

악성환자에서 요중 Polyamine의 임상적 의의*

계명대학교 의과대학 내과학교실

송홍석·박승국

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

김재룡

중양표지사로서의 의의를 평가하고자 실시하였다

서 론

최근 암환자에서 치료후 치료판정이나 재발의 조기발견을 손쉽게 할 수 있는 생화학적인 검사법에 대한 요구가 매우 높은 실정이다 많은 연구결과 polyamine은 미세유기성 양이온으로 DNA, RNA 및 단백질합성에 깊이 관여하며 세포증식의 표식으로 간주되며^{1,2)}; 성장 및 생식시³⁾ 그리고 성장임신에서 증가한다⁴⁾. 그러나 polyamine증가는 비특이적으로 악성빈혈 용혈성빈혈 류마티오이드 관절염 다발성근염 만성폐쇄성폐질환 결핵 간농양 비노기질환 그리고 건선 등의 양성질환에서 증가되며^{5,6)}, 암환자에서는 1971년 Russell 등⁴⁾에 의하여 요 polyamine의 증가가 처음으로 알려진 뒤 많은 연구들이 진행되어 polyamine과 세포증식의 밀접한 관계는 잘 알려져 있으나, 암증식에서의 polyamine의 역할은 아직도 확립되어 있지 않은 상태이며 polyamine의 중양표지자로서의 의의 또한 논쟁의 대상이다⁷⁾

한편 국내에서는 암환자에서 요중 polyamine의 의의에 대하여 일부 보고^{8,9)}만 있을 뿐이다 따라서 본 연구는 요 polyamine의 측정방법 중 고속액체크로마토그래피, 개스크로마토그래피, 방사면역측정법 등의 방법들과 비교하여 매우 간편하고 값비싼 장비없이 비교적 짧은 시간내에 측정할 수 있는 효소법의 polyamine test-enzyme kit를 이용하여 여러 암환자에서 요중 polyamine농도를 측정하여

재료 및 방법

재 료 대상환자는 1990년도에 본 계명대학교 동산의료원에서 조직학적으로 암으로 확진되고 치료의 과거력이 없는 환자에서 무작위로 선택한 44명을 대상환자군으로 하고, 이학적검사 엑스선촬영 및 임상병리검사결과가 정상조건을 보인 건강한 성인 24명을 정상대조군으로 하였는데, 대상된 암환자는 남자가 30례로 평균 50.1세이고 여자는 14례로 평균 58.5세로 전체 평균연령이 52.8세이며, 각 장기별로는 소화기암이 22례로 가장 많았는데 위암이 11례, 식도암이 4례, 간암이 5례, 췌장암이 2례였고, 폐암이 15례, 림프종이 4례 그리고 백혈병이 2례로 이들의 평균연령은 각기 56.3, 55.0, 50.6, 59.0, 58.3, 40.5, 28.5세였으며, 정상대조군은 남자 16례로 평균 49.7세 여자는 8례로 평균 57.4세로 전체 평균연령이 52.3세로 혈액총양에서는 정상대조군에 비해 연령이 낮았다.

방 법 요중 polyamine농도는 polyamine test-enzyme kit(Tokuyama Co., Japan)를 사용하여 측정하였는데, 검체노는 10당 15ml의 toluene 보존제를 첨가하여 수집된 24시간뇨를 -70℃에 냉동보관한 뒤 검사의 오차를 피하기 위해 같은 날 모든 검체를 동시에 검사하였다 검사방법은 검체노 1ml에 0.4M tris-HCL 완충액(PH 8.0) 1ml를 넣어 잘

* 이 논문은 1991년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음

혼합한 뒤 0.1M acylpolyamine aminohydrolase 용액 1ml를 넣고 산 섞은 뒤 37°C의 수조에서 1시간 가수분해시킨 뒤, 3,000rpm으로 5분간 원심분리하여 얻은 상층액을 carboxylated resin column으로 옮겨 polyamine을 부착시킨 후, 증류수 3ml로 세척한 다음 0.4M tri-chloroacetic acid 용출액 1ml를 넣어 용출된 액을 시험관에 모은 뒤 중화액 0.3M tris-hydroxymethyl-aminomethane 1ml로 잘 혼합한 다음 putrescine oxidase, peroxidase, 4-aminopyrrole 및 2, 4-dichlorophenol 용액을 혼합하여 37°C 수조에서 15분간 축합반응시켜 생성된 quinone 색소를 spectrophotometer를 이용하여 510nm에서 흡광도를 측정 한 뒤, 표준용액의 흡광도의 비로 polyamine의 농도($\mu\text{mol}/\ell$)를 구한 뒤 요중 creatinine치(g/ℓ)로 나누어 최종 요중 polyamine농도($\mu\text{mol}/g$ creatinine)를 구하였다

통계적 처리는 Student's t-test를 이용하여 각 평균 요중 polyamine농도의 차이를 계산하였으며, 진단적 효율성은 정상인의 평균치 + 1표준편차 및 평균치 + 2표준편차를 각각 정상상한치로 하여 계산하였다

