

## 각종 암환자의 말초혈액내 임파구아형 분포\*

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

김재룡 · 전동석 · 전효진

### 서 론

근래에 와서 암과 면역의 관련성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나, 암환자에서 관찰되는 면역학적 이상소견이 암발생을 야기하는 일차적인 현상인지 혹은 암발생후 나타나는 이차적인 현상인지는 확실하지 않다<sup>1,4)</sup>. 그러나, 이러한 이상소견이 암의 예후 및 치료에 대한 반응과 밀접한 관계가 있음이 알려져 다각적인 면에서 암환자에 대한 연구가 진행되고 있다<sup>5,33)</sup>.

암과 관련된 면역기구는 주로 세포성면역으로 T세포, null 세포 범주에 속하는 자연살해(natural killer, NK)세포 및 항체의존성 세포독성(antibody dependant cellular cytotoxicity, 이하 ADCC)을 매개하는 세포 및 lymphokine activated killer (이하 LAK) 세포등이 그 역할을 담당한다<sup>4)</sup>. 이러한 세포성면역의 측정방법으로는 단 clon 항체(monoclonal antibody)를 이용한 임파구 아형의 분포조사<sup>5-10)</sup>, 각종 자극물질을 이용한 T세포 유약화시험과 NK세포와 LAK세포

활성도시험<sup>9,22-33)</sup> 등을 들 수 있다.

최근 technology의 발달로 임상에서도 임파구아형의 분포에 대해서는 비교적 간편하게 검사할 수 있게 되었으며<sup>36-40)</sup>, 국내에서도 각종 암환자를 대상으로 한 임파구아형에 대한 연구<sup>5-13)</sup>가 늘고 있는 추세이다. 그러나, 측정방법에 따라 그 결과들이 서로 상이한 경우가 많았음은 주지의 사실이며, 이에 저자들은 자궁경부암, 폐암 및 각종 소화기암환자와 정상대조군을 대상으로 임파구아형의 분포를 면역비드(immunobead)법으로 조사하고, 그 성적을 비교검토하고자 한다.

### 재료 및 방법

대상 : 1987년 6월 부터 1990년 3월 까지 계명대학교 동산의료원에 입원 치료를 받은 환자중 병리조직학적으로 확진된 자궁경부암 47명, 폐암 51명(전이암 2명 포함), 식도암 5명, 간암 7명, 위암 43명(전이암 7명 포함) 및 대장암 9명(전이암 2명 포함) 등의 암환자 162명(전이암 11명 포함)을 대상으로

Table 1. Age and Sex Distribution of Cancer and Control Group

| Group          | Age         | No. of Cases       |        |       |
|----------------|-------------|--------------------|--------|-------|
|                |             | Male               | Female | Total |
| Control        | 28.4 ± 8.1  | 17                 | 27     | 44    |
| Cervical Ca.   | 49.0 ± 10.7 | 0                  | 47     | 47    |
| Lung Ca.       | 56.6 ± 10.6 | 47(1) <sup>@</sup> | 4(1)   | 51(2) |
| Esophageal Ca. | 57.2 ± 10.0 | 5                  | 0      | 5     |
| Hepatoma       | 53.9 ± 2.6  | 6                  | 1      | 7     |
| Stomach Ca.    | 52.3 ± 10.3 | 24(5)              | 19(2)  | 43(7) |
| Colon Ca.      | 54.9 ± 11.5 | 6(1)               | 3(1)   | 9(2)  |

@; Numbers in parenthesis are metastatic cancers to other site.

\* 이 논문은 1991년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음.

하고 건강한 성인남녀 44명을 대조군으로 하였다 (Table 1).

방법: 모든 암환자군과 대조군에 대해 말초혈액의 총임파구수 및 백혈구에 대한 임파구백분율과, T세포와 그 아형(T4, T8 및 T4/T8), B세포 및 null세포수와 이 세포들의 임파구에 대한 백분율을 조사하였다. 검사결과의 오차를 줄이기 위해 말초혈액은 아침식사전 공복시에 채혈하여 EDTA 및 heparin 처리후 30분 이내에 검사하였다.

1) 총임파구수 및 백혈구에 대한 임파구백분율검사: EDTA처리한 전혈로, Celect 8-E(Instrumentation Laboratory Co., 미국) 자동혈구분석기로 백혈구수를 검사하였고, 말초혈액도말표본을 검경(1000X)하여 임파구의 백분율(이하 '% Lymp'로 함)을 구하였으며, 총임파구수(/mm<sup>3</sup>, 이하 'abs Lymp'로 함)는 상기결과에서 산출하였다.

2) T세포, B세포 및 Null세포 측정: Quantigen T and B cell assay(Bio-Rad, 미국) kit를 사용하였으며, 이 방법의 원리는 T세포 측정을 위한 면역비드 즉, 분자량(molecular weight) 65 Kd인 T세포 표면항원(T 65)과 반응하는 T101로 알려진 단 clon 항체를 부착시킨 무색 microbead와, B세포측정을 위한 면역비드 즉, IgG, IgA 및 IgM에 대한 다가항원면역글로부린 다 clon 항체를 부착시킨 황색 microbead를 혼합하여 만든 시약으로 말초혈액의 임파구와 반응시켜 T세포와 B세포를 동시에 광학현미경으로 측정하는 방법이다<sup>39-42)</sup>.

