

## 다양한 피부질환에서 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 발현

송지섭 · 임성빈 · 임현이\* · 이은소 · 강원형

아주대학교 의과대학 피부과학교실, 해부병리학교실\*

### Expression of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor in Various Skin Diseases

Jisub Song, Sungbin Im, Hyuni Im\*, Eun-So Lee, and Won Hyoung Kang

Department of Dermatology and Pathology\*, Ajou University School of Medicine,  
Suwon, Korea

**BACKGROUND:** Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) has identified in normal target cells and their neoplastic counterparts respectively, especially in the tumors of breast and female genital tract. Presence of ER/PR suggests that these normal target cells and tumor cells are regulated by estrogen or progesterone. The exact mechanism of hormones which affect skin is unclear even though a clinical findings suggest that the skin can be a target tissue for female sex hormones.

**OBJECTIVE:** To evaluate the relation between the female sex hormones and skin diseases, expression patterns of ER/PR in tissues of normal skin and various skin diseases were studied.

**METHODS:** Immunohistochemical analyses of ER and PR were performed on the paraffin-embedded tissue sections of various skin diseases using anti-ER and anti-PR monoclonal antibodies with an avidin-biotin peroxidase complex procedure.

**RESULTS:** Suprabasal keratinocytes from samples of psoriasis, keratosis palmaris et plantaris, verruca vulgaris, allergic contact dermatitis, chronic eczema, drug eruption, erythema multiforme, dermatofibroma, granuloma pyogenicum, keratoacanthoma, malignant melanoma, squamous cell carcinoma, and syringoma were positively stained only for PR, while those of erythema nodosum, basal cell epithelioma, epidermal nevus, and seborrheic keratosis were negatively stained for both ER and PR immunostainings. All the samples stained positively to PR showed cytoplasmic immunoreactivity for PR, but age/sex did not influence the PR immunoreactivity.

**CONCLUSION:** This study showed that PR immunoreactivity is increased in diseases related to inflammatory processes, proliferation or squamous differentiation of keratinocytes. Further investigation of the nature of PR immunoreactivity and role of progesterone *in vivo* and *in vitro* may provide important insights into the mechanisms that control hormone responsiveness.

**Key words:** Skin, Estrogen receptor, Progesterone receptor, Immunohistochemistry

\* 본 논문의 요지는 1998년 10월 28일 제 50차 대한피부과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

저자연락처: 임 성 빈, (442-721) 경기도 수원시 팔달구 원천동 5번지, 아주대학교 의과대학 피부과학교실,

Tel. (0331) 219-5190 / Fax. (0331) 219-5189

## 서 론

에스트로겐 수용체 (estrogen receptor: ER)와 프로게스테론 수용체 (progesterone receptor: PR)의 발현은 정상 표적세포와 이 세포의 종양세포(유방암, 여성생식기종양)에서 주로 보고된다<sup>1</sup>. 이들 종양에서 ER/PR의 발현은 내분비 요법에 반응할 환자를 구분하는 중요한 수단이 되고 있다. 예컨대 ER이 발현되지 않은 유방암 환자는 호르몬 치료에 거의 반응하지 않는 반면 ER이 발현된 유방암 환자는 호르몬 치료에 반응이 더 좋으며<sup>2</sup>, PR이 발현되지 않은 환자에 비해 PR이 발현된 유방암 환자는 호르몬 치료에 더 좋은 반응을 보인다고 보고되고 있다<sup>3</sup>.

에스트로겐은 표피의 유사분열을 증가시키고, 교원섬유의 합성과 성숙을 증가시켜 피부의 노화를 방지하며, 진피의 hyaluronic acid와 수분 함량을 증가시킨다. 또 피지선 활성을 감소시키며, 멜라닌세포 활성을 증가시킨다고 알려져 있다<sup>4</sup>. 피부에서 프로게스테론의 작용은 충분히 규명되지는 않았으나, 각질형성세포 증식과 케라틴 합성을 증가시키고 5  $\alpha$ -reductase 작용을 차단하는 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>. 피부가 여성호르몬의 표적기관임을 제시해 주는 몇 가지 임상적 증거들이 있다. 첫째, 임신성 포진<sup>6</sup>, 임신 소양성 두드러기양 구진 및 판<sup>7</sup>, 임신 양진<sup>8</sup> 등은 임신과 관련되어 발생하는 피부질환이고, 포진성 농가진<sup>9</sup>은 임신시에 재발이 잦은 피부질환이다. 둘째, 결절 홍반<sup>10</sup>, 피부근염<sup>11</sup>, 기미<sup>12</sup> 등은 여성에서 더 발생빈도가 높은 피부질환이다. 셋째, 건성습진<sup>13</sup>, 욕창<sup>14</sup>, 경화 위축성 태선<sup>15</sup> 등은 폐경기에 증가한다. 그러나, 여성호르몬이 피부의 생리나 면역, 염증 반응에 관여하는 기전은 확실히 알려져 있지 않다. 따라서, 피부에서 여성호르몬의 작용 기전을 규명하기 위해서는 이들 호르몬 수용체 발현에 대한 연구가 필요하다. 이에 저자들은 정상 피부 및 다양한 피부질환의 파라핀 포매된 조직에서 면역조직화학 염색으로 여성호르몬에 대한 수용체 발현 여부를 관찰함으로써, 에스트로겐 및 프로게스테론과 피부질환과의 관계를 규명하는데 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

