glands of well differentiated adenocarcinoma.

AAT는 0.4였다(Table 3). 그 중 AFP와 TGF- β 에서 가장 상관관계가 높았다.

5. 림프구 침윤도와 면역조직화학적 반응의 비교

종양주위의 림프구 침윤정도와 각 항원에 대한 염색

결과는 림프구 침윤이 경미한 경우(+, 34예), AFP는 24예(70.6%), TGF- β 는 22예(64.7%), EGF는 11예(32.3%), AAT는 10예(29.4%)에서 양성 있었고 림프구 침윤이 지명한 경우(++ , 13예), AFP는 6예(46.1%), TGF- β 는 4예(30.7%), EGF는 3예(23.0%)

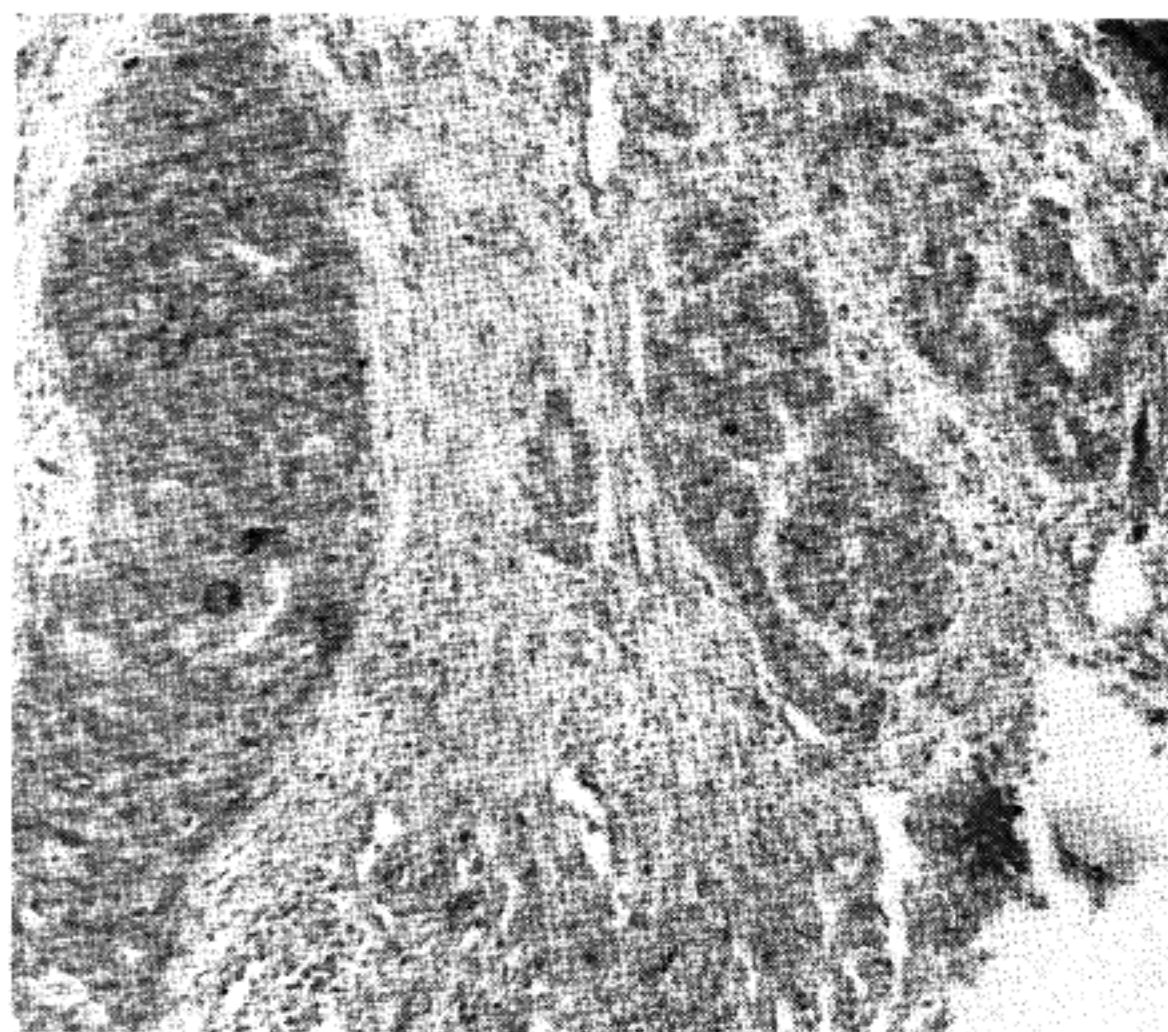


Fig. 4. In tubular adenocarcinoma, the cytoplasm of tumor cells show granular immunoreactivity for AAT.