측정방법을 요약하면, 첫째, heparin처리 전혈을 ficoll hypaque액을 이용하여 단핵구 세포를 분리시킨 다음 세포세척을 하였다. 둘째, Fc receptor에 결합된 세포 친화성 면역글로부린(cytophilic immunoglobulin)을 용출시키기 위해 36°C 항온수조에 30분간 방치후 세포수를 1×10<sup>6</sup>/μl로 조절하였다. 셋째, 이 세포부유액 100μl과 면역비드 혼합액 200μl를 첨가하고, 150g에서 3분간 원심후 37°C 항온수조에서 30분간 반응시켜 로젤형성을 관찰하였다. 넷째, 판정을 위해 0.3% acetocein 염색액과 동량의 반응액을 슬라이드상에서 혼합한 후 광학현미경(40×)으로 적어도 200개 이상의 세포를 관찰하였다. 이중 3개 이상의 무색비드가 부착된 것을 T세포, 3개 이상의 황색비드가 부착된 것을 B세포로 판정하였고, 소수이지만 각기 다른 비드가 동일한 세포에 부착된 것은 T세포로 판정했다. 2개 이하의 비드가 부착된 세포는 null세포로 판정했고 비드를 탐식한 세포는 분리 과정

중 오염된 단구로 간주하여 산정에서는 제외시켰다. 관찰한 모든 임파구에서 T, B 및 Null세포의 백분율(이하 '%T, %B, %Null'로 함)을 구한 다음, 각 세포의 수(/mm<sup>3</sup>, 이하 'abs T, abs B, abs Null'로 함)은 1)에서 측정된 총임파구수에서 각각의 백분율을 곱하여 산정하였다.

3) T4, T8 및 T4/T8의 측정: Quantigen T4 and T8 cell surface marker assay(Bio-Rad, 미국) kit를 사용하였으며, 이 방법의 원리는 T4세포측정을 위한 면역비드, 즉 분자량 55Kd의 임파구 표면항원(인백혈구항원 분류체계상 CD4에 해당)과 반응하는 단 clon 항체를 부착시킨 무색비드와 T8세포 측정을 위한 면역비드 즉, 분자량 32 Kd의 임파구표면항원(CD8에 해당)과 반응하는 단 clon 항체를 부착시킨 황색비드를 혼합하여 만든 시약으로 T4세포와 T8세포를 동시에 측정하는 방법이다<sup>40)</sup>.

측정방법은 2)의 과정과 동일하나 세포친화성 면역글로부린 용출과정은 실시하지 않았다. 판정은 3개 이상의 무색비드가 부착된 세포를 T4, 3개 이상의 황색비드가 부착된 세포를 T8으로 판정하였다. B세포 및 null세포는 비드가 부착되지 않은 세포로 하였고, 비드를 탐식한 세포는 분리과정에서 오염된 단구로 간주하여 산정에서는 제외시켰다. T4, T8의 수(/mm<sup>3</sup>, 이하 'abs T4, abs T8'로 함) 및 임파구에 대한 백분율(이하 '%T4, %T8'로 함)은 2)에서와 같은 방법으로 산정하였다.

### 성 적

말초혈액의 백혈구수 및 abs Lymp 및 % Lymp : 말초혈액내 백혈구수는 대조군(5,835.2±1,682.5)에 비해 전암군에서 증가되어 있었고, 자궁경부암군(7,690.5±2,888.9), 폐암군(8,713.6±4,841.9), 위암군(10,797.1±7,293.5) 및 전이암군(10,000.0±4,063.7)에서는 유의적인 증가(각각 p<0.01)를 보였다. % Lymp는 대조군(32.1±8.5)에 비해 식도암군(40.8±13.1)에서 유의적인 감소(p<0.05)를 보였고, 위암군(25.4±11.0)과 전이암군(22.4±8.5)에서 유의적인 감소(p<0.01)를 보였다. abs Lymp는 대조군(1,802.6±474.9)에 비해 각 암군에서 증가되어 있었는데, 이는 백혈구수의 증가에 기인한 것이었다(Table 2).

%T, %B 및 %Null : %T는 대조군(78.9±3.3)에 비해 전암군에서 유의적인 증가를 보였고(p<0.01 혹은 p<0.05), %B는 대조군(10.3±2.5)에 비해 자

Table 2. WBC and Lymphocyte Count in Perpheral Blood of Control and Cancer Group

| Group                       | No. of tested | WBC(/mm <sup>3</sup> ) | Lymphocyte   |                               |
|-----------------------------|---------------|------------------------|--------------|-------------------------------|
|                             |               |                        | %            | Abs. count(/mm <sup>3</sup> ) |
| Control                     | 44            | 5,835.2± 1,682.5       | 32.1± 8.5    | 1,802.6± 474.9                |
| Cervical Ca.                | 40            | 7,690.5± 2,888.9**     | 29.5± 12.7   | 2,205.0± 1,085.5*             |
| Lung Ca.                    | 42            | 8,713.6± 4,841.9**     | 30.4± 15.3   | 2,343.7± 1,084.4**            |
| Esophageal Ca.              | 5             | 6,180.0± 4,137.3       | 40.8± 13.1*  | 2,675.2± 1,846.0              |
| Hepatoma                    | 5             | 8,566.7± 4,802.4       | 24.0± 12.9   | 1,874.8± 1,055.9              |
| Stomach Ca.                 | 35            | 10,797.1± 7,293.5**    | 25.4± 11.0** | 2,271.2± 1,091.2*             |
| Colon Ca.                   | 6             | 9,050.0± 3,288.0       | 34.0± 6.1    | 2,930.2± 629.0**              |
| Metastatic Ca. <sup>6</sup> | 10            | 10,000.0± 4,063.7**    | 22.4± 8.5**  | 2,147.1± 91.9                 |

\* p&lt;0.05 compared with control group

\*\* p&lt;0.01 compared with control group

<sup>6</sup> Number of cases and origins were represented in table 1.