1994년 6월부터 1997년 12월까지 아주대학교 의과대학 부속병원 피부과에 내원한 환자 중 피부 조직검사를 시행한 33예를 대상으로 하였다. 병인에 따라 표피 증식성 질환군, 염증성 질환군, 피부 신생물 질환군으로 분류하였다. 혈청내

성호르몬 양과 ER/PR 염색의 상관관계를 알아보기 위하여 남자는 사춘기 이전과 이후로 분류하였으며 여자는 초경 전, 초경 후 폐경사이, 폐경 후로 분류하였다. 정상 대조군으로 정상 피부조직 6예(안면 1예, 액와 1예, 상지 2예, 둔부 1예, 하지 1예)의 파라핀 포매조직 절편을 대상으로 하였다. 대상 환자 33예중 남자는 20명(61%), 여자는 13명(39%)이었으며 평균 연령은 37.8세이고, 연령 분포는 1세에서 81세였다. 정상 대조군에서 남자는 3명(50%), 여자는 3명(50%)이었으며 평균 연령은 39.5세이고, 연령 분포는 17세에서 59세였다 (Table 1).

### 2. 면역조직화학 염색

#### 1) 항 체

에스트로겐 수용체에 대한 일차 항체는 Novocastra사 (Claremont Palace, Newcastle, U.K.)의 단클론 항체(clone 6F11)를 사용하였고, 프로게스테론 수용체에 대한 항체는 동일회사의 단클론 항체 (1A6)를 사용하였다.

#### 2) 염색 방법

파라핀 포매조직을 5 $\mu$ m 두께로 절단한 슬라이드를 탈파라핀 과정을 거친 다음 세포내 내인성 페록시다아제의 활성을 억제하기 위해 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 로 10분간 처리하고 phosphate buffered solution (PBS)으로 세척하였다. 항원성 회복을 위해 조직을 10mM citrate buffer용액 (pH 6)에 넣고 microwave oven (Amana, model RS591 W, U.S.A.)으로 750W에서 10분간 가열하였다. 각각의 일차항체를 PBS에 1:40으로 희석하여 4 $^{\circ}$ C에서 하루밤 반응시켰다. PBS로 세척한 후에 이차항체 (biotinylated anti-mouse immunoglobulin, DAKO, Carpinteria, U.S.A.)와 15분간 반응시켰다. PBS로 세척한 후에 streptavidin peroxidase로 15분간 반응시켰다. PBS로 세척한 후 3-amino-9 ethyl-carbazole (AEC)로 적정시간 발색을 시키고 Mayer's hematoxyline으로 5초 대조 염색한 후 광학 현미경으로 검경하였다. ER/PR 양성 대조군으로 유방암 조직을 사용하였다. 위양성 반응을 구분하기 위하여 음성 대조군 염색에서는 일차 항체의 점적을 제외한 위의 모든 과정을 시행하였다.

#### 3) 판 독

3명의 피부과 의사가 조직을 관찰 후 각각 염색 정도를 측정하였다. ER 염색시 표피 각질층에만 염색된 경우를 음성으로 판정하였다. PR 염색시 과립층 상부와 각질층에 염색된 경우를 음성으로, 유극층 및 하부 과립층에 염색된 경

**Table 1.** Clinical and Immunohistochemical data of the patients

Case No.	Sex	Age (yr)	Site	Diagnosis	Disease group*	Receptor status ER	PR
1	M	26	Leg	Psoriasis	A	-	+
2	M	31	Arm	Psoriasis	A	-	++
3	M	31	Leg	Psoriasis	A	-	++
4	F	38	Arm	Psoriasis	A	-	+
5	M	31	Arm	Psoriasis	A	NT**	++
6	F	38	Leg	Psoriasis	A	NT	++
7	F	69	Leg	Psoriasis	A	NT	++
8	M	38	Trunk	Psoriasis	A	NT	++
9	M	32	Trunk	Psoriasis	A	NT	++
10	F	1	Knee	Psoriasis	A	NT	++
11	F	56	Palm	Psoriasis palmaris et plantaris	A	-	++
12	F	7	Palm	Keratosis palmaris et plantaris	A	NT	+++
13	M	39	Scalp	Verruca vulgaris	A	-	+++
14	M	13	Scalp	Verruca vulgaris	A	-	+++
15	M	35	Leg	Allergic contact dermatitis	B	NT	++
16	M	20	Sole	Chronic eczema	B	-	+++
17	F	36	Leg	Chronic eczema	B	-	++
18	F	29	Hand	Drug eruption	B	-	++
19	F	29	Abdomen	Drug eruption	B	-	++
20	M	30	Trunk	Erythema multiforme	B	NT	+
21	F	29	Leg	Erythema nodosum	B	-	-
22	M	76	Face	Irritated seborrheic keratosis	C	NT	+++
23	F	13	Face	Dermatofibroma	C	-	++
24	M	64	Face	Granuloma pyogenicum	C	-	+++
25	M	81	Hand	Keratoacanthoma	C	NT	+++
26	M	27	Buttock	Keratoacanthoma	C	NT	+++
27	M	60	Lip	Malignant melanoma	C	-	+++
28	M	65	Leg	Squamous cell carcinoma	C	-	+++
29	F	42	Face	Syringoma	C	-	+++
30	M	78	Face	Basal cell epithelioma	C	-	-
31	F	6	Trunk	Epidermal nevus	C	NT	-
32	M	13	Scalp	Nevus sebaceous	C	-	-
33	M	65	Cheek	Seborrheic keratosis	C	-	-
34	F	39	Face	Normal skin	-	-	-
35	M	17	Axilla	Normal skin	-	-	-
36	M	56	Arm	Normal skin	-	-	-
37	M	59	Arm	Normal skin	-	-	-
38	F	19	Buttock	Normal skin	-	-	-
39	F	47	Leg	Normal skin	-	-	-

\*Classified according to the pathogenesis. A; proliferative disease B: inflammatory disease, C: neoplastic disease

\*\*not tested

우를 양성으로 판정하였다. 양성인 경우, 약하게 염색된 경우를 '+', 중등도로 염색된 경우를 '++', 강하게 염색된 경우를 '+++로 분류하였다.

