

위암 환자에서 CD44의 임상적 의의

순천향대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²병리학교실

유경호¹ · 김형철¹ · 백무준¹ · 이문수¹ · 송옥평¹ · 김창진²

The Clinical Value of CD44 in Gastric Cancer

Kyung-Ho Ryu, M.D.¹, Hyung Chul Kim, M.D.¹, Moo Jun Baek, M.D.¹
Moon Soo Lee, M.D.¹, Ok Pyung Song, M.D.¹ and Chang Jin Kim, M.D.²

Departments of ¹Surgery and ²Pathology, College of Medicine
Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Purpose: This research was performed to investigate the relationship between CD44 and cancer cell invasion depth, histologic differentiation, tumor size and lymph node metastasis in the gastric carcinoma.

Materials and Methods: In 20 cases of early gastric cancer and 40 cases of advanced gastric cancer, the immunohistochemical staining for CD44v3 and CD44v5 was performed.

Results: 1. In all 60 cases, the positive rates for CD44v3 and CD44v5 were 18.3% and 71.7% respectively. 2. CD44v5 was expressed in 45% of early gastric cancer and 85% of advanced gastric cancer. 3. Larger tumor exhibited higher positive rates for CD44v5. 4. There were 28 cases of lymph node metastases out of 43 cases of CD44v5-positive primary gastric carcinoma (65.1%), and were 4 cases of lymph node metastases out of 17 CD44v5-negative cases (23.5%). 5. The 5 year survival rate was low in CD44v5-positive cases (p-value=0.039).

Conclusion: The tumors that exhibit deep invasion and have large size and lymph node metastases tend to have more frequent expression of CD44v3 and CD44v5. In especially CD44v5. We found a good correlation between the expression of CD44v5 and the established prognostic factors. Actually we can use the CD44v5 rather than CD44v3 as a prognostic factor in advanced gastric cancer.

Key Words: Gastric cancer, CD44, Prognostic factor

서 론

위 암종은 세계에서 가장 흔한 암종의 하나이고 우리나라 전 인구에서 발생하는 악성종양 중 가장 흔한 암으로서 이의 진단과 치료에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 위암은 다른 암종에서와 같이 조기 진단 및 적절한 치료가 중요하며, 암세포의 침윤깊이, 조직학적 분화도, 림프절 전이 유무 등이 예후와 밀접한 관계를 가진다. 암세포의 착상에 도움을 주어 전이를 유발함으로써 종양의 유발에 관련되어지는 세포 착상 분자물에 대한 지속적인 연구 결과의 하나로 CD44 당단백의 중요성이 제기되고 있다(1,2). CD44는 세포 표면 부착분자로서 세포와 세포, 그리고 세포와 기질의 부착에 중요한 역할을 하며 많은 종류의 세포에서 발현된다(3). 림프구에서 발현되는 CD44는 Hermes항원으로 알려져 있으며 이는 림프구가 림프절에 있는 high endothelial venule에 부착하여 귀환하는데 중요한 역할을 한다(4,5). 또한 다른 막 당 단백질에 의하여 나타나는 부착 기능을 조절할 수 있으며 주요 transmembrane hyaluronate 수용체로서 작용하기도 한다(6). Gunthert등(7)은 흰 쥐에서 CD44의 다양한 변형의 발현에 의하여 전이성과 비전이성 선암종세포주를 구별하였다고 보고하였으며, 사람에서 발생하는 종양들이 CD44의 다양한 변형을 발현하며 이것이 종양의 전이를 촉진시킨다는 연구 결과도 접할 수 있다(8~12). Horst등(13)은 미만성 대세포 악성 림프종에서 CD44발현이 종양의 파종 및 불량한 예후와 상관관계가 있다고 하였다. 이와 같이 CD44의 발현은 종양의 전이 및 환자의 예후와 관련이 있음을 알 수 있다. CD44의 isoform에 대한 연구에 의하면 Heider등(17)은 CD44의 isoform중 v3는 42예, Ham등(14)은 64예의 위암종에서 CD44v3가 1예도 발현하지 않았다고 하였다. 반면에 CD44v5는 각각 39예(92.9%)와 54예(84.4%)에서 발현하였다고 하였다. 저자는 위암종의 기존 예후인자와 CD44에 대한 면역조직화학적 염색 양상과의 관련성을

추구함으로써 CD44 (v3와 v5)의 위암 예후인자로서의 유용성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상

연구 대상으로는 1993년 1월부터 1997년 4월까지 순천향대학 천안병원에서 위암종으로 위절제술을 시행한 조기위암종과 진행위암종 수술시행한 환자를 대상으로 절제된 암종을 검체로 사용하였다. 종양세포가 위점막만을 침범한 조기위암종 20예와 점막하층을 침범한 경우, 장막하층을 침범한 경우, 장막을 침범한 경우 및 장막외층을 침범한 경우를 각각 10예씩 모두 60예를 대상으로 하였으며, 림프절 전이가 있는 경우는 전이성 림프절을 연구 대상에 포함시켰다. 절제된 위는 통상의 방법으로 제작한 파라핀 절편으로 헤마톡실린-에오신 염색을 시행하여 보관하였는데, 이들은 저자에 의하여 재검토되었고, 조직학적 소견 이외의 자료는 조직검사의뢰서의 기록 및 사상(mapping)자료를 이용하였다. 본 연구는 암종의 크기, 조직학적 분화도, 암세포의 침윤 깊이 및 림프절 전이 등의 예후인자와 CD44발현과의 상관관계를 비교 검토하였다. 환자의 추적 조사는 환자의 내원 기록과 전화 통화로 확인하였고 생사 여부가 불확실한 경우는 제외하였다.