성 적

전체환자의 요중 polyamine농도 정상대조군 24명의 요중 polyamine농도는 $185 \mu\text{mol}/g$ creatinine에서 $86.6 \mu\text{mol}/g$ creatinine사이로 평균 $45.5 \pm 19.3 \mu\text{mol}/g$ creatinine이고, 남자 16례는 평균 $42.3 \pm 20.4 \mu\text{mol}/g$ creatinine 여자 8례는 평균 $51.8 \pm 16.1 \mu\text{mol}/g$ creatinine으로 남녀사이에 차이가 없었으며, 총 44명의 암환자에서 치료이전에 요중 polyamine을 측정 한 결과는 최소 $21.2 \mu\text{mol}/g$ creatinine에서 최고 $908.8 \mu\text{mol}/g$ creatinine으로 평균 $118.6 \pm 165.4 \mu\text{mol}/g$ creatinine이고 남자 30례는 평균 $112.5 \pm 131.1 \mu\text{mol}/g$ creatinine 여자 14례는 $131.6 \pm 227.8 \mu\text{mol}/g$ creatinine으로 전제암환자와 남자환자에서 정상대조군에 비해 평균 요중 polyamine농도는 유의하게($P < 0.005$) 높게 나타났다(Table 1, Fig 1)

소화기암의 요중 polyamine농도 전체 소화기암 22례의 평균 요중 polyamine농도는 $126.0 \pm 149.4 \mu$

Table 1 Mean urinary polyamine concentrations in cancer patients and normal controls

	No	Age	Mean polyamine \pm SD (Range)	T value
Cancer	44	52.8	118.6 ± 165.4 (21.2-908.8)	3.035*
Male	30	50.1	112.5 ± 131.1 (26.2-616.5)	2.825*
Female	14	58.5	131.6 ± 227.8 (21.2-908.8)	1.194
Normal	24	52.3	45.5 ± 19.3 (18.5-86.6)	
Male	16	49.7	42.3 ± 20.4 (18.5-86.6)	
Female	8	57.4	51.8 ± 16.1 (28.5-74.3)	

* $p < 0.005$ compare with normal control

mol/g creatinine이고, 남자 16례는 $148.5 \pm 170.2 \mu\text{mol}/g$ creatinine 여자 6례는 $65.8 \pm 29.6 \mu\text{mol}/g$ creatinine으로 전체 및 남자환자에서 정상인에 비해 유의하게($P < 0.005$) 높았으며, 각 장기별로 보면 위암은 평균 $100.5 \pm 111.4 \mu\text{mol}/g$ creatinine, 식도암은 $155.4 \pm 154.0 \mu\text{mol}/g$ creatinine, 간암은 $63.2 \pm 25.4 \mu\text{mol}/g$ creatinine, 췌장암은 $364.4 \pm 356.6 \mu\text{mol}/g$ creatinine으로 위암 및 췌장암에서 유의하게($P < 0.05$) 높게 나타났다(Table 2, Fig 2)

Table 2 Urinary polyamine concentrations in GI cancer

	No	Age	Mean polyamine \pm SD (Range)	T value
Total	22	55.0	126.0 ± 149.4 (30.3-616.5)	2.848*
Male	16	54.3	148.5 ± 170.2 (30.3-616.5)	2.733*
Female	6	56.8	65.8 ± 29.6 (37.5-112.2)	0.710
Stomach	11	56.3	100.5 ± 111.4 (30.3-405.4)	2.043**
Esophagus	4	55.0	155.4 ± 154.0 (36.4-369.3)	1.543
Hepatoma	5	50.6	63.2 ± 25.4 (36.1-104.8)	1.357
Pancreas	2	59.0	364.4 ± 356.6 (112.2-616.5)	2.261**
Normal	24	52.3	45.5 ± 19.3 (18.5-86.6)	

* $p < 0.005$, ** $p < 0.05$ compare with normal control

폐암의 요중 polyamine농도 전체 폐암 15례의 평균 요중 polyamine농도는 $120.2 \pm 220.4 \mu\text{mol}/g$