4) 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., U.S.A.) 통계 프로그램을 이용하여 카이

제곱 검정 (Chi square test)을 실시하였다. 정상 피부조직은 통계 처리시에 제외하였다.

**결 과**

1. ER 발현

대조군으로 사용한 정상 피부 6예에서 ER음성이었다

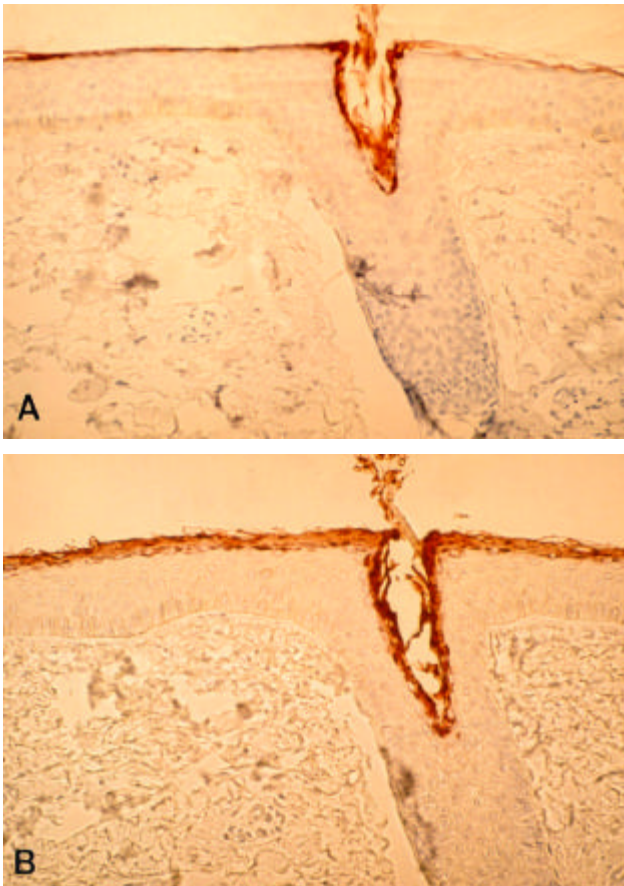


Fig. 1. Negative staining of ER(A) and PR(B) of a normal skin of face(original magnification,  $\times 200$ ).

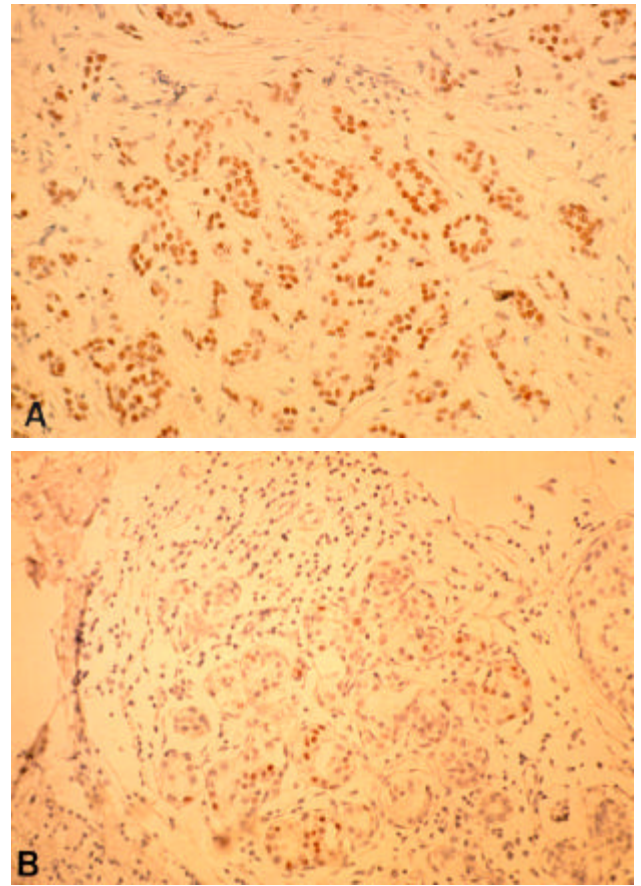


Fig. 2. Immunostaining of PR in tissue(original magnification,  $\times 200$ ). Positive staining of ER(A) and PR(B) of breast cancer tissue. PR immunoreactivity was observed in tumor cells.

(Fig. 1A). 모세혈관, 지방세포, 피지선 등에서 ER 염색이 관찰되지 않았다. ER 염색을 시행한 21예 피부질환 모두에서 ER 음성이었다. 양성대조군인 유방암 조직에서는 일부 종양세포 핵에 ER 염색이 관찰되었다(Fig. 2A).