2) 면역조직화학적 염색

포르말린 고정 후 파라핀에 포매된 조직을 이용하여, CD44에 대한 염색을 시행하였다. CD44에 대한 면역 염색은 조기위암종 및 진행위암종 60예와 암세포전이가 있는 림프절을 대상으로 실시하였으며 CD44v3에 대한 단클론항체 BBA11 (R&D systems)과 CD44v5에 대한 단클론항체 VFF8 (Bender Med Systems)을 면역조직화학적 염색의 일차항체로 사용하였으며, Microprobe System을 이용하여 avidin-biotin-conjugate (ABC) 법으로 다음과 같이 염색하였다.

(1) 각각의 파라핀 포매 조직에서 4 um 두께의

조직 박편을 만들었다.

(2) Xylene과 알콜을 거쳐 증류수로 함수시킨 후 Automation buffer (Biomedica)로 세척하였다.

(3) 1차항체인 CD44v3는 1 : 1000, CD44v5는 1 : 80으로 각각 희석하여 도포하고, 37°C oven에서 밤새 부치시킨 후 완충액으로 세척하고 조직 주위의 과다한 완충액은 닦아내었다.

(4) 2차항체를 30분간 부치 시킨 후 완충액으로 세척하고 avidin-horseradish peroxidase를 도포하여 37°C oven에서 30분간 부치 시켰다.

(5) 완충액으로 세척하고 3-amino-9-ethyl carbazole (AEC)로 발색시킨 후 hematoxylin으로 대조염색하고 Crystal mount (Biomedica)로 봉입하였다.

3) 염색 결과의 측정

CD44v3와 CD44v5의 면역조직학적 염색 결과는 저 배율($\times 100$)상에서 양성 대조군(항체 제조 회사에서 제공하는 양성염색표본사진)과 비교하여 종양세포에서 염색된 세포가 5% 이상이 염색되는 경우를 양성, 5% 미만인 경우를 음성으로 판정하였다. 또 염색 강도는 양성 대조군의 강도와 비교하여 약 양성과 강 양성의 두 가지로 분류하였다.

4) 통계학적 분석

통계 처리가 가능한 항목과 그의 결과에 대해서만 선별적으로 Chi square test 및 Fisher exact test

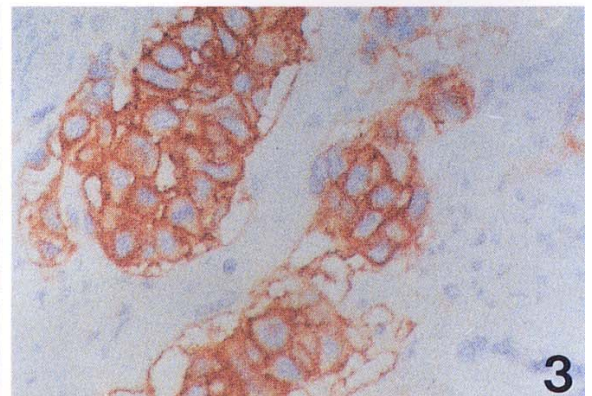
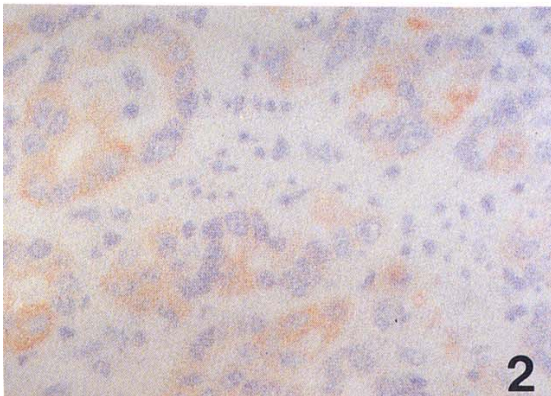
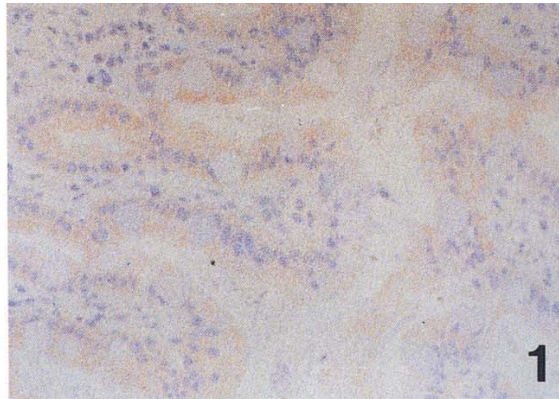


Fig. 1. Areas of intestinal metaplasia varies in staining intensity but usually stains less strongly than carcinomatous lesion. Goblet cells are negative in all cases (CD44v5, $\times 200$)

Fig. 2. Cytoplasmic staining pattern in moderately differentiated tubular adenocarcinoma (CD44v3, $\times 400$)

Fig. 3. Membranous or peripheral staining pattern in poorly differentiated tubular adenocarcinoma (CD44v5, $\times 400$)

에 의한 통계 처리를 실시하였다. 생존율은 Kaplan-Meier method 및 Log-rank test로 통계 처리하였다.