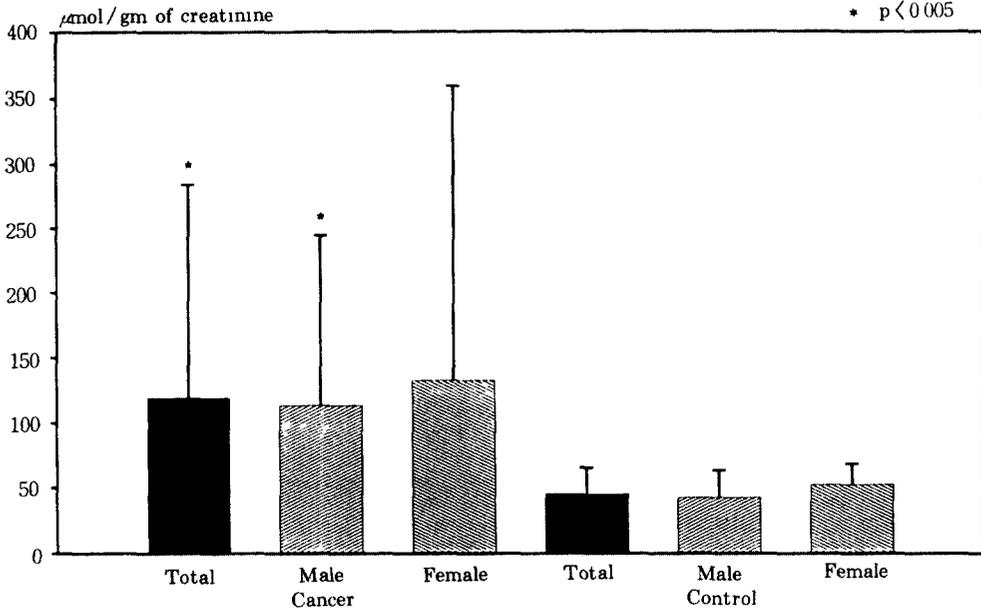


Fig 1. Urinary polyamine concentrations in cancer patients

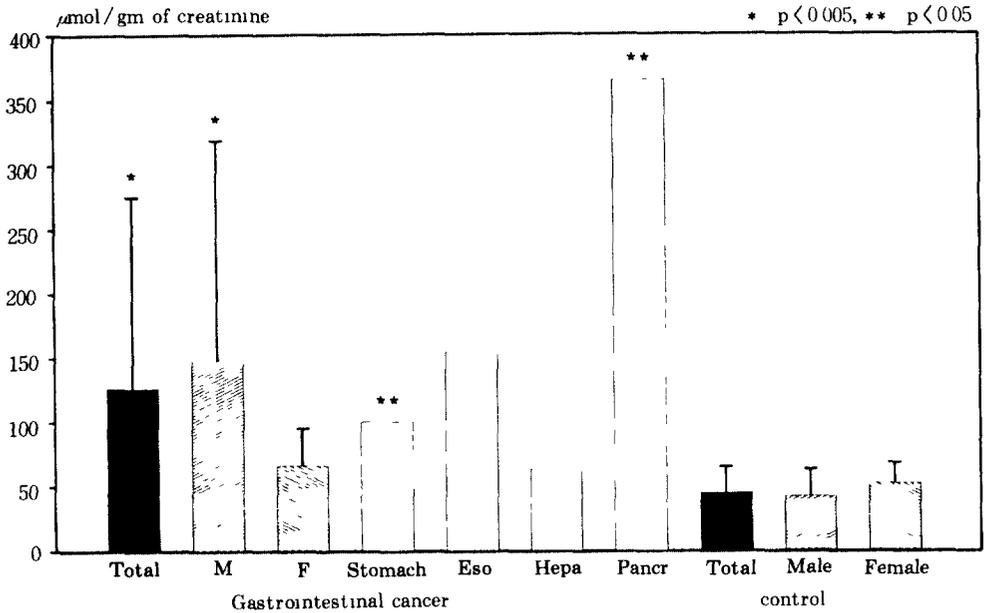


Fig 2. Urinary polyamine concentrations in GI Cancer

creatinine이고, 남자 9례는 $71.1 \pm 36.2 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자 6례는 $193.8 \pm 350.9 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 신체 및 뇌사환자에서 정상인에 비해 유의하게($P < 0.05$) 높게 나타났으며, 이 중 비소세포폐암은 평균 $137.1 \pm 257.5 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고 소세포폐암은 $73.9 \pm 41.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 비소세포폐암에서만 유의하게($p < 0.05$) 높게 나타났다 (Table 3, Fig 3)

혈액중양의 요중 polyamine농도 전체 혈액중양 6례의 평균 요중 polyamine농도는 $89.1 \pm 64.3 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고, 남자 4례는 $62.5 \pm 7.7 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자 2례는 $142.4 \pm 73.2 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 여자환자에서만 정상인에 비해 유의하

Table 3 Urinary polyamine concentrations in lung cancer

	No	Age	Mean polyamine ± SD (Range)	T value
Total	15	58.3	120.2 ± 220.4 (21.2 - 908.8)	1.920*
Male	9	57.4	71.1 ± 36.2 (29.2 - 119.2)	2.010*
Female	6	59.7	193.8 ± 350.9 (21.2 - 908.8)	0.452
NSCLC	11	59.2	137.1 ± 257.5 (21.2 - 908.8)	1.652*
SCLC	4	56.0	73.9 ± 41.4 (30.5 - 119.2)	1.280
Normal	24	52.3	45.5 ± 19.3 (18.5 - 86.6)	