2. PR 발현

대조군으로 사용한 정상 피부 6예에서 PR 음성이었다(Fig. 1B). 즉, 각질층과 과립층 상부에서 PR 염색이 관찰되었으며 모세혈관, 지방세포, 피지선 등에서는 PR 염색이 관찰되

지 않았다. 양성대조군인 유방암 조직에서는 일부 종양세포 핵에 PR 염색이 관찰되었다(Fig. 2B).

피부질환 33예 중 28예(85%)에서 PR 양성이었다. 남녀 모두 85%에서 PR 양성이었으며 성별에 따른 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.977$ ) (Table 2). 생식선 기능 변화에 따른 PR 발현을 보면 여성은 초경 전 군의 75%, 초경 후 폐경사 이 군의 86%, 폐경 후 군의 100%에서 PR 양성이었으며, 세 군사이에 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.464$ ) (Table 3). 남

Table 2. Expression of PR as a function of sex

	Case No.(%)	
	Male	Female
PR (+)	17 ( 85)	11 ( 85)
PR (-)	3 ( 15)	2 ( 15)
Total	20 (100)	13 (100)

$p=0.977 > 0.05$

Table 3. Expression of PR as a function of sex gland in female patients

	Case No.(%)		
	Premenarcho	Reproductive period	Postmenopause
PR (+)	3 ( 75)	6 ( 86)	2 (100)
PR (-)	1 ( 25)	1 ( 14)	0 ( 0)
Total	4 (100)	7 (100)	2 (100)

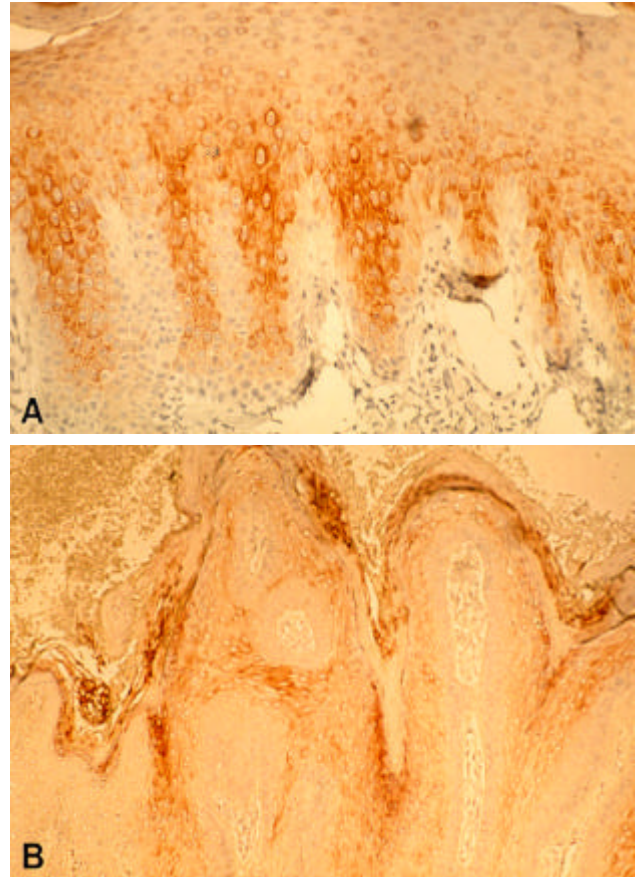
$p=0.464 > 0.05$

자는 사춘기 이전 군의 50%, 사춘기 이후 군의 89%에서 PR 양성이었으며, 두군 사이에 통계적인 유의성은 없었다 ( $p=0.160$ ) (Table 4). 질환군에 따른 PR 발현의 차이를 보면 표피 증식성 질환군의 100%, 염증성 질환군의 86%, 피부 신 생물 질환군의 67%에서 PR 양성이었으며 세군 사이에 통계 적인 유의성은 없었다 ( $p=0.180$ ) (Table 5).

표피 증식성 질환군 중 건선(Fig. 3A), 수장족저 각화증, 심상성 사마귀(Fig. 3B)에서 표피 유극층 및 과립층의 각질 형성세포 세포질에서 PR 염색이 관찰되었다. 기저층에서는 PR 염색이 관찰되지 않았다. 심상성 사마귀에서 증식이 일 어난 표피 유극층 및 과립층의 각질형성세포 세포질에서만 PR이 염색되었다. 주변 정상 표피는 PR 음성이었다.

염증성 질환군 중 알레르기성 접촉 피부염, 만성 습진, 약 진(Fig. 4), 다형홍반에서 표피 유극층 및 과립층의 각질형 성세포 세포질에서 PR 염색이 관찰되었다. 기저층에서는 PR 염색이 관찰되지 않았다. PR 양성을 보인 피부질환에서 표피 혹은 상부 진피에 염증세포 침윤이 심한 부위에서 PR 양성정도가 증가하였다. 그러나 심부 진피와 피하 조직의 염 증을 특징으로 하는 결절홍반에서는 PR 음성이었다.

피부 신 생물 질환군 중 편평세포암의 경우 종양세포 세포 질과 종양을 덮고 있는 표피 유극층 및 과립층의 각질형성 세포 세포질에서 PR 염색이 관찰되었다. 각화 극세포종에서 는 종양세포 세포질과 가성상피증성 과형성이 일어난 표피 유극층 및 과립층의 각질형성세포 세포질에서 PR 염색이 관 찰되었다. 종양 주변의 과증식이 없는 정상 표피는 PR 음성 이었다. 표피의 각질형성세포에서 유래한 종양과는 달리, 기



**Fig. 3.** Expression of PR in psoriasis (A) and verruca vulgaris (B) (original magnification,  $\times 200$ ). A: In psoriasis, PR staining was observed in cytoplasm of suprabasal keratinocytes. B: In verruca vulgaris, PR staining was observed exclusively in the cytoplasm of suprabasal keratinocytes covering the area of epidermal hyperplasia. Adjacent normal epidermis showed negative staining of PR.