결 과

1) CD44v3와 CD44v5 면역조직화학적 염색

위암종 주위의 정상 점막의 표면상피세포와 선상피세포에서 국소적으로 약양성 반응을 보였다. 장상피화생을 보이는 위선의 상피세포에서도 양성반응을 보였으나 잔세포(goblet cell)는 음성이었다(Fig. 1). 이형성증을 보이는 선조직에서는 정상

점막상피보다 염색되는 범위가 넓고 염색성이 증가하는 경향을 보였다. 전체적으로 CD44v5가 CD44v3보다 현저히 높은 양성률을 보였으나 이들 둘 사이에서 염색성의 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나 위암종의 종양세포들은 정상 또는 이형성증을 보이는 점막상피보다 비교적 강한 염색성을 보였다. 종양세포에서 CD44가 염색되는 양상은 3가지 형태로 보였으며, 그들은 대부분 세포질에 염색되었고(Fig. 2) 일부에서는 세포막에(Fig. 3), 그리고 드물게는 핵에서 양성반응을 보였다(Fig. 4). 그러나 종양의 침윤깊이나 조직학적 분화도에 따른 염색양상의 차이는 없었다.

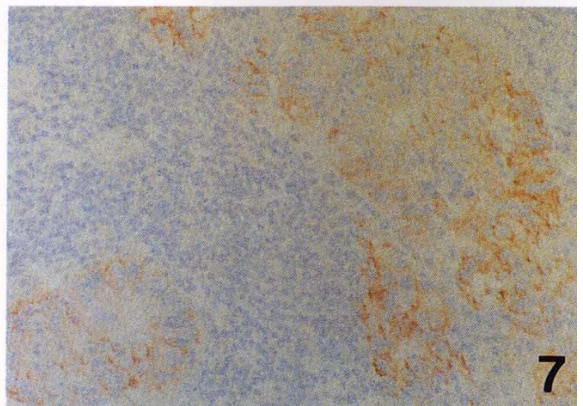
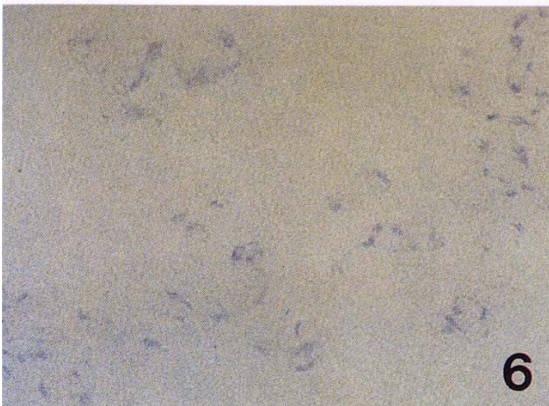
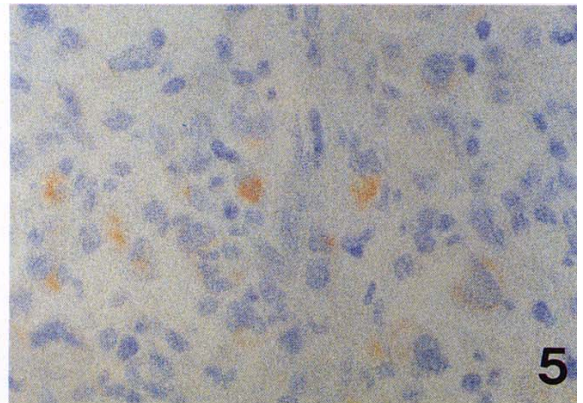
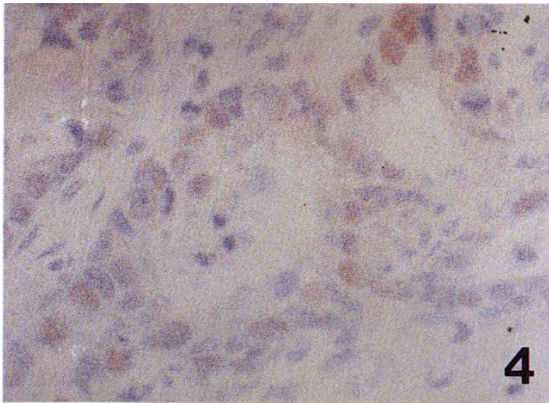


Fig. 4. Nuclear staining pattern in moderately differentiated tubular adenocarcinoma (CD44v3, $\times 400$)

Fig. 5. In signet ring cell carcinoma, scattered tumor cells exhibit reddish brown staining in their cytoplasm (CD44v5, $\times 400$)