Table 2. Immunohistochemical staining pattern and histologic differentiation of gastric adenocarcinoma

Differentiation	Antigen	Immunostaining				Positive No. /Total
		-	+	++	+++	
Well (n=21)	AFP	6	5	4	6	15/21(65.2%)
	TGF- β	8	9	3	1	13/21(61.9%)
	EGF	13	6	2		8/21(38.1%)
	AAT	16	3	1	1	5/21(23.8%)
Poorly (n=26)	AFP	9	3	8	4	15/26(57.7%)
	TGF- β	13	6	3	4	13/26(50.0%)
	EGF	20	6			6/26(23.1%)
	AAT	22	3	1		4/26(15.4%)

Symbols indicate number of immunoreactivity tumor cells,
(-, 10%; +10% to 40%; ++, 40% to 70%; +++, >70%)

Table 3. Kappa values of the markers

	TGF- β	EGF	AAT
AFP	0.72	0.41	0.42
TGF- β		0.50	0.45
EGF			0.40

Kappa value(k)

k>0.75: excellent correlation

0.4 ≤ k < 0.75: good correlation

K < 0.4: poor correlation

에서 양성반응을 보였다. 그러나, AAT는 림프구 침윤이 심한 경우 단 한예에서도 양성 반응을 보이지 않았다(Table 4). 각 항원들은 림프구 침윤이 비약한 경우에 높은 양성반응을 보이며, TGF- β 와 AAT의 p값은 각각 0.036, 0.028로 통계적으로 유의성이 있었지만 AFP와 EGF의 p값은 각각 0.176, 0.726으로 통계학적 유의성이 없었다.

Table 4. Relationship of expression of antigens with lymphocytic infiltration

Lymphocytic Infiltration	No. of cases with immunoreactivity			
	AFP	TGF- β	EGF	AAT
+(n=34)	24(70.6%)	22(64.7%)	11(32.2%)	10(29.4%)
++(n=13)	6(46.1%)	4(30.7%)	3(23.0%)	0

+; mild infiltration of mononuclear cells
 ++; marked infiltration of mononuclear cells

고 안

AFP는 태아의 간, 난황낭(yolk sac) 및 위장관에서 정상적으로 만들어지는 단백질로서 오랫동안 간암의 진단에 이용되어 왔으며¹³⁾ 최근 위암에 대한 진단적 가치에 대한 연구도 보고되고 있다^{2,3)}. 본 연구에서 AFP가 위암조직에서 양성으로 나왔던 예들은 전 47예중 30예로 전체의 63.8%를 차지하였고 이 30예 가운데는 혈청 AFP치가 정상이었던 예들도 9예가 포함되어 있어서 다른 보고들^{2,3,14)}보다는 AFP의 양성빈도가 높은 경향을 보였다. Chang등³⁾은 미국에서의 AFP 양성인 위암의 빈도가 전체위암의 15%¹⁴⁾로서 일본의 약 5%²⁾보다 높은 것을 지적하여 지역에 따라 AFP양성도의 차이가 있음을 시사하였고 또한 그것이 미국에서의 위암의 예후가 나쁜 한 원인이 될 수 있다고 하였는데, 저자들의 성적은 대상환자들의 예수가 적었기 때문에 위암 전체에서의 AFP 양성빈도를 잘 반영하지 못할 가능성은 있지만 일본²⁾이나 미국¹⁴⁾에서의 빈도보다는 많이 높았으며 따라서, 앞으로 위암조직에 있어서 AFP양성도 및 그에 따르는 예후에 대하여 더 광범위한 조사가 필요할 것으로 생각되었다. 아울러 저자들의 연구재료는 위내시경 생검으로 채취된 위암조직인데 반해 다른 보고자들의 재료는 외과적 절제술에 따른 재료였다는 점과 또한 본 연구재료는 모두 진행성 위암인데 반해 다른 연구자의 보고는 조기 위암도 포함된 재료였다는 점도 빈도 차이에 고려되어야 할 사항으로 생각된다. 또한 Garcia 및 Ghali¹⁵⁾와 Ishikura³¹⁾는 간세포암이나 난황낭종양과 유사한 조직학적 소견이 AFP를 생성하는 위암 조직에서 관찰된다고 보고하였으나 본 연구에서는 AFP 양성위암에서 특징적인 조직학적 소견은 관찰되지 않아 발생장기는 다르나 Kimura 및 Ghandar¹⁶⁾는 폐암에서 AFP를 생성하는 종양에 대한 보고와 같이 AFP를 생성하는 암종에 특이한 병리조직학적 소견은 보이지 않았다.