**Table 4.** Expression of PR as a function of sex gland in male patients

	Case No.(%)	
	Pre-puberty(%)	Post-puberty(%)
PR (+)	1 ( 50)	16 ( 89)
PR (-)	1 ( 50)	2 ( 11)
Total	2 (100)	18 (100)

$p=0.160>0.05$

저세포에서 유래된 기저세포암과 주로 기저세포로 구성된 지루 각화증에서는 PR 음성이었다. 표피내에 편평세포와 유사한 불규칙한 모양의 세포소를 특징으로 하는 자극형 지루 각화증에서는 PR 양성이었다. 피부섬유종(Fig. 5A)과 화농성 육아종, 흑색종, 환관종(Fig. 5B)에서는 종양을 덮고 있는 표피 유극층 및 과립층의 각질형성세포 세포질에서 PR

**Table 5.** Expression of PR as a function of disease group

	Case No.(%)		
	proliferative disease(%)	inflammatory disease(%)	neoplastic disease(%)
PR (+)	14 (100)	6 ( 86)	8 ( 67)
PR (-)	0 ( 0)	1 ( 14)	4 ( 33)
Total	14 (100)	7 (100)	12 (100)

$p= 0.180>0.05$



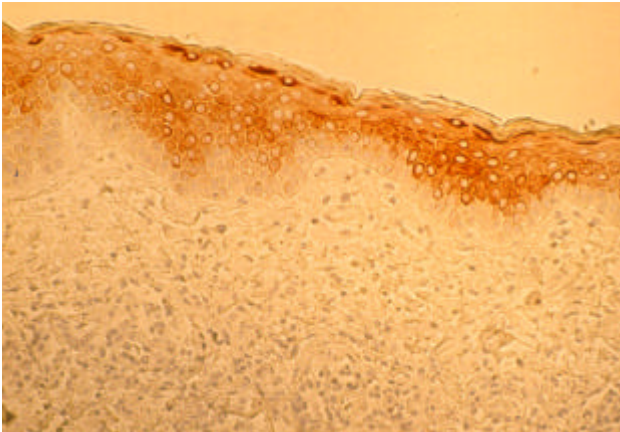


Fig. 4. Expression of PR in drug eruption(original magnification,  $\times 200$ ). PR staining was observed in cytoplasm of suprabasal keratinocytes.

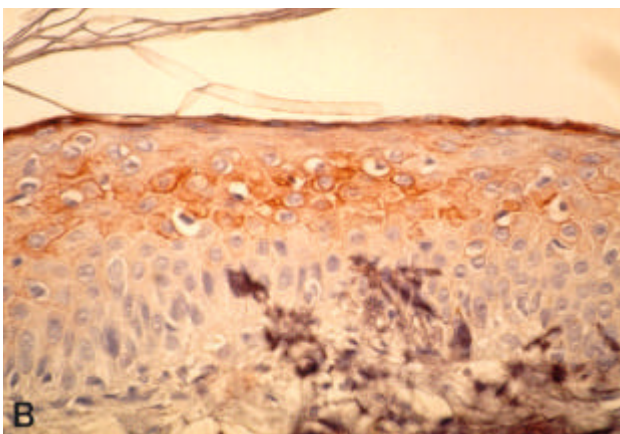
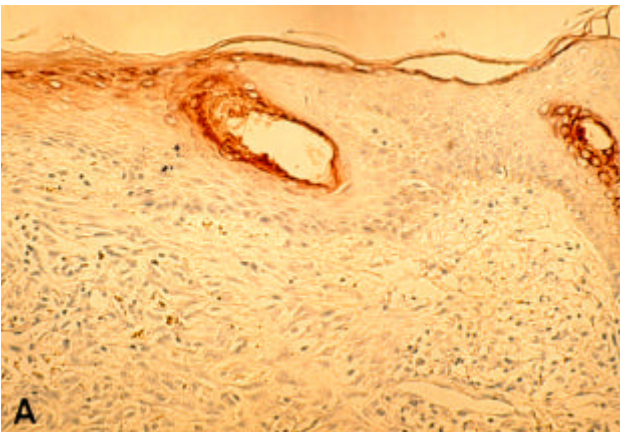


Fig. 5. Expression of PR in epidermis coating the tumor; dermatofibroma (A) and syringoma (B) (original magnification,  $\times 200$ ). Suprabasal keratinocytes coating the tumor showed intense cytoplasmic staining. PR immunoreactivity was not observed in tumor cells.

염색이 관찰되었다. 종양세포에서는 PR 염색이 관찰되지 않았다. 피부섬유종에서 진피에 종양세포가 없는 부위를 덮고 있는 표피는 PR 음성이었다. PR 양성인 피부종양에서 기저층의 PR 염색은 관찰되지 않았다. 표피모반과 피지선 모반은 PR 음성이었다.