Fig. 6. In mucinous adenocarcinoma, no tumors cells are stained with CD44v3 or CD44v5 (CD44v5, $\times 200$)

Fig. 7. The metastatic lesion in the lymph node reveals membranous and cytoplasmic staining pattern in the tumor cells (CD44v3, $\times 200$)

위암종 원발병소에서 종양세포 침윤깊이에 따른 CD44 발현양상을 분석하면, CD44v3는 전체 60예 중 11예(조기위암종 20예 중 1예, 진행위암종 40예 중 10예)에서 양성반응을 보여 18.3%의 양성률을 보였다. 조기위암에 비하여 진행위암에서 높은 양성률을 보였고, 진행위암의 장막하침윤, 장막침윤 및 장막외침윤군은 각각 30%로써 모두 같은 양성률을 보였으며 이들은 1예에서만 발현된 근층침윤군보다 높은 양성률을 보였다. CD44v5는 전체 60예 중 43예(조기위암종 20예 중 9예, 진행위암종 40예 중 34예)에서 양성반응을 보여 71.7%의 양성률을 보였다. 조기위암종은 점막하침윤군이 점막침윤군보다 높은 양성률을 보였다. 진행위암종에서는 침윤깊이에 따른 각 군의 양성률은 유사하였으며, 침윤깊이에 따른 종양세포 염색강도의 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 종양의 조직학적 소견에 따른 CD44 발현 양상을 분석하면, CD44v3는 중등도 분화형 관상선암종 29예 중 6예, 저분화형 관상선암종 21예 중 3예, 인환세포암종 4예 중 2예에서 각각 양성반응을 보였으며, 고분화형 관상선암종 4예와 점액성선암종 2예에서는 모두 음성이었다. CD44v5는 고분화형 관상선암종 4예 중 1예, 중등도 분화형 관상선암종 29예 중 24예, 저 분화형 관상선암종 21예 중 15예, 그리고 인환세포암종 4예 중 3예에서 각각 양성반응을 보였으며(Fig. 5), 점액성선암종 2

예에서는 음성이었다(Fig. 6). CD44v3는 인환세포암종에서 50%, CD44v5는 중등도 분화형 관상선암종에서 82.8%로써 가장 높은 양성률을 보였다(Table 2).

림프절 전이유무에 따른 CD44 발현양상을 분석하면, 전체 위암종 60예 중 32예(조기 위암종은 20예 중 2예, 진행위암종은 40예 중 30예)에서 림프절 전이가 관찰되어 53.3%의 전이를 보였다. CD44v3는 위암종 원발병소에서 양성반응을 보인 11예 중 8예에서 림프절 전이가 있어 72.7%의 전이를 보였으며, 음성반응을 보인 49예 중 24예에서 림프절 전이가 있어 49%의 전이를 보였다. CD44v5는 위암종 원발병소에서 양성반응을 보인 43예 중 28예에서 림프절 전이가 있어 65.1%의

Table 2. Expression of CD44v3, CD44v5 according to histologic type

Type	CD44v3 (%)	CD44v5 (%)
Tubular adenocarcinoma, WD*	0/4 (0.0)	1/4 (25.0)
Tubular adenocarcinoma, MD [†]	6/29 (20.7)	24/29 (82.8)
Tubular adenocarcinoma, PD [‡]	3/21 (14.3)	15/21 (71.4)
Signet ring cell carcinoma	2/4 (50.0)	3/4 (75.0)
Mucinous adenocacinoma	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)

*well differentiated, [†]moderately differentiated, [‡]poorly differentiated

Table 1. Expression of CD44v3, CD44v5 according to the depth of invasion

	CD44v3 (%)	CD44v5 (%)
Early gastric ca.	1/20 (5)	9/20 (45)
Mucosa	0/10 (0)	2/10 (20)
Submucosa	1/10 (10)	7/10 (70)
Advanced ca.	10/40 (25)	34/40 (85)
Proper mus.	1/10 (10)	8/10 (80)
Subserosa	3/10 (30)	9/10 (90)
Serosa	3/10 (30)	9/10 (90)
Extraserosa	3/10 (30)	8/10 (80)
Total	11/60 (18.3%)	43/60 (71.7%)

Table 3. According to lymph node metastases, expression of CD44v3 and CD44v5

		LN metastasis		p-value*
		Positive (%)	Negative (%)	
CD44v3	Positive	8 (72.7)	3 (27.3)	0.15
	Negative	24 (49.0)	25 (51.0)	
CD44v5	Positive	28 (65.1)	15 (34.9)	0.009
	Negative	4 (23.5)	13 (76.5)	

*comparison by chi-test (p-value < 0.05)