한편, 저자들의 성적에서 혈청 AFP가 증가했던 예들에서 그렇지 않았던 예들에 비해 위암조직에서의 TGF- β , EGF 및 AAT의 양성빈도가 훨씬 높았는데 암조직에서의 TGF- β 가 예후가 나쁜 침윤형의 조기

위암이나 또는 진행위암에서 그 발현빈도가 높고¹¹⁾ EGF⁹⁻¹¹⁾ 및 AAT⁹⁾가 위암의 악성도를 증가시킨다는 보고⁸⁻¹¹⁾등을 감안할때 AFP 양성인 위암의 예후가 나쁜 것을 뒷받침해 주는 결과로 생각되었고, 따라서 위암환자에 있어서 혈청 AFP가 예후를 결정하는데 유용하게 사용될 수 있는 가능성을 시사하였다.

본 연구에서 암조직의 분화도와 각 항원들 사이에는 큰 관련성이 없는 것으로 나타났으며 이러한 성적은 AAT가 고분화암의 표식자라고 기술한 Tahara등⁸⁾의 보고와는 상반된 결과를 나타내었으나, 고분화암과 저분화암 사이에 AAT의 빈도차가 없었다고 한 Wittekind등¹⁷⁾의 보고와는 일치하였다. 한편 AFP의 경우 분화도와 AFP와는 큰 상관성이 없다고 일반적으로 알려져 있으며⁷⁾, Tahara등⁹⁾은 위암에서 EGF의 양성빈도가 고분화암에서 유의하게 저분화암보다 높다고 하였으나 Sugiyama등¹⁰⁾은 큰 차이가 없다고 하여 이에 대한 통일된 지견에 이르지 못하고 있다. 또한 Yoshida등¹²⁾은 scirrhous암에서 고분화암보다 TGF- β 의 mRNA치가 정상보다 더 증가한 예들이 많다고 보고하였다. 이러한 여러 상반된 보고들을 감안할때 분화도와 AFP, TGF- β , EGF 및 AAT의 관련성에 대해서는 그 해석에 신중을 기해야 할 것으로 생각되었다.

저자들의 성적에서 위암조직에서의 AFP과 TGF- β 는 그 발현도에 있어서 높은 상관관계를 나타내었고(k=0.72) EGF와 AAT도 그 발현도에 있어서 AFP와 중등도의 상관성을 보였는데 이러한 사실은 본 연구에서 혈청 AFP가 증가한 예들에서 조직에서의 TGF- β , EGF 및 AAT가 정상이었던 예들에서 보다 그 발현도가 훨씬 높았던 소견과 상통하였다. 이로 미루어 볼 때 혈청 AFP가 위암조직에서의 TGF- β , EGF, AAT의 발현도를 비교적 잘 반영한다고 할 수 있겠으며 특히 TGF- β 의 경우는 더욱 그러하였다.