Table 3. T, B and Null Cell Percentage of Peripheral Blood Lymphocyte(Control vs Cancer Group)

| Group                       | No. of tested | T-cell      | B-cell      | Null cell  |
|-----------------------------|---------------|-------------|-------------|------------|
| Control                     | 44            | 78.9± 3.3   | 10.3± 2.5   | 10.8± 3.2  |
| Cervical Ca.                | 47            | 82.2± 3.5** | 11.9± 2.9** | 5.6± 2.1** |
| Lung Ca.                    | 37            | 82.9± 4.9** | 10.9± 2.7   | 6.2± 4.9** |
| Esophageal Ca.              | 4             | 83.8± 5.7*  | 9.3± 2.1    | 6.9± 7.1   |
| Hepatoma                    | 5             | 88.4± 4.2** | 8.9± 2.8    | 2.7± 2.0** |
| Stomach Ca.                 | 31            | 83.0± 3.7** | 9.6± 3.4    | 7.3± 3.9** |
| Colon Ca.                   | 7             | 83.1± 1.4** | 10.4± 2.9   | 6.5± 2.5** |
| Metastatic Ca. <sup>6</sup> | 8             | 11.3± 4.2** | 85.3± 3.4   | 3.4± 1.5** |

\* p&lt;0.05 compared with control group

\*\* p&lt;0.01 compared with control group

<sup>6</sup> Number of cases and origins were represented in table 1.

궁경부암군(11.9±2.9)에서만 유의적인 증가(p<0.01)를 보였으며, %Null은 대조군(10.8±3.2)에 비해 식도암군(6.9±7.1)을 제외한 전암군에서 유의적인 감소(p<0.01)를 보였으며, 특히 간암군(2.7±2.0)과 전이암군(3.4±1.5)에서 뚜렷하였다(Table 3).

abs T, abs B 및 abs Null : abs T는 대조군(1,423.4±378.6)에 비해 전암군에서 증가되었고, 자궁경부암군(1,817.8±899.1), 폐암군(2,040.0±916.2), 간암군(2,124.3±753.8) 및 위암군(1,795.5±558.3)에서 유의하게 높았다(p<0.01 혹은 p<0.05). abs B는 대조군(184.1±63.5)에 비해 전암군에서 증가되어 있었고, 자궁경부암군(263.0±147.1), 폐암군(261.2±134.8) 및 식도암군(269.3±225.2)에서 유의하게 높았다(p<0.01). abs Null은 대조군(195.1±79.8)에 비해 대장암군(164.4±45.4)을 제외한 전암군에서 유의적인 감

소(p<0.01 혹은 p<0.05)를 보였다(Table 4).

%T4, %T8 및 T4/T8 : %T4는 대조군(44.0±5.0)에 비해 자궁경부암군(40.8±7.6)에서만 유의적인 감소(p<0.05)를 보였으나, 기타의 암군에서는 증가되어 있었고, 특히 폐암군(47.8±7.6)과 전이암군(52.1±5.1)에서 유의하게 높았다(각각 p<0.05, p<0.01). T8은 대조군(35.6±5.0)에 비해 자궁경부암군(40.7±6.7)과 식도암군(41.5±6.7)에서 유의적인 증가를 보였다(각각 p<0.01, p<0.05). T4/T8은 대조군(1.28±0.32)에 비해, 자궁경부암군(1.05±0.32)에서는 유의적인 감소(p<0.01)를 식도암군(1.01±0.44)에서는 감소의 경향을 보였으나, 기타 암군에서는 증가되어 있었으며 전이암군(1.59±0.38)에서는 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 5).

abs T4와 abs T8 : abs T4는 대조군(801.9±251.6)

Table 4. T, B and Null Cell Count in Peripheral Blood of control and Cancer Group

| Group           | No. of tested | T-cell(/mm <sup>3</sup> ) | B-cell(/mm <sup>3</sup> ) | Null cell(/mm <sup>3</sup> ) |
|-----------------|---------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Control         | 44            | 1,423.4± 378.6            | 184.1± 63.5               | 195.1± 79.8                  |
| Cervical Ca.    | 40            | 1,817.8± 899.1*           | 263.0± 147.1**            | 119.4± 72.9**                |
| Lung Ca.        | 30            | 2,040.0± 916.2**          | 261.2± 134.8**            | 125.7± 80.9**                |
| Esophageal Ca.  | 4             | 2,307.6± 1,852.3          | 269.3± 225.2**            | 107.0± 68.5*                 |
| Hepatoma        | 3             | 2,124.3± 753.8            | 218.4± 181.7              | 95.4± 102.8*                 |
| Stomach Ca.     | 30            | 1,795.5± 588.3**          | 220.6± 123.5              | 150.5± 84.4*                 |
| Colon Ca.       | 6             | 2,435.7± 521.9            | 330.0± 88.3               | 164.5± 45.4                  |
| Metastatic Ca.@ | 7             | 1,820.0± 759.8            | 239.5± 132.6              | 69.8± 45.3**                 |

\* p<0.05 compared with control group

\*\* p<0.01 compared with control group

@ Number of cases and origins were represented in table 1.

Table 5. T<sub>4</sub> and T<sub>8</sub> Percentage, and T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> of Peripheral Blood Lymphocyte(Control vs Cancer Group)

| Group           | No. of tested | T <sub>4</sub> (%) | T <sub>8</sub> (%) | T <sub>4</sub> /T <sub>8</sub> |
|-----------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|
| Control         | 44            | 44.0± 5.0          | 35.6±5.0           | 1.28±0.32                      |
| Cervical Ca.    | 46            | 40.8± 7.6*         | 40.7±6.7**         | 1.05±0.32**                    |
| Lung Ca.        | 48            | 47.8± 7.6*         | 37.7±9.4           | 1.40±0.62                      |
| Esophageal Ca.  | 5             | 39.8±11.5          | 41.5±6.7*          | 1.01±0.44                      |
| Hepatoma        | 7             | 51.5±10.1          | 36.8±8.6           | 1.51±0.58                      |
| Stomach Ca.     | 34            | 46.1± 6.0          | 37.2±6.0           | 1.30±0.35                      |
| Colon Ca.       | 7             | 46.7±10.7          | 38.4±8.7           | 1.31±0.52                      |
| Metastatic Ca.@ | 11            | 52.1± 5.1**        | 33.9±5.2           | 1.59±0.38*                     |

\* p<0.05 compared with control group

\*\* p<0.01 compared with control group

@ Number of cases and origins were represented in table 1.