* $p < 0.05$ compare with normal control

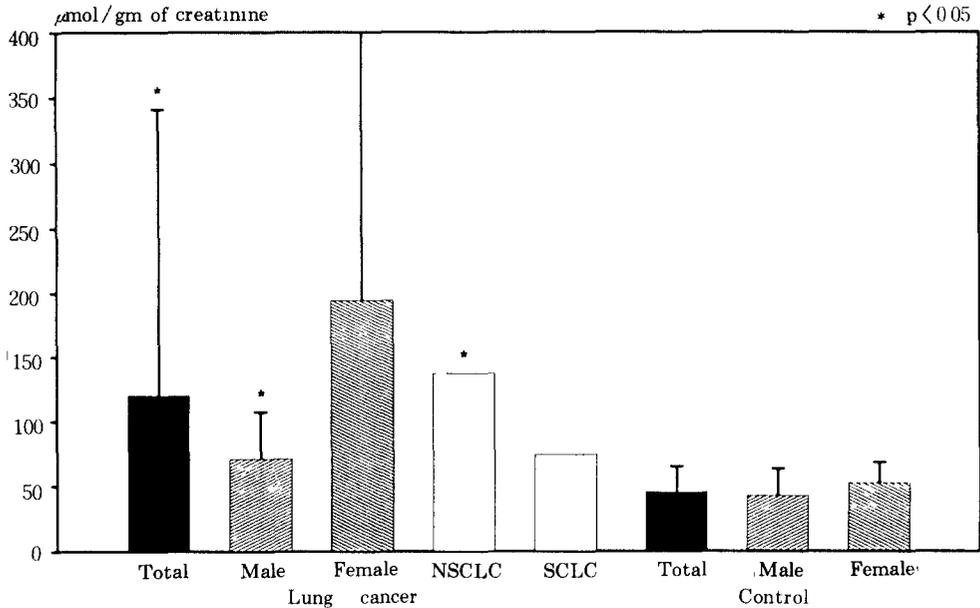


Fig 3 Urinary polyamine concentrations in lung Cancer

게($p < 0.05$) 높게 나타났으며, 림프종 4례의 평균요중 polyamine농도는 $92.3 \pm 72.8 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고 백혈병 2례는 평균 $82.6 \pm 68.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 정상인과 유의한 차이가 없었다 (Table 4, Fig 4)

요중 polyamine의 진단적 효율성 정상인의 평균

치 + 1표준편차를 정상상한치로 볼 때 암진단의 예민도는 47.7% 특이도는 79.2% 양성예측도는 80.8%, 음성예측도는 45.2%이고, 평균치 + 2표준편차를 상한치로 볼 때는 각기 38.6%, 95.8%, 94.4%, 46.0%로 나타났다 (Table 5)

Table 4 Urinary polyamine concentrations in hematologic malignancy

No	Age	Mean polyamine ± S.D (Range)	T value
Total	6 36.5	89.1 ± 64.3 (26.2 - 194.1)	1.426
Male	4 24.8	62.5 ± 47.7 (26.2 - 131.0)	0.520
Female	2 60.0	142.4 ± 73.2 (90.6 - 194.1)	1.958*
Lymphoma	4 40.5	92.3 ± 72.8 (26.2 - 194.1)	1.280
Leukemia	2 28.5	82.6 ± 68.4 (34.3 - 131.0)	0.722
Normal	24 52.3	45.5 ± 19.3 (18.5 - 86.6)	

* p < 0.05 compare with normal control

Table 5. Diagnostic efficacy of urinary polyamine test

Upper normal value	Mean + One S.D.	Mean + One S.D.*
Sensitivity	47.7%	38.6%
Specificity	79.2%	95.8%
Positive predictive value	80.8%	94.4%
Negative predictive value	45.2%	45.0%

* S.D. standard deviation.

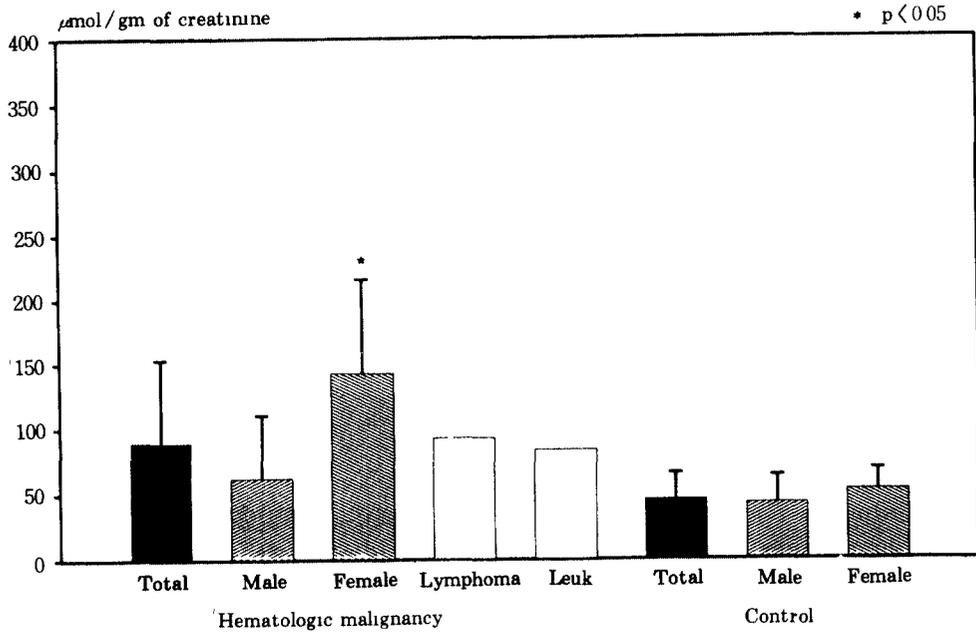


Fig 4. Urinary polyamine concentrations in hematologic Malignancy

고 찰

Putrescine, spermidine, spermine을 총칭적으로 polyamines라 하며, polyamines은 DNA 합성 및 안정 그리고 세포증식에 필수적인 straight-chained amine으로 모든 세포에 존재하며 세포의 죽음

과 증식에 관여하는데, polyamine대사장애는 발암 현상에 관여하고 polyamine고갈은 체외 및 동물시험에서 암세포의 증식을 억제하며¹⁰⁾, polyamine합성과정에서 발암 및 암증식을 억제하는 약제를 산생할 수 있으므로 많은 관심을 가져왔다 현재 polyamine의 연구는 상당히 성공적인데 조절기전, 조절과정의 민감도, ornithine decarboxylase(ODC)