최근 Tomasi등¹⁸⁾은 태아의 양수를 대상으로 한 연구에서 양수내의 AFP는 그것에 결합되어있는 TGF- β 에 의해 면역억제기능을 가지며 이 면역억제기능이 태아와 모체간의 면역반응을 억제하는 역할을 한다고 보고함으로써 AFP와 TGF- β 가 그 생산 및 작용에 있어서 밀접한 관련이 있음을 밝혔다. 이러한 사실은 저자들의 성적에서 나타난 AFP와 TGF- β 발현도의

높은 상관성과 상통하였으며, 이로 미루어볼때 AFP와 TGF- β 는 태아에서 태아와 모체간의 면역반응을 억제하는 것처럼 위암환자에서 암과 숙주사이의 면역반응을 억제함으로써 암의 성장을 용이하게 할 수 있다는 해석이 가능할 것 같다.

한편 저자들의 성적에서 TGF- β 와 EGF의 발현도도 비교적 높은 연관성을 보였는데 이는 Hira-yama 등¹¹⁾의 EGF가 침윤형 조기위암과 진행위암에서 TGF- β 와 같이 높은 발현도를 보였다고 한 결과와 상통하였고, 양 인자 모두 위암의 악성도와 관련이 있음을 생각할 때 AFP양성인 위암의 예후가 나쁜 것을 뒷받침해 주는 결과로 생각되었다.

암조직에서의 림프구 침윤은 암에 대한 숙주의 면역기능을 반영할 수 있는 지표¹⁹⁾로서 암환자에 있어서는 그 수뿐 아니라 기능면에서도 여러 정도 억제되어 있음이 알려져 있고^{20,21)} 위암을 비롯한 여러암에서 림프구 침윤이 저명한 경우에는 그 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다^{21,22)}. 따라서 이러한 림프구 침윤과 예후를 추정할 수 있는 인자들간의 상관성을 조사하는 것은 각 인자들의 면역기능 및 암의 생물학적 특성에 미치는 영향을 구명할 수 있는 한 방편이 되고 예후 추정에 큰 도움이 될 수 있다.

본 연구에서는 AFP 및 EGF의 발현도는 암조직의 림프구 침윤정도와는 큰 관련이 없었으나, TGF- β 및 AAT가 발현된 예들에서는 림프구 침윤이 경한 예가 유의하게 많았다. 이러한 저자들의 성적은 TGF- β 의 경우 TGF- β 가 여러면에서 면역억제 기능을 가지고 있다²³⁾는 것을 감안하면 어느 정도 수긍할 수 있는 소견이라 하겠으며, 특히 TGF- β 가 CD4⁺T세포의 활성화를 억제하는 작용을 가지고 있다는 보고²⁴⁾와 위암조직에 침윤되어 있는 림프구의 주요성분이 CD4⁺T세포라는 보고²¹⁾는 TGF- β 가 임파구 침윤을 억제할 수 있다는 것을 강력히 시사함으로써 저자들의 결과를 뒷받침하였다. 또한 Ito 등²⁵⁾은 위암세포주 가운데서 TGF- β 에 의해 성장이 억제되는 주와 억제되지 않는 주가 있음을 보고하였는데, 이러한 여러 사실들로 미루어 볼 때 본 연구에서 위암조직에서 TGF- β 가 발현된 예들은 암 자체로서는 TGF- β 의 성장억제작용에는 영향을 받지 않고 TGF- β 의 면역억제기능에 의해 암의 성장이 용이하게 되며, 따라서 AFP양성인 위암에서는 TGF- β 의 발현도가 높고 그 결과 숙주의 면역기능이 억제됨으로써 암의 성장이 용이하여 그 예후가 나쁜 원인의 하나가 될 수 있다고 생각되었다.

한편, 위암조직에서 AAT 양성이었다던 경우에는 10예 모두 림프구 침윤이 경한 소견을 보여 AAT역시 위암조직의 림프구 침윤을 억제하는 작용을 가지고 있음을 시사하였다. 이러한 결과는 AAT가 임파구의 아세포형성 반응을 억제하고²⁶⁾, 세포살해능을 저하시키는 작용²⁷⁾등을 가지고 있는 것과 상통하는 것으로 판단되었으나 AAT가 위암조직의 림프구 침윤에 미

치는 정확한 작용기전은 앞으로 밝혀져야 할 과제로 생각되었다.