에 비해 전암군에서 증가를 보였으며 폐암군(1,175.5±600.8), 위암군(989.2±323.0) 및 대장암군(1,379.1±396.4)에서 유의하게 높았다(p<0.01). abs T8는 대조군(635.3±173.7)에 비해 전암군에서 증가되어 있었으며 자궁경부암군(876.6±409.2), 폐암군(859.0±460.7), 위암군(805.6±327.4) 및 대장암군(1,125±398.4)에서 유의하게 높았다(p<0.01 혹은 p<0.05)(Table 6).

Table 3과 Table 4에서 예시한 대조군의 성적을 기준으로 설정한 참고치(Mean±2SD)는 %T는 72.3-85.5, %B는 5.3-15.3, %Null은 4.4-17.2, %T4는 34.0-54.0, %T8은 25.6-45.6이었고 T4/T8은 0.64-1.92이었다. 이에 따라 각 암환자군에서 면역기능의 저하를 시사하는 null세포치와 T세포 아형치를 보이는 환자의 출현빈도를 조사해 보았다.

비정상 Null 세포(%Null<4.4)치를 보이는 환자 : 자궁경부암군에서 12명(25.5%) 폐암군에서 15명(40.5%), 식도암군 3명(75.0%), 간암군 4명(80%), 위암군 11명(35.5%) 대장암군 2명(25.6%)이었고, 전이암군에서 6명(54.5%), 대조군에는 없었다(Fig 1).

비정상 T4(%T4<34.0), T8(%T8>45.6) 및 T4/T8(T4/T8<0.64) : %T4<34.0인 경우는 자궁경부암군 11명(23.9%), 폐암군 7명(14.6%), 식도암군 1명(20.0%), 간암군 1명(14.2%), 위암군 2명(5.9%), 대장암군 1명(14.2%)이었고 전이암군에는 없었으며, 대조군에서는 1명(2.3%)이었다. %T8>45.6인 경우는 자궁경부암군 9명(19.6%), 폐암군 7명(14.6%), 식도암군 1명(20.0%), 간암군 1명(14.2%), 위암군 3명(8.8%), 대장암군 1명(14.2%)이었으며, 전이암

Table 6.  $T_4$  and  $T_8$  count in Peripheral Blood of Cancer and Control Group

| Group           | No. of tested | $T_4$ (/mm <sup>3</sup> ) | $T_8$ (/mm <sup>3</sup> ) |
|-----------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Control         | 44            | 801.9±251.6               | 635.3±173.7               |
| Cervical Ca.    | 39            | 950.7±508.4               | 876.6±409.2**             |
| Lung Ca.        | 41            | 1,175.5±600.8**           | 859.0±460.7**             |
| Esophageal Ca.  | 5             | 1,081.7±666.5             | 1,165.4±948.8             |
| Hepatoma        | 5             | 976.2±434.4               | 658.4±448.2               |
| Stomach Ca.     | 33            | 989.2±323.0**             | 805.6±327.4**             |
| Colon Ca.       | 6             | 1,379.1±396.4**           | 1,125.9±398.4*            |
| Metastatic Ca.® | 10            | 1,147.1±506.2             | 703.6±312.1               |

\* p&lt;0.05 compared with control group

\*\* p&lt;0.01 compared with control group

® Number of cases and origins were represented in table 1.

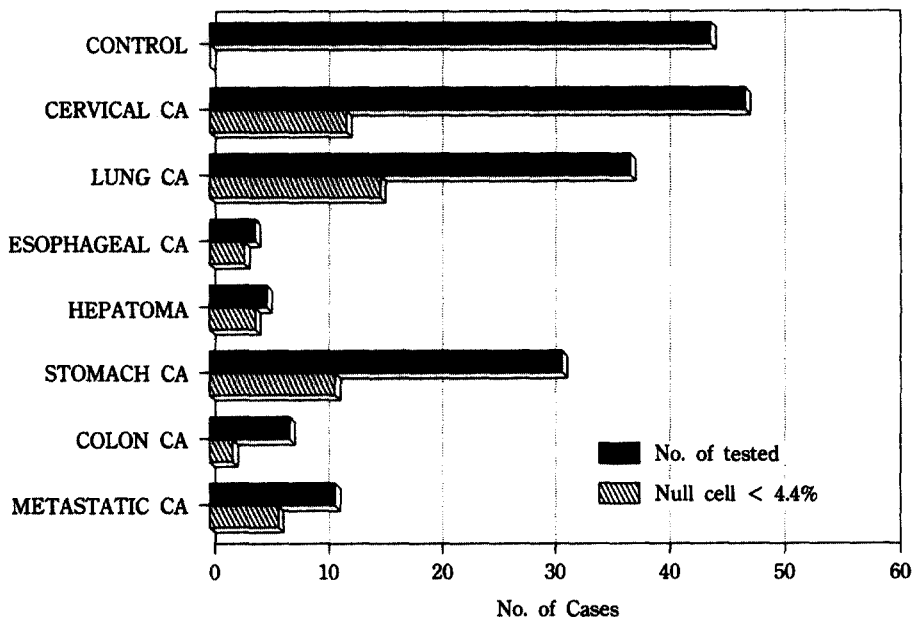


Fig. 1. CASES WITH ABNORMAL NULL CELL VALUE(CONTROL VS CANCER GROUP).