## 고 찰

인체내 많은 조직이나 종양들이 에스트로겐이나 프로게스테론에 의해 영향을 받으며 이들 조직은 에스트로겐이나 프로게스테론에 대한 수용체를 갖고 있다<sup>16</sup>. 일부 종양에서 ER/PR의 발현은 내분비 요법에 대한 반응을 예측할 수 있는 지표로 알려져 있다. 유방암에서 ER/PR이 존재할 경우 약 80%에서 호르몬 요법에 대한 효과를 기대할 수 있다<sup>3</sup>. 또 ER이 발현된 난소암이나 ER/PR이 발현된 자궁내막암은 발현되지 않은 경우보다 호르몬 요법에 더 잘 반응한다<sup>17</sup>.

인체내 ER과 PR은 주로 방사선 물질을 이용한 생화학적 검사법에 의해 측정되었으나 이 방법은 조직의 세포파쇄(homogenization)가 필요하며 개별적인 세포의 스테로이드 수용체 발현 여부를 관찰할 수 없다. 그러나 단클론 항체를 이용한 면역조직화학 염색법은 세포수준에서 ER과 PR에 대한 개세포의 수용체를 직접 관찰할 수 있는 장점이 있다<sup>18,19</sup>. 따라서 본 연구에서는 면역조직화학 염색을 통하여 정상 피부 및 다양한 피부질환에서 ER/PR 발현을 관찰하였다. 현재까지 밝혀진 피부질환에서 ER/PR 발현에 대한 연구는 Table 6과 같다. 본 연구에서는 정상 피부 조직내 각질형성 세포나 멜라닌세포에서 ER이 발현되지 않았다. 저자들은 항원 발현을 향상시키기 위하여 microwave로 가열했기 때문에 진피구조 관찰이 어려웠으나, 섬유아세포, 혈관 등 피부부속기에서 ER이 발현되지 않았다. 정상 피부뿐 아니라 피부질환에서도 ER 발현은 관찰되지 않았다. Ellis와 Wheeland는 면역형광법을 이용한 연구에서 흑색종 종양세포에서 ER이 발현됨을 보고하였으나<sup>20</sup>, 본 연구에서는 흑색종 종양세포에서 음성이었다. 이와 같이 상이한 결과를 보인 이유는 첫째, 각 실험에서 사용된 일차 항체의 종류가 달라 각각의 항체에 따라 결과의 차이가 나타났거나 둘째, 본 연구에서 시행한 면역조직화학 염색법이 면역형광법보다 예민도가 떨어지기 때문일 수도 있다. 면역조직화학 염색을 이용한 연구에서 환관종과 화농성 육아종의 종양세포에서 ER이 발현됨이 보고되었으나<sup>21,22</sup> 본 연구에서는 모두 음성이었다. 기존의 보고들도 파라핀 포매조직으로 면역화학염색을 시행한 연구였으므로, 본 연구에서 사용한 일차항체의 종류가 다르기 때문에 결과의 차이를 보였을 가능성을 추론할 수 있다. 또한, 종

**Table 6.** Summary of literatures about expression of ER/PR in skin diseases

Disease	Method	ER	PR	Reference No.
Melanoma	IF	+	+	20
Syringoma	IHC	ERn +	PRn+	21
Pyogenic granuloma	IHC	ERn,c +	PRn,c +	22
Congenital intradermal nevi	IF	+	+	28
Acquired intradermal nevi	IF	-	-	28
Mucinous carcinoma from the eyelid	IHC	ERn +	PRn+	29
Cutaneous metastatic breast carcinoma	IHC	ERn,c +	PRn,c +	30
Basal cell epithelioma	IHC	-	-	31
Hemangioma	IHC	+	+	32
Cutaneous leiomyoma	IHC	-	-	33
Alopecia areata	IHC	ERn,c +	PRn,c +	34
Androgenic alopecia	IHC	ERn,c +	PRn,c +	34
Lentigo maligna	DCC	+	+	35
Normal vagina skin	IHC	+	-	36
Non-malignant human skin tissue	DCC	+	-	37

IF; immunofluorescence, IHC; immunohistochemistry, DCC; dextran-coated charcol technique  
 ERn; nuclear ER, ERc; cytosolic ER  
 PRn; nuclear PR, PRc; cytosolic PR

양조직에서 조직학적 분화 정도에 따라 ER 발현 양상이 변하고, 낮은 분화도를 가진 종양일수록 ER이 적게 존재한다는 보고가 있으므로<sup>23</sup>, 본 연구의 피부종양에서도 조직학적 분화 정도에 따라 ER이 음성으로 나왔을 가능성이 있다. 정상 피부와 질환이 있는 피부에서 ER 발현은 논쟁의 여지가 있으며, 이의 규명을 위해서 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR) 및 Southern blot 교잡반응 등의 추가 실험이 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 PR이 다양한 피부질환에서 발현되었다. 성별 및 남녀 연령군에 따른 PR 발현의 차이는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 혈청내 여성호르몬이 피부의 PR 발현에 직접적인 영향을 미치지 않음을 시사한다. 건선에 있어서 프로게스테론의 작용에 대하여는 논란이 있다. 기존의 연구에 의하면, 건선에서 임신시와 프로게스테론 투여시 전신성 농포성 건선의 빈도가 증가한다는 보고가 있다<sup>24</sup>. 반면에 프로게스테론의 혈중농도가 증가하는 임신시 건선의 임상양상이 호전되는 것으로 알려져 있다<sup>25</sup>. 건선에서 PR은 유극층 및 과립층의 각질형성세포 세포질에서 발현되었다. MCF-7 유방암 세포주에서 PR의 발현은 cyclic AMP, 인슐린, 인슐린양 성장인자1 (IGF-1) 등 신호전달물질에 의해서도 유도된다고 알려져 있다<sup>26</sup>. 건선은 표피의 과증식과 염증세포의 침윤이 특징적이므로, 이러한 표피의 과증식이나 염증과정에서 파

생된 물질들에 의해 PR의 발현이 유도될 수 있다는 추론이 가능하다.