EGF발현은 본 연구에서 암조직의 림프구 침윤과 큰 상관성이 없었으며 이러한 사실은 EGF가 성장인자로 작용하는 것⁹⁻¹¹⁾을 감안할 때 수긍할 수 있는 결과라 할 수 있었으며, EGF 및 EGF수용체가 같이 있을 때 위암의 예후가 훨씬 나빠질 수 있다는 Sugi-yama 등의 보고¹⁰⁾는 EGF가 자가성장인자로서 암의 발육에 중요한 역할을 하는 것을 시사함으로써 AFP양성인 위암에서의 EGF도 그러한 성장을 촉진시키는 성장인자로 해석할 수 있었다.

결론적으로, AFP를 생성하는 위암에서는 위암의 악성도 및 예후에 영향을 미칠 수 있는 TGF- β , EGF 및 AAT 등의 발현빈도가 높았으며, 이 여러 인자들이 공통으로 작용하여 예후를 나쁘게 할 수 있는 것으로 생각되었는데, 특히 TGF- β 및 AAT는 위암조직의 림프구 침윤의 정도에서 짐작할 수 있는 바와 같이 면역기능을 억제함으로써 암의 성장을 도우는 것으로 생각되었고 EGF는 성장인자로서 면역억제기능과는 큰 관련이 없이 암의 성장을 촉진시키는 것으로 해석되었다.

결 론

AFP를 생성하는 위암의 예후가 나쁜 기전을 밝히기 위하여 위암 환자 47예에 대하여 AFP와 함께 위암의 예후에 나쁜 영향을 미치는 것으로 보고되고 있는 TGF- β , EGF, AAT의 면역조직화학적 발현도 및 암조직부위의 림프구 침윤정도와의 상관관계를 조사한 결과 그 성적은 다음과 같다.

1) 혈청 AFP가 증가한 예(>20 ng/ml)들에서 그렇지 않은 예들에 비해 위암조직에서 AFP, TGF- β , AAT의 양성빈도가 각각 모두 의미있게 높았다($p < 0.05$).

2) 위암의 조직학적 분화도와 각 항원의 양성 빈도 사이에는 관련성이 없었다.

3) 각 항원들 사이에는 어느 정도 상관관계가 있었고, 그 중 AFP와 TGF- β 는 의미있는 높은 일치율을 보였다($k=0.72$).

4) 암조직부위의 림프구 침윤도와 TGF- β 와 AAT의 발현은 림프구 침윤이 경한 경우에 의미있게 높은 양성빈도를 보였다(p :TGF- β -0.036, AAT-0.028).