와 S-adenosylmethionine decarboxylase(Ado-MetDC)의 빠른 교체, ODC와 AdoMetDC의 조절과 성장관련기능과의 서로 다른 구조적 선택성 그리고 성장을 위해서 지속적인 polyamine합성의 필요성 등이 알려져 있다¹¹⁾ Polyamine합성의 첫단계인 ornithine에서 putrescine의 형성과정을 촉매하는 ornithine decarboxylase(ODC)는 세포성장조절에 밀접히 관련되는 효소로서 여러가지 성장 자극에 의하여 급속히 유도되는데¹²⁾, ODC의 대사산물인 polyamine들은 biological macromolecule인 핵산이나 단백질 등의 구조 및 기능에 매우 주요한 역할을 하며, 종양 promotion에 관여하는데 종양이 클수록 정상점막의 ODC활성도가 높아 Narisawa 등¹³⁾은 ODC 활성도가 대장암의 고위험도군을 찾는 좋은 표지자가 된다고 하였고, Zhang 등¹⁴⁾은 ODC가 대장암의 성장에 중요한 역할을 한다 하였다 ODC는 D, L-alpha-difluoromethylornithine (DEMO)에 의하여 억제되는데 DEMO는 vitro상 여러 종양 cell line에 대하여 세포독성효과를 나타내며¹⁵⁾, 대장암의 항암예방의 가능성이 있는데¹⁴⁾ polyamine 합성의 이차조절요소 즉 S-adenosylmethionine (AdoMet) 으로부터 propylamine group의 산생이 DFMO의 효과를 증강시키며¹⁶⁾, 24시간 decarboxylated S-adenosylmethionine(dc-SAM) 뇨배설량이 종양환자에서 ODC 억제 정도의 유용한 표지가 된다¹⁷⁾

Polyamine은 대체적으로 암조직에서 농도가 높으며¹⁸⁾ 여러 종류의 암에서 혈청 혹은 요 polyamine의 증가보고^{2, 6, 19-26)} 가 있고 뇌종양의 척수액에서의 증가보고도 있는데^{6, 27, 28)}, Janne 등⁶⁾은 모든 암에서 적어도 한가지의 polyamine이 증가된다고 하였다 종양의 polyamine은 적혈구에 의하여 수송되는데, 종양조직에 의한 polyamine산생증가 및 혈중농도증가로 적혈구 spermidine 섭취에 관여하는 적혈구단백의 변화가 초래되며, 적혈구 polyamine 농도는 종양의 진행정도와 비례하고 배가시간이 짧은 종양에서 세포증식의 임상적 지표로서의 의의가 큰데²⁹⁾, 고농도의 적혈구 spermidine치는 여러종양에서 관찰된다³⁰⁾ 대장암조직에서의 polyamine의 보고를 보면 Loser 등²⁵⁾은 putrescine은 정상대장조직보다 높고 spermidine과 spermine은 거의 같

으며 N1-과 N8-acetylated spermidine은 암조직에서만 관찰된다 한편면에, Upp 등⁴¹⁾은 대장암환자의 대장점막에서 spermidine과 spermine 양자 모두 정상인보다 매우 높으며 spermidine과 spermidine/spermine비 즉 세포증식의 지표는 gastrin수용체가 있는 대장암에서 없는 경우보다 높다 하였다

Polyamine의 진단양성율에 대한 보고는 매우 다양한데, Waalkes 등^{19, 21)}은 Burkitt씨 림프종에서 spermidine 증가가 100%로 매우 유용한 지표이다 한편면에 전이성유방암은 단지 20-40%의 양성율을 보였다 하였고, 고형암의 경우 30-95%사이의 다양한 양성율을 보인다^{6, 22, 25)} Lawton 등²³⁾은 난소암에서 평균 polyamine농도는 암환자에서 높으나 민감도가 단지 29%이고 2가지 이상의 polyamine이 증가되는 경우가 정상에서는 없으나 난소암의 42%에서만 증가된다 하였고, Loser 등^{24, 25)}은 소화기암에서 polyamine치가 건강인에 비해 매우 높지만 비종양성 소화기질환에서도 일부 비슷한 증가가 오므로 특이도가 낮다 하였다 이와같이 polyamine은 종양표지자로서 치료결정을 좌우할만큼 민감하거나 특이하지 못하여 선별검사의 의의는 별로 없는 것으로 알려져 있다²³⁻²⁵⁾ 국내에서의 보고를 보면 양 등⁸⁾은 30명의 정상대조군은 평균 $32.7 \pm 16.55 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고 25명의 악성질환은 평균 $48.4 \pm 38.07 \mu\text{mol/g creatinine}$ 그리고 118명의 암환자는 평균 $65.5 \pm 54.44 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 민감도가 78.8%이나 양성질환의 68%에서 증가되어 특이도가 54.5%로 매우 낮다 하였고, 김 등⁹⁾은 정상대조군 103명은 평균 $27.9 \pm 7.2 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고 소화기암 100례는 평균 $52.9 \pm 33.0 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 민감도 53% 특이도 93.2%로 보고하였는데, 저자들의 경우 24명의 정상대조군은 평균 $45.5 \pm 19.3 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고 44명의 암환자는 평균 $118.6 \pm 165.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 민감도 38.6% 특이도 95.8%로 가장 낮은 민감도를 보였다