PR의 발현이 건선에만 국한되는지의 여부를 알기 위해 저자들은 환자의 호르몬 상태와 무관하다고 알려진 다른 염증성 질환에 대해서 조사하였다. 상부 진피와 표피의 염증반응에 의해 유발되는 알러지성 접촉 피부염, 다형 홍반, 약진, 만성 습진 등에서도 PR이 표피 유극층 및 과립층의 각질형성세포에서 강하게 염색되었다. 그러나 피하 지방조직의 염증이 특징적인 결절 홍반에서는 병변을 덮고 있는 표피에서 PR의 발현을 관찰할 수 없었다. 이러한 소견들은 각질형성세포에서의 PR 발현이 상부 진피의 염증반응에 의해 유도되며, 이러한 과정에서 생성된 수종의 생물학적 활성 조절물질들이 PR 발현에 관여할 것으로 추측된다.

표피 과증식이 PR의 발현에 어떠한 영향을 주는가를 알아보기 위해 표피 증식성 질환군에서 PR 발현을 조사하였다. 수장촉저 각피증과 심상성 사마귀에서 PR은 표피 유극층 및 과립층의 각질형성세포에 강하게 염색되었다. PR은 침구 콘딜롬 병변의 각질형성세포와 유두종 바이러스 감염에 의해 과증식이 일어난 표피의 각질형성세포에서 발현된다는 보고가 있으므로<sup>27</sup> PR 발현은 표피 과증식에 의해서 뿐만 아니라 표피 과증식과 유두종 바이러스 감염간의 상호작용에 의해서 영향을 받는다고 추측할 수 있다.

피부 신생물 질환에서 보면 기저세포암과 지루 각화증에서는 종양세포와 표피에서 PR이 발현되지 않았다. 이 두 질환은 기저세포 분화를 보이는 각질형성세포로 구성되어 있다. 이러한 소견들은 전술한 염증성 질환에서의 PR 발현 양상과 잘 연관되는데 즉 PR은 표피의 기저층에서 발현되지 않고, 분화된 각질형성세포에서는 염증과 동반해야 PR이 발현된다는 사실이다. 편평세포로 구성된 불규칙한 모양의 세포소가 특징적인 자극형 지루 각화증은 지루 각화증의 변형으로 이 질환에서는 PR이 발현되었다. 또 PR은 편평세포암과 각화 극세포종의 종양세포 세포질과 종양을 덮고 있는 표피의 유극층 및 과립층의 각질형성세포에서 발현되었으나 정상 표피에서는 관찰되지 않았다. 이러한 사실들은 기저세포보다는 편평 세포가 그 변형과정 중에 세포질내에서 PR을 발현함을 시사한다. 각질세포 분화과정에서의 일련의 변화나 변형과정에 관계하는 측분비(paracrine)인자가 PR 발현을 유도할 가능성도 있다.

피부섬유종과 악성 흑색종, 화농성 육아종, 한관종에서는 종양을 덮고 있는 표피 유극층 및 과립층의 각질형성세포 세포질에서 PR이 발현되었으나 종양세포에서는 발현되지 않았다. 피부섬유종에서 PR의 발현은 진피의 종양을 덮고 있는 부위에만 한정되었다. 종양에 인접한 표피에서 PR이 발현된다는 것은 PR이 종양세포의 측분비 조절에 의해 영향을 받는다는 사실을 뒷받침하는 소견으로 생각된다. 한관종과 화농성 육아종에서는 종양세포와 상피세포에서 PR이 발현되는 것으로 알려져 있으나<sup>21,22</sup>, 본 연구에서는 발현되지 않았다. 이러한 차이는 사용한 항체의 차이에 기인한 것으로 추측된다.