결론적으로, AFP를 생성하는 위암에서는 위암의 악성도 및 예후에 영향을 미칠 수 있는 TGF- β , EGF 및 AAT의 발현빈도가 높으며, 이 항원들 중 TGF- β 와 AAT는 면역기능을 억제하는 기능을 가진 것으로 추정되며 앞으로 이 분야에 대한 더 많은 연구가 필요한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bourreille cited from Chang YC, Naofomi N, Taniura H, Kumur DD. *Comparison between the clinicopathologic features of AFP-producing and AFP-negative gastric cancers. Am J Gastroenterol* 1992; 87: 321-8.
- 2) Chang YC, Naofomi N, Taniura H, Kumur Dd. *Comparison between the clinicopathologic features of AFP-producing and AFP-negative gastric cancer. Am J Gastroenterol* 1992; 87: 321-8.
- 3) Chang YC, Naofomy N, Kohne H, Taniura H. *Clinicopathologic features and long-term results of α -fetoprotein-producing gastric cancer. Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1480-5.
- 4) Ishikura H, Kirimoto K, Shamto M. *Hepatoid Adenocarcinomas of the stomach. Cancer* 1986; 58: 119-26.
- 5) Alperio E, Pinn VW, Isselvacher KJ. *Alphafetoprotein in a patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. N Engl J Med* 1971; 285: 1058-9.
- 6) Chang YC, Naofomi N, Nagasue N, Kohno H. *α -Fetoprotein producing early gastric cancer with liver metastasis: report of three cases. Gut* 1991; 32: 542-5.
- 7) Kodama T, Kameya T, Hirata T. *Production of alph-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer; Histology and immunohistochemical analyses of 35 cases. Cancer* 1981; 48: 1647-55.
- 8) Tahara E, Ito H, Taniyama K, Yokozaki H. *Alpha-antitrypsin, alpha-antichymotrypsin and alpha-macroglobulin in human gastric carcinoma: A retrospective immunohistochemical study. Hum Pathol* 1984; 15: 957-64.
- 9) Tahara E, Sumiyoshi H, Hata J. *Human epidermal growth factor in gastric carcinoma as a biologic marker of high malignancy. Jpn. J. Cancer Res.* 1986; 77: 145-52.
- 10) Sugiyama K, Yonemara Y, Miyazaki I. *Immunohistochemical study of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma. Cancer* 1989; 63: 1557-61.
- 11) Hirayama I, Fujimoro T, Satanaka K. *Immunohistochemical study of epidermal growth factor and transforming growth factor- β in the penetrating type of early gastric cancer. Hum Pathol* 23: 681-5.
- 12) Yoshida K, Yokozaki H, Numoto M, Ito H. *Expression of TGF- β and procollagen type I and type II in human gastric carcinomas. Int J Cancer* 1989; 44: 394-8.
- 13) Sasan E, Bates & Dan L. *Use of serum tumor markers in gastric diagnosis and management. Semin Oncol* 1987; 14: 102-38.
- 14) McIntire KR, Waldman TA, Moertel CG. *Serum fetoprotein in patients with neoplasm of the gastrointestinal tracts. Cancer Res* 1975; 35: 911-6.
- 15) Garcia RL, Ghali VS. *Gastric carcinoma and yolk sac tumor in man: observations about its possible origin. Hum Pathol* 1985; 16: 955-8.
- 16) Kimura N, Ghandar ML. *An immunohistochemical study of keratin, CEA, HCG and AFP in lung cancer. Tohoku J Exp Med* 1985; 23-38.
- 17) Wittekind Ch, Wachner R, Hende W. *Localization of CEA, HCG, Lysozyme, alpha-1-antitrypsin, and alpha-1-antichymotrypsin in gastric cancer and prognosis. Virchows Arch* 1986; 409: 715-24.
- 18) David JA, Sara LS, Diane AT, Tomosi TB. *A transforming growth factor β (TGF- β)-like immunosuppressive factor in amniotic fluid and localization of TGF- β mRNA in the pregnant uterus. J Exp Med* 1990; 172: 1391-401.
- 19) Vos BM, Moore M. *Human tumor infiltrating lymphocytes: a marker of host responses Semin Hematol* 1985; 22: 27-40.
- 20) James HF. *Tumor-infiltrating lymphocytes: New Therapy, new hopes. Gastroenterol* 1990; 98: 531-4.
- 21) Hiroshi I, Masashi A, Nobug K. *Immunohistochemical analysis of lymphocyte subsets infiltrating gastric carcinoma after mitomycin C administration. Cancer Immunol immunother* 1992; 35: 297-301.
- 22) 양승봉, 이승도, 최경현, 서재관, 박영훈, 허방, 허만하. 위암의 조직학적 소견과 예후에 관한 연구. 대한 외과 학회지 1986; 31(5): 556-66.
- 23) John AB, Russete MC, Harold LM. *The cell biology of transforming growth factor- β . Biochemical et biophysica* 1990; 1032: 79-87.
- 24) Tada T, Ohzeki S, Utzuni K. *Transforming growth factor- β induced inhibition of T cell function. The Journal of Immunology* 1991; 46: 1077-82.
- 25) Ito M, Yasue W, Kyo E, Yokozaki H, Nakayama H. *Growth inhibition of transforming growth factor- β on human gastric carcinoma cells: Receptor and postreceptor signaling Cancer Reserch* 1992; 52: 295-300.
- 26) Arora PK, Miller HC, Aronson LD. *α 1-antitrypsin is an effector of immunological states Natues* 1978: 274.
- 27) Ades EW, Hinson A, Chapalis C. *Modulation of the immune response by plasma protease inhibitors. Scand. J. Immunol* 1982; 15: 109-113.