Polyamine의 병기에 따른 변화를 보면 대체로 병이 진행된 경우 혈청동이 높게 나타나 질환의 활성도 및 tumor burden을 반영하는 것으로 알려져 있는데^{2, 5, 6, 20, 25)}, Durie 등⁵⁾은 만성골수성백혈병의

아구성발증시 만성기보다 높으며 나발성글루수종에서 세포수가 많은 경우 spermidine과 putrescine치가 매우 높다 하였다 대상암의 경우 Loser 등²⁵⁾ 및 Upp 등³¹⁾은 polyamine치와 병기, 종양부위, CEA와 무관하나 종양의 크기와 직접 상관관계가 있다 하였고²⁵⁾, Miyata는⁷⁾ polyamine치가 tumor burden을 반영하므로 대상암의 병기를 나타내는 유용한 지표이며 병기가 높아질수록 혈청 및 적혈구 spermine치는 높아지고 spermidine/spermine비는 낮아진다 하였다.

치료전후에 따른 요중 polyamine의 변화를 보면 많은 보고에서 항암치료 후 polyamine치의 감소가 오히려 치료판정의 의의가 있다 하였는데^{6, 19, 20, 23, 25)} 모든 보고에서 그렇지 않다 Tormey 등²⁰⁾은 선이성유방암에서 화학요법후 호전된 12례중 11례에서 polyamine이 감소되고 진행하는 19례중 14례에서 증가하였고, Lawton 등²¹⁾은 난소암의 66%에서 치료반응을 반영하며 polyamine의 증가는 83%에서 질환의 진행을 반영한다 하였는데, 보통 성공적인 화학요법 후 polyamine은 즉각적인 증가후 감소하게 된다 한편 kubota 등²²⁾은 성공적인 수술을 시행한 위암 13례 중 5례는 변화가 없거나 혹은 오히려 증가한다 하였으며, Durie 등⁵⁾은 중앙환자에서 화학요법의 반응으로 spermidine배설의 증가가 초래된다 하였는데, Smit 등³²⁾은 진이성 흑색종에서 화학요법후 spermidine배설이 증가된 13례중 단지 4례에서만 치료반응이 있었다 하였다 그리고 polyamine은 질환의 재발을 평가하는데 의의가 있는데, Waalkes와 Tormey³³⁾는 유방암, Loser 등²⁵⁾은 대장암에서 그리고 Marton 등²⁷⁾은 척수액 putrescine치의 증가로 수질아종의 재발을 정확히 예측할 수 있어 암환자에서 추적관찰의 좋은 지표라 하였다

이상의 결과로 볼 때 요중 polyamine은 종양의 선별검사에 이용되기에는 곤란하겠고, 치료후의 효과판정이나 추적관찰 및 예후인자로서의 역할에 대해서는 환자의 생존기간을 포함하는 보다 광범위한 연구가 요구될 것으로 생각된다

요 약

1990년도에 본 계명대학교 동산의료원에서 조직학적으로 확진되고 치료의 과거력이 없는 암환자 44명과 정상대조군 24명을 대상으로 요중 polyamine의 정량검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다

요중 polyamine농도는 정상대조군에서 전체평균이 $45.5 \pm 19.3 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 남자는 평균 $42.3 \pm 20.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자는 평균 $51.8 \pm 16.1 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 남녀사이에 차이가 없었으며, 총 44명의 암환자에서 치료이전에 요중 polyamine을 측정 한 결과는 전체평균이 $118.6 \pm 165.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 남자는 평균 $112.5 \pm 131.1 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자는 $131.6 \pm 227.8 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 신체암환자 및 남자환자에서 정상대조군에 비해 유의하게($p < 0.005$) 높게 나타났다

소화기암의 평균 요중 polyamine농도를 보면 전체환자는 $126.0 \pm 149.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 남자는 $148.5 \pm 170.2 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자는 $65.8 \pm 29.6 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 전체소화기암 및 남자환자에서 정상대조군에 비해 유의하게($p < 0.005$) 높았으며, 각 장기별로 보면 위암 $100.5 \pm 111.4 \mu\text{mol/g creatinine}$, 식도암 $155.4 \pm 154.0 \mu\text{mol/g creatinine}$, 간암 $63.2 \pm 25.4 \mu\text{mol/g creatinine}$, 췌장암 $364.4 \pm 356.6 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 위암 및 췌장암에서 정상대조군에 비해 유의하게($p < 0.05$) 높게 나타났다

폐암의 평균 요중 polyamine농도를 보면 전체폐암환자는 $120.2 \pm 220.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 남자는 $71.1 \pm 36.2 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자는 $193.8 \pm 350.9 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 전체폐암 및 남자환자에서 정상대조군에 비해 유의하게($p < 0.05$) 높았으며, 조직별로는 비소세포폐암 $137.1 \pm 257.5 \mu\text{mol/g creatinine}$ 소세포폐암 $73.9 \pm 41.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 비소세포폐암에서만 유의하게($p < 0.05$) 높게 나타났다.