군에는 없었고 대조군에서는 1명(2.3%)이었다.  $T_4/T_8 < 0.64$ 인 경우는 자궁경부암군 6명(13.0%), 폐암군 4명(8.3%), 식도암군 1명(20.0%), 간암군 1명(14.2%), 대장암군 1명(14.2%)이었고 위암군과 전이암군 및 대조군에는 없었다(Fig. 2).

### 고 찰

임파구를 각 아형별로 분류하는 데 있어, 근래에는

그 특이항원성을 단 clon 항체로 증명하는 방법이 많이 시도되고 있다<sup>36,42)</sup>. 또한, 표면항원의 분자구조 및 기능이 점차 밝혀짐에 따라, 표면항원의 특이 항원성을 'clusters of differentiation(CD)' group으로 나누고, 과거 서로 다르게 생각되어 왔던 OKT, T, Leu 등 여러 계열의 단 clon 항체도 이에 따라 재분류하게 되었다<sup>4)</sup>. 실제검사에는 각 단 clon 항체에 형광물질<sup>36,38)</sup>, 효소<sup>35)</sup>, microbead<sup>39,42)</sup> 등을 부착시켜 광학현미경, 형광현미경, 효소면역분석기 및 유세포

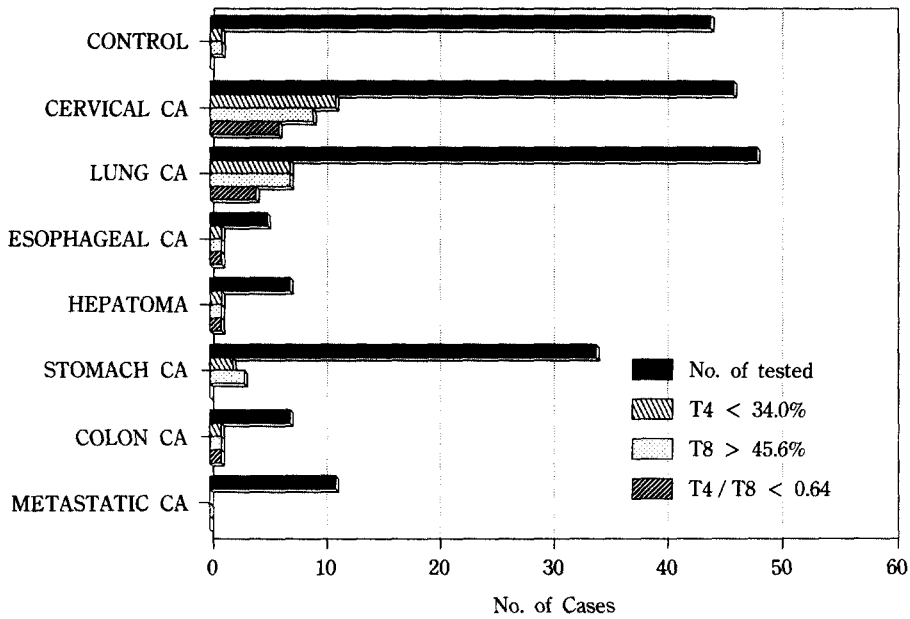


Fig. 2. CASES WITH ABNORMAL T4, T8 AND T4/T8 VALUES(CONTROL VS CANCER GROUP).

분석기등<sup>34)</sup>으로 검사하며, 말초혈액의 T, B, NK, T4, T8 세포등에 대해서는 임상에서도 비교적 간단히 검사할 수 있게 되었다. 저자는 T, B 및 null 세포 검사를 위해서는 분자량 65 Kd인 T세포표면 항원과 반응하는 T101 단 clon 항체와 B세포와 반응하는 다가항원면역글로부린(IgG, A, M) 단 clon 항체를 동일한 microbead에 부착시켜 제조한 면역비드를 사용하였으며, T4와 T8세포 검사를 위해서는 T4세포 표면항원인 55 Kd의 CD4와 반응하는 단 clon 항체와 T8세포 표면항원인 32 Kd의 CD8과 반응하는 단 clon 항체를 동일한 microbead에 부착시켜 제조한 면역비드를 사용하였다.

저자의 방법으로 조사한 대조군의 %T는 78.9±3.3, %B는 10.3±2.5, %Null은 10.8±3.2로, 같은 방법으로 조사한 Chao등<sup>41)</sup>과 Baran등<sup>42)</sup>의 성적과 일치하였으며, 조등<sup>39)</sup>과 송등<sup>40)</sup>의 한국정상성인의 성적과도 일치하는 경향을 보였다.

저자가 조사한 %T4는 44.0±5.0, T4/T8은 1.28±0.32으로 송등<sup>40)</sup>이 한국정상성인의 성적 즉 %T4 51±7.5, %T8 16±5.9, T4/T8 3.19와 비교할 때 상당한 차이를 보이고 있으며, OKT계열의 단 clon 항체를 이용하여 형광면미경검사를 실시한 여러보고들<sup>36-38)</sup>의 성적, 즉 %T4 43.6±45.0, %T8 15.8-26.3, T4/T8 1.70-1.97과 leu 계열의 단 clone 항체를 이용하여 형광

면미경검사로 조사한 김등<sup>22)</sup>의 성적 즉 %T4 46.0±7.5, %T8 26.5±6.1, %T4/T8 1.8±0.6과 비교할 때, 저자의 성적이 %T8은 높게, T4/T8은 낮게 나타나고 있다. 이러한 점은 본 검사의 방법이 광학면미경을 이용한 수기적인 검사이므로 많은 수의 세포를 관찰하지 못한 통계적인 오차도 많았으리라 생각되며, 또한 오염된 단구를 T8세포로 오인한 판독상의 문제점도 있으리라고 본다. 이의 해결을 위해서는 유세포분석기<sup>34)</sup>등을 통한 기계적인 검사가 바람직하다고 사료된다.