전이를 보였으며, 음성반응을 보인 17예 중 4예에서 림프절 전이가 관찰되어 23.5%의 전이를 보였다. CD44v3 발현과 림프절 전이의 유무와는 통계학적 의의가 없으나(p -value=0.15), CD44v5에 양성인 경우 음성인 경우보다 약 3배의 림프절 전이가 있음을 알 수 있다(odds ratio=2.77). CD44v5 발현과 림프절 전이와는 통계학적 의의가 있음을 알 수 있다(p -value=0.009)(Table 3). 종양 크기는 2.0 cm 미만, 2.0~5.0 cm, 5.0 cm 초과 종양의 세 군으로 분류하여 CD44v3과 CD44v5에 대한 면역염색 결과를 분석하였다. 크기에 따른 CD44v3 양성률은 2.0 cm 미만, 2.0~5.0 cm, 5.0 cm 초과 종양에서 각각 6.7%, 8.7% 및 36.4%를 보였으며, CD44v5는 2.0 cm 미만, 2.0~5.0 cm, 5.0 cm 초과 종양에서 각각 53.3%, 74.0% 및 81.8%의 양성률을 보였고, CD44v3과 CD44v5 모두 종양의 크기가 커짐에 따라 발현율이 증가하였다. 통계학적으로는 CD44v3과 CD44v5 모두 2.0 cm 미만과 5.0 cm 초과 종양사이에서만 의의가 있었다(p -value=0.02). (Chi square test)

2) 원발병소와 전이된 림프절에서의 발현 양상 비교

림프절에 전이가 있는 32예 중 14예에서 CD44v3가 발현하였으며, 이중 9예는 원발병소에서 음성 이었고, 5예는 양성이었다. CD44v5는 림프절에

Table 4. Univariate analysis* of survival in 60 patients with gastric cancer

Variable	Mean survival (months)	5 year survival (%)	Log-rank test (p-value)
CD44 v3			0.39
Positive	24.7	70.1	
Negative	30.7	57.3	
CD44 v5			0.039
Positive	27.7	39.5	
Negative	34.4	93.3	

*Kaplan-Meier method cumulative survival rates compared by log-rank test

전이가 있는 32예 중 25예에서 발현되었으며, 이중 1예를 제외하고는 모두 원발병소에서 양성이었다. 양성반응을 보인 전이된 림프절에서의 CD44 발현 양상(Fig. 7)은 원발병소에서와 같이 세포질, 세포막 및 핵에서 반응을 보였으나 각 예별로 염색양상의 일관성은 관찰할 수 없었다. 염색 강도는 원발병소보다 약한 반응을 보인 극히 일부를 제외하고는 원발병소와 차이가 없었다.

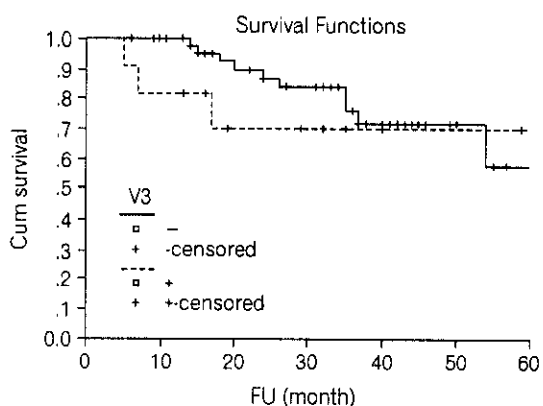


Fig. 8. Survival curves according to CD44v3 expression in 60 surgically resected patients with gastric cancer (Kaplan-Meier method) (CD44v3 negative cases-thin line, CD44v3 positive cases-thick line)

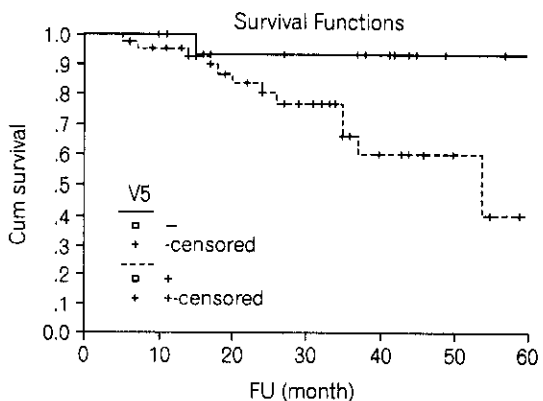


Fig. 9. Survival curves according to CD44v5 expression in 60 surgically resected patients with in gastric cancer (Kaplan-Meier method) (CD44v5 negative cases-thin line, CD44v5 positive cases-thick line)

3) CD44v3와 CD44v5의 발현에 따른 생존율 분석(Table 4, Fig 8, 9)

CD44v3가 발현된 11예와 발현되지 않은 49예의 5년 생존율의 차이와 CD44v5가 발현된 43예와 발현되지 않은 17예의 5년 생존율의 차이를 분석하였다. CD44v5에서 통계학적인 의미가 있었으며 (p -value=0.039) CD44v3에서는 통계학적인 유의성은 없었다. CD44v5가 발현된 경우에 생존율이 감소하여 예후인자로 그 의미를 찾을 수 있었다 (Kaplan-Meier method 및 Log-rank test).