혈액종양의 평균 요중 polyamine농도를 보면 전체혈액종양환자는 $89.1 \pm 64.3 \mu\text{mol/g creatinine}$ 남자는 $62.5 \pm 47.7 \mu\text{mol/g creatinine}$ 여자는 $142.4 \pm$

73.2 $\mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 여자환자에서만 정상대조군에 비해 유의하게($p < 0.05$) 높았으며, 림프종은 $92.3 \pm 72.8 \mu\text{mol/g creatinine}$ 이고 백혈병은 $82.6 \pm 68.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 정상대조군과 유의한 차이가 없었다

요중 polyamine의 진단적 효율성은 정상인의 평균치+1표준편차를 정상상한치로 본 때 암진단의 예민도는 47.7%, 특이도는 79.2% 양성예측도는 80.8% 음성예측도는 45.2%이고, 평균치+2표준편차를 상한치로 볼 때는 각기 38.6%, 95.8%, 94.4%, 46.0%로 나타났다

이상의 결과로 요중 polyamine은 위암, 췌장암, 비소세포폐암에서 정상인 보다 의미있게 증가되어 진단의 보조적 수단으로 이용될 수 있을 것으로 생각되며, 앞으로 각 상기별로 병기와의 관련성 여부 치료후의 효과관정이나 추적관찰을 통하여 예후인자로서의 역할에 대한 보다 나은 연구가 있어야 할 것으로 기대된다

참 고 문 헌

- 1 Ajani JA, Ota DM, Grossie VB Jr, et al Alterations in polyamine metabolism during continuous intravenous infusion of alpha-difluoromethylornithine showing correlation of thrombocytopenia with alpha-difluoromethylornithine plasma levels *Cancer Res* 1989. 49 5761-5765
- 2 Miyata J Changes in plasma, erythrocytes and tissue polyamine levels in patients with colorectal cancer *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1988. 89 547-559
- 3 Waalkes TP, Tormey DC Biologic markers and breast cancer *Semin Oncol* 1978. 5 434-444
- 4 Russell DH, Levy CC, Schimpff SC, et al Urinary polyamines in cancer patients *Cancer Res* 1971. 31 1555-1558
- 5 Durie BGM, Salmon SE, Russell DH Polyamines as markers of response and disease activity in cancer chemotherapy *Cancer Res* 1977. 37 214-221
- 6 Janne J, Poso H, Raina A Polyamines in rapid growth and cancer *Biochim Biophys Acta* 1978. 473 241-293
- 7 Chanda R, Ganguly AK Polyamines in relation to human breast, rectal and squamous cell carcinoma *Cancer Lett* 1988. 39 311-318
- 8 양성선, 김성철, 상정아, 송경은, 서상수, 이원길, 김재식 여러가지 암질환에서의 요 polyamine 치 대한임상병리학회지 1990. 10 271-275
- 9 김서운, 홍원선, 김봉석, 이영현, 소희준, 김창민, 이진오, 강태웅, 홍석일 소화기 암환자의 요중 polyamine 대한암학회지 1991. 23 76-82
- 10 Pegg AE Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and a target for chemotherapy *Cancer Res* 1988. 48 759-774
- 11 Porter CW, Bergeron RJ Enzyme regulation as an approach to interference with polyamine biosynthesis—an alternative to enzyme inhibition *Adv Enzyme Regul* 1988. 27 57-79
12. Verma AK, Hsieh JT, Pong RC Mechanisms involved in ornithine decarboxylase induction by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, a potent mouse skin tumor promoter and an activator of protein kinase C *Adv Exp Med Biol* 1988. 250 273-290
- 13 Narisawa T, Takahashi M, Niwa M, et al Increased mucosal ornithine decarboxylase activity in large bowel with multiple tumors, adenocarcinoma, and adenoma *Cancer* 1989. 63 1572-1576
- 14 Zhang SZ, Luk GD, Hamilton SR Alpha-difluoromethylornithine-induced inhibition of growth of autochthonous experimental colonic tumors produced by azoxymethane in male F344 rats *Cancer Res* 1988. 48 6498-6503
- 15 Horn Y, Spigel L, Marton LJ Urinary pol-