각종 암환자를 대상으로 T세포 및 그 아형과 B세포의 분포에 대한 연구를 보면, 세포성 면역기능의 저하로서 abs T, %T와 %T4의 감소, %T8의 증가 혹은 T4/T8의 감소를 보고<sup>5-8,10-13,19,20)</sup>하고 있으나, 이와 상반되는 보고<sup>9,21)</sup>도 있었다. 저자의 경우 자궁경부 암군에서 %T4및 T4/T8이 감소되었고 %T8이 증가되어 김등<sup>6)</sup>과 김등<sup>13)</sup>의 보고와 일치하였으나, 기타의 암환자군에서는 면역기능의 감소를 시사할 만한 소견은 없었다. 이상의 결과에서 말초혈액의 T세포 및 그 아형과 B세포의 변화는 암환자에 있어서 특이적인 변화가 없음을 시사하고 있다. 그러나 T세포 특히 cytotoxic T세포(T8)와 B세포는 종양항원에 대해 종양특이성면역을 주도하므로, T세포 혹은 그 아형의 변화가 없다 하더라도, 암환자에 있어 종양항원과

반응하는 특이항체와 특이 T세포의 양적 기능적 변화가 없다고는 볼 수 없다<sup>14)</sup>. 반대로, 종양세포는 조직적합성항원이나, 세균성항원에 비해 그 항원성이 매우 약하거나, 종양세포에서 분비되는 차단물질에 의해 그 항원성이 발현되지 않는 경우에는 면역기능의 이상이 없어도 암발생 혹은 진행을 막지 못한다는 견해도 있다<sup>4)</sup>.

본조사에서 대조군을 기준으로 설정한 참고치를 벗어나는 경우 즉, 각 암환자군에서 %T4<34.0인 환자가 5.9-23.9%, %T8>45.6인 환자가 8.8-20.0%, T4/T8<0.64인 환자가 8.3-20.0%이었고, 이와 상반되는 경우도 많았으므로 암환자에서는 대조군에 비해 면역계 변화가 다양함을 볼 수 있었다. 이점은 암환자의 영양상태등 이학적상태, 화학요법, 방사선요법 및 수술등의 영향, 암세포유형과 전이유무등을 포함한 staging등을 고려할 수 있겠다<sup>4)</sup>. Dellon등<sup>14)</sup>, 김등<sup>22)</sup>, 박등<sup>10)</sup>, Bone등<sup>15)</sup>, Young등<sup>16)</sup>의 보고에 의하면 암의 staging이 진행됨에 따라 T세포가 감소한다고 하였고, Edelman등<sup>17)</sup>은 말기 암환자에서 영양상태의 불량으로 면역이 저하되는 것으로 보고 하였다. 그러나, Orita등<sup>18)</sup>과 주등<sup>12)</sup>은 staging에 따른 변화는 없다고 하였으며, 저자의 조사에서도 전이에 따른 T세포 및 그 아형과 B세포의 변화는 관찰할 수 없었다.

Null세포는 T세포는 물론 B세포 표면표지자를 가지지 않는 세포로서, 저자의 검사법으로는 T65표면항원은 물론 IgG, IgA, IgM 세포표면 면역글로부린을 가지지 않는 세포에 해당된다. 이 범주에 속하는 세포로는 자연살해세포, LAK 세포, ADCC 매개세포가 알려져 있으나, 그 실체에 대해서는 아직도 완전히 규명되지 않았다. 자연살해세포는 일차적인 감작없이 조직배양된 표적세포, 예를 들면 K562 백혈병암세포를 용해시킬 수 있으며, 이 세포의 인체내 분포는 주로 말초혈액에 많고 비장, 임파절, 편도 및 골수 등에도 존재한다고 하며, 대부분의 자연살해세포는 leu7 양성세포로 알려져 있다. LAK세포는 interleukin-2등의 lymphokine에 노출시키면 세포용해 능력이 생기는 세포로서, 광범위한 영역의 암세포를 공격하며, 신선한 암세포만 용해하고 정상세포는 공격하지 않는다고 한다. 대부분의 성숙한 LAK세포는 T 혹은 B세포 표지자를 가지지 않는 Leu 19 양성세포로 알려져 있으나, 소수의 CD3 양성세포도 있다고 한다. ADCC 매개세포는 Fc 세포수용체가 종양세포에 부착된 항체의 Fc 부위와 결합하여 세포용해를 야기

하는 세포로 알려져 있으며, lectin 즉, concanavalin A 혹은 PHA와 결합된 종양세포를 용해시키는 lectin-dependant cellular cytotoxicity 매개세포도 있다고 한다<sup>14)</sup>.

김등<sup>22)</sup>과 Zarling등<sup>25)</sup>은 위암과 간암에서, Balch등<sup>26)</sup>과 Vose등<sup>27)</sup>은 대장암에서, Lukowska등<sup>28)</sup>은 난소종양에서 Tursz등<sup>29)</sup>은 임파종에서 각각 자연살해세포 활성의 감소를 보고했다. Koyama등<sup>30)</sup>은 위암환자를 대상으로, 구등<sup>9)</sup>은 각종 암환자를 대상으로 말초혈액의 LAK 활성도가 정상인과는 다르다고 보고하였고, Itoh등<sup>31)</sup>은 암환자의 혈청이 LAK 세포분화를 억제한다고 하였으며, Grimm등<sup>32)</sup>은 암세포가 LAK 생성을 억제한다고 하였다. Sibitt등<sup>33)</sup>은 광범위한 전이가 있는 경우 자연살해 세포 활성뿐만 아니라 intrferon 치료에 대한 반응도 저하되었다고 보고하였다. 저자의 조사에서는 모든 암환자군에서 abs Null과 %Null이 유의한 감소를 보였고 특히 전이암군과 간암군에서 뚜렷하였으나, null세포(자연살해세포와 LAK세포)에 대해서는 단 clon 항체를 이용한 검사는 실시하지 않았고 그 활성도에 대한 조사도 하지 않았으므로, null 세포의 감소가 암의 진행에 따른 소모의 증가때문인지 혹은 null 세포의 기능저하와 관련된 수적인 감소인지는 알 수 없었다. Null세포수 및 활성도에 대한 연구는 lymphokine에 대한 연구와 더불어 암에 대한 숙주방어능력의 평가와 면역치료의 측면에서 중요하게 평가되고 있는 만큼 추후 이에 대한 조사가 추가되어야 한다고 사료된다.