고 찰

CD44는 정상세포에서 여러 가지 기능을 가지고 있는 다형태의 경막성 단백질(multiform transmembrane protein)이다. 최근에는 CD44가 세포외 기질과의 상호작용에 의하여 종양의 전이에 중요한 역할을 한다는 연구 결과가 보고된 바 있다. CD44의 발현은 종양의 전이 및 생물학적 악성도와 밀접한 관계가 있다는 여러 연구 결과에 의하여 CD44가 인체에 발생하는 종양의 예후인자로서 이용될 수 있음이 보고되고 있다. 본 연구에서 시행한 CD44 당단백에 대한 염색 결과 전체 60예 중 CD44v3은 11예에서 발현되고, CD44v5는 43예에서 발현되어 각각 18.3%와 71.7%의 양성률을 보여 CD44v3가 낮은 양성률을 보였다. 근래에까지 보고된 연구에 의하면 각기 연구자에 따라 상이한 CD44발현율을 보이는 원인으로서는 연구 대상이 되는 검체의 실제적 차이 및 염색 방법의 차이 등을 고려해 볼 수 있다. 이외에도 염색결과의 해석에 차이가 있을 수 있다. 양성반응을 보인 세포들의 염색성은 정상 선 조직, 장상피화생 및 이형성증을 보이는 점막상피 사이에서 염색강도의 차이를 관찰할 수 없었으나, 이들에 비하여 위암 종조직은 비교적 강한 염색상을 보였다. Heider (11)은 면역조직화학적 연구에 의하여 대장의 선 종성용종과 선암종에서 CD44변형이 강하게 발현되었으나, 정상 대장점막의 음와에서는 국소적으

로 약하게 발현되었다고 보고하였으며, Washington등(20)은 위암종의 CD44발현에 관한 연구에서 침윤성위암종이 가장 강한 염색 성을 보였고, 점막내암, 이형성조직, 장상피화생 및 정상점막의 순서로 염색성이 감소한다고 보고하여, 장 및 위 점막상피에서 세포의 악성도와 세포의 염색성 사이에 상관관계가 있음을 시사하였다. CD44 단클론항체에 양성반응을 보인 개개의 종양세포는 세포질염색, 세포막염색 및 핵염색 등 3가지의 염색양상을 보였으며, 세포질염색상이 가장 흔하였고, 핵염색상이 가장 드물었다. Washington등(20)은 정상 세포에서 CD44는 막항원(membrane antigen)이기 때문에 순수한 세포질염색상은 비특이적이라고 하였으며, 암세포에서 세포질염색이 나타나는 것은 암세포가 세포막에 모두 결합할 수 없을 정도로 많은 양의 CD44를 생산하거나 비정상적인 형태의 CD44분자가 생성되기 때문이라고 주장하였다. 또 이들은 위암종에 대한 CD44면역염색 결과 세포막염색을 보인 환자와 세포막염색을 보이지 않은 환자의 치료후 평균 생존기간이 각각 13개월과 26.7개월로써 세포막염색이 관찰되는 경우 나쁜 예후를 보인다고 하였다. 그러나 Mirecka 등(16)은 위암종에 대한 CD44면역염색에서 본 연구결과와 같이 세포막보다는 세포질에 흔히 염색되고 두 가지 염색상이 대부분 한 조직에서 관찰되었으며, 세포막염색은 생물학적 활성과 무관하며 단지 일시적인 현상에 지나지 않는다고 하였다. 본 연구는 대부분 예에서 2가지 이상의 염색양상이 한 조직 내에서 혼재하는 경향을 보였기 때문에, 염색양상과 위암의 예후인자를 관련지어 비교하기는 어려웠다. CD44발현율은 위벽에서 종양세포의 침윤깊이에 따른 차이를 보였으며, CD44v3는 조기위암종 20예 중 1예, 진행위암종 40예 중 10예에서, CD44v5는 조기위암종 20예 중 9예, 진행위암종 40예 중 34예에서 양성반응을 보여 진행위암종이 조기위암종에 비하여 각각 500%와 189% 높은 양성률을 보였다. 조기위암종 중에서 종양세포가 점막하층까지 침윤한 예가 점막만을 침윤한 예보다 CD44발현율이 현저하게 높았으나,