- yamine levels in cancer patients treated with D, L-alpha-difluoromethylornithine, an inhibitor of polyamine biosynthesis *J Surg Oncol* 1989. 41 177-182
16. Ip C, Thompson HJ New approaches to cancer chemoprevention with difluoromethylornithine and selenite. *J Natl Cancer Inst* 1989. 81 839-843.
 17. Cornbleet MA, Kingsnorth A, Tell GP, et al Phase I study of methylacetylenic putrescine, an inhibitor of polyamine biosynthesis *Cancer Chemother Pharmacol* 1989. 23 348-352
 18. Thomas T, Kiang DT Modulation of the binding of progesterone receptor to DNA by polyamines *Cancer Res* 1988. 48 1217-1222
 19. Waalkes TP, Gehrke CW, Bleyer WA, et al Potential biologic markers in Burkitt's lymphoma *Cancer Chemother Rep* 1975. 59 721-727.
 20. Tormey DC, Waalkes TP, Kuo KC, et al Biologic markers in a breast carcinoma Clinical correlations with urinary polyamines *Cancer* 1980. 46 741-747
 21. Waales TP, Abeloff MD, Ettinger DS, et al Multiple biologic markers and breast carcinoma A preliminary study in the detection of recurrent disease after primary therapy *J Surg Oncol* 1981. 18 9-19
 22. Kubota S, Yamasaki Z, Yoshimoto M, et al The value of urinary polyamine assay in stomach cancer Comparison with serum carcinoembryonic antigen *Cancer* 1985. 56 1630-1635.
 23. Lawton F, Griffin M, Slack J, et al Urinary polyamine excretion patterns in patients with epithelial ovarian cancer *Gynecol Obstet Invest* 1989. 28 212-214.
 24. Loser C, Folsch UR, Paprotny C, et al Polyamines in human gastric and esophageal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1989. 24 1193-1199
 25. Loser C, Folsch UR, Paprotny C, et al Polyamines in colorectal cancer Evaluation of polyamine concentrations in the colon tissue, serum, and urine of 50 patients with colorectal cancer *Cancer* 1990. 65 958-966
 26. Kaneko K, Fujimori S, Kanbayashi T, et al Measurement of 5'-methylthioadenosine in patients with neoplasms. *Int J Cancer* 1990. 4 58-11
 27. Marton LJ, Edwards MS, Levin VA, et al Predictive value of cerebrospinal fluid polyamines in medulloblastoma *Cancer Res* 1981. 39 993-997
 28. Moulinox JP, Quemener V, Calve ML, et al Polyamines in human brain tumors *J Neurooncology* 1984. 2 153-158
 29. Moulinox JP, Quemener V, Khan NA, et al Spermidine uptake by erythrocytes from normal and Lewis lung carcinoma(3LL) grafted mice II In vivo study *Anticancer Res* 1989. 9 1063-1067.
 30. Moulinox JP, Quemener V, Khan NA, et al Spermidine uptake by erythrocytes from normal and Lewis lung carcinoma(3LL) grafted mice I In vitro study *Anticancer Res* 1989. 9 1057-1062
 31. Upp JR Jr, Saydjari R, Townsend CM Jr, et al Polyamine levels and gastrin receptors in colon cancers *Ann Surg* 1988. 207 662-669.
 32. Smit JM, Jurjens H, Bouman J, et al Spermidine level as a parameter in the treatment of patients with malignant melanoma *Eur J Nucl Med* 1985. 10 276-277

= Abstract =

Clinical Significance of Urinary Polyamine in Various Malignancies

Hong Suck Song, MD, Soong Kook Park, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Jae Ryong Kim, MD

*Department of Clinical Pathology, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

The polyamines are straight-chained amines essential for DNA synthesis, DNA stabilization and cell proliferation. They are present in all living cells, and their levels are generally increased in tumor cells.

An intimate relation between polyamines and cellular growth is evident from the existing literature, but the role of polyamines in carcinomatous growth has not been established and it remains a controversy whether polyamine analysis can be of any use as a marker for carcinoma.

So, we checked urinary polyamine concentrations by polyamine test-enzyme kit (Tokuyama Co., Japan) in previously untreated, pathologically confirmed cancer patients: stomach cancer in 11, esophageal cancer in 4, hepatoma in 5, pancreas cancer in 2, lung cancer in 15, lymphoma in 4, leukemia in 2, and normal control in 24.

The results were as follows.

In the normal controls, mean urinary polyamine concentrations were not different between sexes (male $42.3 \pm 20.4 \mu\text{mol/g creatinine}$ vs female $51.8 \pm 16.1 \mu\text{mol/g creatinine}$).

The mean urinary polyamine concentrations were significantly higher values in total ($118.6 \pm 165.4 \mu\text{mol/g creatinine}$) and male ($112.5 \pm 131.1 \mu\text{mol/g creatinine}$) cancer patients than that of normal controls ($45.5 \pm 19.3 \mu\text{mol/g creatinine}$) ($P < 0.005$).

In gastrointestinal cancer, the mean urinary polyamine concentrations were significantly higher values in total ($126.0 \pm 149.4 \mu\text{mol/g creatinine}$), male ($148.5 \pm 170.2 \mu\text{mol/g creatinine}$) ($p < 0.005$), stomach ($100.5 \pm 111.4 \mu\text{mol/g creatinine}$) & pancreas cancer ($364.4 \pm 356.6 \mu\text{mol/g creatinine}$) ($p < 0.05$) than that of normal controls.

In lung cancer, the mean urinary polyamine concentrations were significantly higher values in total ($120.2 \pm 220.4 \mu\text{mol/g creatinine}$), male ($71.1 \pm 36.2 \mu\text{mol/g creatinine}$), and non-small cell carcinoma ($137.1 \pm 257.5 \mu\text{mol/g creatinine}$) than that of normal controls ($p < 0.05$).

In hematological cancers, the mean urinary polyamine concentrations were significantly higher values in female patients ($142.4 \pm 73.2 \mu\text{mol/g creatinine}$) ($p < 0.05$) only.

The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of mean urinary polyamine concentrations were 47.7%, 79.2%, 80.8%, and 45.2% respectively by upper normal value of mean plus one standard deviation, and 38.6%, 95.8%, 94.4%, 46.0% respectively by upper normal value of mean plus two standard deviation

These result suggest that the measurement of urinary polyamine concentrations were not specific for a specific cancer, however as a useful tool for the detection of some malignancies

Key Words Malignancy, Urinary polyamine