## 요 약

각종 암환자 162명(전이암 11명 포함), 즉 자궁경부암 47명, 폐암 51명(전이암 2명 포함), 식도암 5명, 간암 7명, 위암 43명(전이암 7명 포함) 및 대장암 9명(전이암 2명 포함)을 대상으로, 면역비드법(Quantigen: Bio-Rad, 미국)으로 말초혈액내의 T세포와 그 아형, B세포 및 null 세포를 측정하고 그 분포상황을 정상대조군 44명과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

정상대조군에서 말초혈액내 임파구에 대한 백분율(Mean±SD)은 T세포가 78.9±3.3(%), B세포가 10.3±2.5(%), null세포가 10.8±3.2(%), T4가 44.0±5.0(%), T8이 35.6±5.0(% )이었고 T4/T8은 1.28±0.32이었다. 따라서, 면역비드법의 정상성인 참고치로 T세포는 72.3-85.5%, B세포는 5.3-15.3%, null세포는 4.4-17.2%, T4는 34.0-54.0%, T8은 25.6-45.6%, T4/T8

은 0.64-1.92로 설정하였다.

총림과구, T세포, B세포, T4 및 T8세포수는 모든 암군에서 유의적인 증가 혹은 증가의 경향을 보였다. T세포 백분율은 모든 암군에서 유의적인 증가를 보였고, B세포 백분율은 자궁경부암군에서만 유의적인 증가를 보였다.

Null세포수 및 백분율은 모든 암군에서 유의적인 감소를 보였고, 특히 전이암군과 간암군에서 뚜렷하였다. Null 세포백분율이 4.4% 이하인 경우는 각암군에서 25.5-80.0%이었고 전이암군에서 54.5%이었으나, 대조군에서는 없었다.

T4/T8의 감소, T4백분율의 감소와 T8 백분율의 증가가 자궁경부암군에서 뚜렷하였고 식도암군에서도 이러한 경향을 보였으나, 기타의 암군에서는 이와는 상반되는 경향을 보였다. T4/T8이 0.64이하인 경우는 각암군에서 8.3-20.0%이었고, 전이암군과 대조군에는 없었다. T4 백분율이 34.0%이하인 경우는 각암군에서 5.9-23.9%이었고 대조군에서 2.3%이었으나, 전이암군에는 없었다. T8 백분율이 45.6%이상인 경우는 각암군에서 8.8-20.0%이었고 대조군에서는 2.3%이었으나, 전이암군에는 없었다.

참 고 문 헌

1. Urban J, Schreiber H; Host-Tumor Interactions in Immunosurveillance against Cancer, in Homburger F(ed): *Progress in Experimental Tumor Research*. Basel, Karger, 1988, vol 32, pp 17-68.
2. Richards V; Cancer Immunology-An Overview, in Homburger F(ed): *Progress in Experimental Tumor Research*. Basel, Karger, 1980, vol 25, pp 1-60.
3. Mosmann TR, Coffman RL; Heterogeneity of Cytokine Secretion Patterns and Functions of Helper T Cells, in Dixon FJ(ed): *Advances in Immunology*, vol 46, San Diego, Academic Press Inc, 1989, vol 46, pp 111-147.
4. Devita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, ed 3. Philadelphia, JB Lippincot Co, 1989, pp 301-348.
5. 안득수, 문무진 : 악성종양과 각종병환에 있어서의 말초혈액중 T-림파구의 분포. 대한내과학회잡지 1978; 22: 143-151.
6. 김순호 : 각종 암환자에 있어서 말초혈액의 T세포 subset에 관한 연구. 부산의대학술지 1986; 26: 251-259.

7. 송재화, 이복희 : 각종 악성종양질환에서의 세포성면역 기능에 대한 연구. 충남의대잡지 1987; 14: 210-218.
8. 김원임, 구선희, 박종우 : 악성종양환자에서의 T-림프구 아형분포에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1988; 8: 441-446.
9. 구선희, 박종우 : 각종암환자에서의 T림프구와 NK세포의 동태에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1989; 9: 207-218.
10. 박해심, 손희영, 이훈등 : 폐암환자의 말초혈액내 T 림프구 아형 및 면역반응. 대한내과학회잡지 1986; 1: 148-154.
11. 김성률, 김순호 : 소화기 암환자에 있어서 말초혈액내 T세포 subset에 관한 연구. 부산의대학술지 1987; 27: 59-67.
12. 주상연, 한덕호, 김춘석등 : 위암환자 말초혈액내의 T세포, B세포, T-subsets 분포에 대한 연구. 대한내과학회잡지 1984; 27: 1419-1425.
13. 김택훈, 이탁 : 침윤성자궁경부암 환자에서 B림프구, T림프구 및 그 아형에 관한연구. 대한산부인과학회지 1989; 2: 493-498.
14. Dellon AL, Potvin C, Chretien PB: Thymus dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma: Correlation with histology, clinical stage and clinical course after surgical treatment. *Cancer* 1975; 5: 687-694.
15. Bone G, Appleton DR, Venables CW: The prognostic value of cutaneous delayed hypersensitivity response to 2-4 dinitrochlorobenzene in a gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 1974; 29: 403-406.
16. Young RC, Corder MP, Haynes HA, et al: Delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease: A case study of 103 untreated patients. *Am J Med* 1972; 52: 63-72.
17. Edelman R, Suskind R, Olson RE, et al: Mechanism of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with protein calorie malnutrition. *Lancet* 1973; 3: 506-508.
18. Orita K, Miwa H, Ogawa K: Reduction of Immunologic surveillance level in cancer patients. *Gann Monogr Cancer Res* 1974; 16: 53-58.
19. Yao EH, Li D, Gu H: T cell subpopulation in hepatoma. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 227-