진행위암종에서는 근층, 장막하, 장막 및 장막외 침윤사이에서 발현율의 차이가 거의 없었다. Hong 등(21)은 101예의 위암종에 대하여 암세포 침윤깊이에 따른 CD44v6의 발현에 관한 연구를 하였으며 암세포 침윤깊이의 분류는 TMN분류에 의하여 시행하였다. 즉, 암세포가 점막에서 장막하층까지 침윤한 군(T1/2)과 장막 및 주위장기를 침범한 군(T3/4)으로 나누어 연구한 결과 T1/2군에 비하여 T3/4군에서 통계학적으로 유의한 높은 발현율을 보임으로써 암세포 침윤깊이의 분류방법이 본 연구와는 상이하지만 본 연구결과를 뒷받침해 주는 소견을 보였다. 위암종의 조직학적 소견에 따른 CD44의 발현에 관한 연구에서 Mayer등(19)은 61예의 위암종을 장형과 미만형으로 분류하고, 또 관상형, 점액형 및 유두형을 포함하는 선암종군과 인환세포암종군의 두 군으로 분류하여 시행한 연구결과 각각 장형선암종군에서 통계학적으로 유의성 높은 양성률을 보였다. Heider등(17)도 장형 선암종은 25예 모두에서, 미만형은 17예 중 14예에서 CD44v5가 발현하여 Mayer등(19)과 유사한 결과를 보였다. 한편 Ham등(14)은 관상형은 49예 중 41예, 점액형은 4예 중 2예에서 양성반응을 보였으나 인환세포암종은 10예 모두에서 양성반응을 보여 상기 연구자들과 상이한 결과를 보였다. 이들은 다시 관상선암종을 고, 중등도 및 저분화형 관상 선암종으로 분류하여 CD44v5의 발현율을 추구한 결과 각각 37%, 86% 및 96%의 양성률을 보임을 보고하였다. 본 연구결과는 중등도 분화형 및 저분화형 관상선암종과 인환세포암종에서는 약 70~80%, 고분화형 관상선암종에서는 25%의 발현율을 보였고 점액성선암종에서는 2예 모두 음성반응을 보여 관상선암종의 분화도에 따른 CD44v5 발현율은 Ham등(14)의 성적과 유사하였다. 즉 관상선암종에서 분화도가 나뉠수록 CD44의 발현율이 증가하는 경향이였다. 그러나 인환세포암은 Heider등(17)은 100%, 본 연구에서는 75%, 그리고 Robert등(15)은 28.6%에서 양성반응을 보여 연구자들에 따라 큰 차이를 보였다. 점액성선암종의 경우도 연구자에 따른 발현율의 차이가

있으나 연구대상이 각각 4예에 불과하기 때문에 그 유의성에 대하여는 논하기 어려울 것으로 사료된다.

위암의 예후와 관련 있는 인자로서 암세포의 위벽 침윤깊이나 조직학적 소견 외에 림프절 전이유무를 들 수 있다. 이와 관련된 예후인자의 분석이 연구되는 과정에서 박등(18)은 면역조직화학적 연구로서 HLA-DR/DP의 발현양상이 CD68 양성 대식세포의 침윤 정도와 연관되어 위선암종에서 종양의 예후인자의 지표로 효용성이 있음을 보고하였으며 위암종의 면역학적인 연구가 이루어지고 있다. Mayer등(19)은 림프절 전이가 없는 환자(N0) 11예 중 3예에서, 림프절 전이가 있는 환자(N1/2) 51예 중 27예에서 CD44가 발현되어 통계학적 의미는 없으나 CD44발현율이 높을수록 림프절 전이율이 높다는 연구결과를 보고하였다. 본 연구에서도 CD44v3와 CD44v5의 발현율이 높을수록 림프절 전이율이 높다는 성적을 얻었으며, 특히 CD44v5에서는 통계학적 유의성을 확인할 수 있었다. Guo등(23)은 위암 및 대장암 환자의 혈청에서 ELISA를 이용한 연구 결과 용해성 CD44(soluble CD44) 농도가 정상인에 비하여 증가되어 있으며, 특히 전이된 환자에서는 통계학적 의의가 있는 CD44농도의 증가를 보고하여 종양의 전이와 CD44발현과의 상관성을 알 수 있다. 한편 이들은 암환자의 혈청 CD44농도 증가는 종양세포에 의한 CD44분자의 능동적인 산포(active shedding)에 의하며, 또 죽어가는 종양세포들이 CD44 분자를 방출하거나 종양세포에 존재하는 CD44가 단백질분해 효소작용에 의하여 순환계로 방출됨으로써 초래된다고 하였다.

종양의 크기 역시 예후와 관련 있는 인자로서 Robert등(15)은 종양의 크기를 5 cm 이하와 이를 초과하는 군으로 나누어 CD44발현율을 연구한 결과 이들 사이에 통계학적 의의가 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 종양의 크기를 2.0 cm 미만, 2.0~5.0 cm, 5.0 cm 초과종양의 세 군으로 분류하여 CD44v3와 CD44v5에 대한 면역염색 결과를 분석하였는데, CD44v3과 CD44v5 모두 2.0 cm

미만과 5.0 cm 초과종양사이에서 통계학적 의의가 있었으며 각각의 군 사이에서는 종양의 크기가 커짐에 따라 발현율이 증가하여 종양크기와 CD44발현율과의 관련성을 시사하였다. 그러나 Mirecka등(16)은 위암을 대상으로 한 연구에서 CD44v5 및 CD44v6의 염색성과 종양의 크기를 비교하여 CD44v6에서만 상관성이 있다는 결과를 얻었으며, CD44발현율의 관계는 고려하지 않았다. 따라서 CD44발현율, CD44염색성 및 종양의 크기 등과 같은 위암 예후인자 사이의 관계에 관한 종합적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구의 생존율 분석에서 CD44v5가 발현되지 않은 17예의 생존율은 93.3%였고 반면 CD44v5가 발현된 43예의 생존율은 39.5%였다. CD44v5가 발현되지 않은 경우 이 중 11예가 조기위암종이었고 나머지 6예는 진행위암종이면서 암세포의 침윤 깊이가 장막을 넘지 않으면서 림프절 전이가 적은 경우였고 충분하지 못한 추적관찰기간과 증례 부족으로 생존율을 분석하는데 충분한 자료를 확보하기에는 미흡한 점이 있었다.