본 연구를 통하여 PR은 표피 증식이 동반된 각질형성세포, 표피나 상부 진피의 염증이 있는 부위의 각질형성세포, 각화되는 편평세포를 갖는 일부 피부종양의 종양세포 및 피부종양을 덮고 있는 표피의 각질형성세포에서 발현됨을 관찰할 수 있었다. PR 발현이 남녀간에 차이가 없고, 남녀 연령군에 따라 차이가 없는 것을 고려할 때 혈청내 여성호르몬이 피부에서 PR 발현에 직접적 영향을 미치지 않는 것으로 추정된다. 각질형성세포에서 PR 발현이 갖는 의미는 아직 의문이다. 본 연구에서 사용된 단클론 항체는 유방암 세포에서 핵내 PR만을 검출한 반면, 각질형성세포에서는 세포질내 PR만을 검출하였다. 세포질내 PR은 생물학적 활성이 없는 것으로 알려져 있으므로 각질형성세포내의 PR이 그 자체로서 기능을 갖는지 또는 프로게스테론에 의한 자극을 더 필요로 하는지는 불분명하다. 따라서 추후 PR 발현유도의 기전과 그 생물학적, 병인론적 중요성에 관하여 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Viale G, Doglioni C, Gambacorta M, Zamboni, Coggi G. Progesterone receptor immunoreactivity in pancreatic endocrine tumors. *Cancer* 1992;70(9):2268-77
- Jensen EV, Smith GE. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1971;34:55-67
- Sabiston DC. *Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice 14th ed.* Philadelphia; W. B. Saunders company. 1991:540-1
- Hasselquist MB, Goldberg N, Schroeter A, Spelsberg TG. Isolation and characterization of the estrogen receptor in human skin. *J Clin Endo Met* 1980;50(1):76-82
- Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:981-92
- Charles-Holmes R, Black MM. Herpes gestationis. IN Wojnarowska F, Briggman RA, eds. *Management of blistering disease.* New York; Champman and Hall medical. 1990;93-104
- Lawley TJ, Hertz HC, Wade TR, Ackeman AB, Katz SI. Pruritic urticarial papule and plaque of pregnancy. *JAMA* 1973;241:1696-9
- Nurse DS. Prurigo of pregnancy. *Australas J Dermatol* 1968; 9:258-67
- Katzenellenbogen I, Feuerman EI. Psoriasis pustulosa and impetigo herpetiformis: Single or dual entity? *Acta derma venerol* 1996;46:86-94
- Atanes A, Gomez N, Aspe B, et al. Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin* 1991;96(5):169-72
- Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990;17(10):1329-34
- Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4: 698-710
- Gilchrist BA. *Skin and aging processes.* Boca Raton, Fla: CRC Press Inc. 1984;17-42
- Guralnik JM, Harris TB, White LR, Comoni-Huntley JC. Occurrence and predictors of pressure sores in the National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:807-12
- Barker LP, Gross P. Lichen sclerosus et atrophicus of the female genitalia. *Arch Dermatol* 1962;85:362-73
- Whitaker SB, Bouqout JE, Alimario AE, et al. Identification and semiquantification of estrogen and progesterone receptors in pyogenic granulomas of pregnancy. *Oral Surg Oral Med*



- Oral pathol 1994;78:755-60
17. Gao YL, Twiggs LB, Leung BB, et al. *Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in primary cervical carcinoma: Clinical and histopathologic correlates.* Am J Obstet Gynecol 1983;146:299-306
  18. Wilson EA, Yang F, Rees ED. *Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues.* Obstet Gynecol 1980;55:20-22
  19. McCarty KS, Miller LS, Cox EB, Konrath J. *Estrogen receptor analyses: Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies.* Arch Pathol Lab Med 1985;109:716-21
  20. Ellis OL, Wheeland RG, Solomon H. *Estrogen and progesterone receptors in primary cutaneous melanoma.* J Dermatol Surg Oncol 1985;11:54-9
  21. Wallace ML, Smoller BR. *Progesterone receptor positivity supports hormonal control of syringomas.* J Cut Pathol 1995;22:442-5
  22. Whitaker SB, Bouqout JE, Alimario AE, Whitaker TJ, Morgantown AG. *Identification and semiquantification of estrogen and progesterone receptors in pyogenic granulomas of pregnancy.* Oral Surg Oral Med Oral pathol 1994;78: 755-60
  23. Moguilewsky M, Pertuiset BF, Verzat C. *Cytosolic and nuclear sex steroid receptors in meningiomas.* Clin Neuropharmacol 1984;7:375-8
  24. Murphy FR, Stolman LP. *Generalized pustular psoriasis.* Arch Dermatol 1979;115:1215-6
  25. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. *Textbook of dermatology.* 5th ed. London; Blackwell scientific publications, 1992;1394
  26. Cho H, Aronica SM, Katzenellenbogen BS. *Regulation of progesterone receptor gene expression in MCF-7 breast cancer cells; A comparison of the effects of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate, estradiol, insulin-like growth factor-I, and serum factors.* Endocrinology 1994;134(2):658-64
  27. Konishi I, Fujii S, Nonogaki H, et al. *Immunohistochemical analysis of estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix.* Cancer 1991;68: 1340-50
  28. Ellis DL, Wheeland RG, Solomon H. *Estrogen and progesterone receptors in primary cutaneous melanoma.* J Dermatol Surg Oncol 1985;11:54-9
  29. Carson HJ, Gattuso P, Raslan WF, Reddy V. *Mucinous carcinoma of the eyelid, an immunohistochemical study.* Am J Dermatopathol 1995;17(5):494-8
  30. Wallace ML, Smoller BR. *Differential Sensitivity of estrogen/ progesterone receptors and BRST-2 markers in metastatic ductal and lobular breast carcinoma to the skin.* Am J Dermatopathol 1996;18(3):241-7
  31. Rogers GS, Flowers JL, Pollack SV, McCarty KS. *Determination of sex steroid receptor in human basal cell carcinoma.* J Am Acad Dermatol 1985;15(1):1039-43
  32. Lui W, Zhang S, Hu T, et al. *Sex hormone receptors of hemangiomas in children.* Chin Med J 1997;110(5):349-51
  33. McGinley KM, Bryant S, Kattine AA, Fitzgibbon JF. *Cutaneous leiomyomas lack estrogen progesterone receptor immunoreactivity.* J Cutan Pathol 1997;24:241-5
  34. Wallace ML, Smoller BR. *Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia versus alopecia areata.* Am J Dermatopathol 1998;20(2):160-3
  35. Sawaya ME, Garland LD, Rothe MJ, Honig LS, Hisa SL. *Oestrogen and progesterone receptors in lentigo maligna.* Br J Dermatol 1988;118:69-71
  36. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM. *An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina.* Br J Obstet Gynaecol 1998;105(2):216-22
  37. Grill HJ, Benes P, Manz B, et al. *Steroid hormone receptor analysis in human melanoma and non-malignant human skin.* Br J Dermatol 1982;107 supplement 23:64-5