결 론

위암에서 침윤이 깊고, 종양의 크기가 크며, 림프절 전이율이 높을수록 CD44v5발현율이 증가하기 때문에 CD44v5는 임상적으로 위암의 유용한 예후인자로 사료되며 CD44v5는 위암에서 종양의 예후인자의 지표로 효용가능성이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Gunthert U. CD44: A multitude of isoforms with diverse functions. *Curr Top Microb Immunol* 1993; 184: 47-63.
2. Underhill C. CD44: The hyaluronan receptor. *J Cell Sci* 1992; 103: 293-298.
3. Picker LJ, Nakache M, Butcher EC. Monoclonal antibodies to human lymphocyte homing receptors define a novel class of adhesion molecules on diverse

- cell types. *J Cell Biol* 1989; 109: 927-937.
4. Haynes BF, Telen MJ, Hale LP, Denning SM. CD44-A molecule involved in leukocyte adherence and T-cell activation. *Immunol Today* 1989; 10: 423-428.
5. Berg EL, Goldstein LA, Jutila MA, Nakache M, Picker LJ, Streeter PR, Wu NW, Zhou D, Butcher EL. Homing receptor and vascular addressins: Cell adhesion molecules that direct lymphocyte traffic. *Immunol Rev* 1989; 108: 5-18.
6. Miyake K, Underhill CB, Lesley J, Kincade PW. Hyaluronate can function as a cell adhesion molecule and CD44 participates in hyaluronate recognition. *J Exp Med* 1990; 172: 69-75.
7. Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, Rober S, Zoller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrich P. A new variant of glyco-protein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991; 65: 13-24.
8. Hofmann M, Rudy W, Zoller M, Tolg, Ponta H, Herrich P, Gunthert U. CD44 splice variants confer metastatic behaviour in rat: Homologous sequences are expressed in human tumor cell lines. *Cancer Res* 1991; 51: 5292-5297.
9. Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 1992; 340: 1053-1058.
10. Tanabe KK, Ellis LM, Saya H. Expression of CD44R1 adhesion molecule in colon carcinomas and metastases. *Lancet* 1993; 341: 725-726.
11. Heider KH, Hoffmann M, Horst E. A human homologue of the rat metastasis associated variant of CD44 is expressed in colorectal carcinomas and adenomatous polyps. *J Cell Biol* 1993; 120: 227-233.
12. Koopman G, Heider KH, Horst E, Adolf GR, Van den Berg F, Ponta H, Herrich P, Pals ST. Activated human lymphocytes and aggressive non-Hodgkin's lymphoma express a homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44. *J Exp Med* 1993; 177: 897-904.
13. Horst E, Meijer CJLM, Radeszkiewicz T, Ossekoppele GJ, van Krieken JHJM, Pals ST. Adhesion molecules in the prognosis of diffuse large cell lymphoma: expression of a lymphocyte homing receptor (CD44), FA-1 (CD11a/18) and ICAM-1 (CD54). *Leukemia* 1990; 4: 595-599.
14. Harn HJ, Ho LI, Chang JY, Wu, CW, Jiang SY, Lee WH. Differential expression of the human metastasis adhesion molecule CD44V in normal and carcinomatous stomach mucosa of Chinese subjects. *Cancer* 1995; 75: 1065-1071.

15. Sporn MB, Robert AB. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985; 313: 745-747.
16. Mirecka J, Mark D, Schauer A. Immunohistochemical localization of CD44 variants 5 and 6 in human gastric mucosa and gastric cancer. *Anticancer Res* 1995; 15: 1459-1466.
17. Heider KH, Dammrich J, Skroch-Angel P, Muller-Hermelink HK, Vollmers HP, Herrich P, Ponta H. Diffuse expression of CD44 splice variants in intestinal and diffuse type. Human gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 1993; 53: 4197-4207.
18. Park ES, Kim SN, Lee TJ, Yoon IJ, Shin YK, Yoo JH. Immunohistochemical analysis of MHC class II (HLA-DR/DP), ICAM-1 and CD68 (+) macrophage expression in gastric adenocarcinoma. *J Korean Cancer Assoc* 1998; 30(1): 40-54.
19. Mayer B, Jauch KW, Gunthert U, Figdor CG, Schildberg FW, Funke I, Johnson JP. De novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. *Lancet* 1993; 342: 1019-1022.
20. Washington K, Gottfried MR, Telen MJ. Expression of the cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1043-1049.
21. Hong RL, Lee WJ, Shun CT, Chu JS, Chen YC. Expression of CD44 and its clinical implication in diffuse type and intestinal type gastric adenocarcinomas. *Oncology* 1995; 52: 334-339.
22. Kennedy BJ. The unified international gastric cancer staging classification system. *Scand J Gastroenterol* 1987; 2(suppl 133): 11-13.
23. Guo YJ, Liu G, Wang X, Jin D, Wu M, Ma J, Sy MS. Potential use of soluble CD44 in serum as indicator of tumor burden and metastasis in patients with gastric or colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 422-426.