- 228.
20. Hsu MM, Lin BL: Characterization of T cell subset using monoclonal antibodies in nasopharyngeal carcinoma patients. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 1986; 95: 298-301.
  21. Schuller DE, Rock RP, Rinehart JJ, et al: T-lymphocytes as a prognostic indicator in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 938-941.
  22. 김진복, 유인협, 박재갑 : 위암환자에서의 세포성 면역능력에 관한 연구 : DNCB 반응과 T 임파구 수 중심으로. *대한외과학회지* 1977; 19: 1-7.
  23. 김능수 : 폐암환자 및 건강인의 말초혈액단핵세포의 폐암세포에 대한 cytotoxic activity. *경북의대잡지* 1980; 21: 710-714.
  24. 김동집, 김춘추, 한치화등 : 암환자에서의 세포성 면역 : II. 자연 살해세포 매개 세포파괴능의 변동. *대한내과학회잡지* 1981; 24: 461-463.
  25. Zarling JM, Eskara L, Borden EC, et al: Activation of human natural killer cells cytotoxic for human leukemia cells by purified interferon. *J Immunol* 1979; 123: 63-70.
  26. Balch CM, Tilden AB, Dougherty PA, et al: Heterogeneity of natural killer lymphocyte abnormalities in colon cancer patients. *Surgery* 1983; 95: 63-70.
  27. Vose BM, Gallagher P, Moore M, et al: Specific and nonspecific lymphocytotoxicity in colon carcinoma. *Br J Cancer* 1981; 44: 846-855.
  28. Lukowska B, Olzewski WL, Engeset A, et al: The effect of surgery and chemotherapy on blood NK cell activity in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1983; 51: 465-469.
  29. Tursz T, Dokhelar MC, Lipinsk M, et al: Low natural killer cell activity in patients with malignant lymphoma. *Cancer* 1982; 50: 2333-2335.
  30. Koyama S, Ebihara T, Fukao K, et al: Differential activation of lymphokine-activated killer cells with different surface phenotype by cultivation with recombinant interleukin 2 or T-cell growth factor in gastric cancer patients. *Jpn J Cancer* 1989; 80: 150-157.
  31. Itoh K, Tilden AB, Balch CML: Role of interleukin-2 and a serum suppressive factor in the induction of activated killer cells cytotoxic for autologous human melanoma cells. *Cancer Res* 1985; 45: 3173-3178.
  32. Grimm EA: Human lymphokine activated killer cells(LAK cells) as a potential immunotherapeutic modality. *Biochem Biophys Acta* 1982; 965: 267-279.
  33. Sibbit WL, Bankhurst AD, Jumonville AJ, et al: Defects in natural killer cell activity and interferon response in human lung carcinoma and malignant lymphoma. *Cancer Res* 1984; 44: 852-856.
  34. Oonishi T, Sakashita K, Uyesaka N: Flow cytometric studies of the binding of monoclonal antibodies. *J Immunol Method* 1988; 115: 159-167.
  35. Pepys EO, Pepys MB: Enumeration in whole peripheral blood of lymphocytes bearing receptors for Fc(r) and C3b using alkaline phosphatase-labelled reagents. *J Immunol Method* 1980; 32: 305-314.
  36. 김광훈, 장철훈, 강명석 등 : 건강성인에 있어서 말초혈액의 T세포 Subset의 참고치에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 1988; 8: 195-203.
  37. 최연극, 이관호, 조동규 등 : 단 clone성 항체를 이용한 정상인의 흉선세포 및 말초혈액 T-림프구의 subsets. *대한내과학회잡지* 1986; 30: 514-519.
  38. 허충립, 남상윤, 배영재 등 : Monoclonal 항체에 의한 정상한국인의 T-임파구 및 T-subsets의 정량분석. *대한의학협회지* 1983; 26: 53-59.
  39. 조현찬, 조영숙, 이규만 등 : 면역비드법을 이용한 T, B세포의 동시측정. *대한임상병리학회지* 1986; 6: 457-462.
  40. 송도영, 김재식 : 면역비드법에 의한 T, B세포 및 T4, T8세포의 동시측정. *임상병리와정도관리* 1987; 9: 267-274.
  41. Chao W, Yokoyama MM: Determination of B lymphocyte population using antibody coated polyacrylamide beads. *Clin Chim Acta* 1977; 78: 79-84.
  42. Baran MM, Parker JW: A simultaneous assay for T-cells and B-cells using immunobeads. *Am J Clin Pathol* 1985; 8: 182-189.

= Abstract =

## Subpopulations of Peripheral Blood Lymphocytes in Cancer Patients

Jae Ryong Kim, MD; Dong Seok Jeon, MD; Hyo Jin Chun, MD

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

Peripheral blood from 162 patients with cancers of cervix, lung, esophagus, liver, stomach and colon, of whom 11 were metastatic, in compare with 44 normal control, was examined the lymphocyte subpopulations by immunobead method using Quantigen assay kit(Bio-rad, U. S. A.).

In normal control, the proportions of T, B, null, T4 and T8 cells (%T, %B, %Null, %T4 and %T8) in peripheral blood lymphocytes were  $78.9 \pm 3.3(\%)$ ,  $10.3 \pm 2.5(\%)$ ,  $10.8 \pm 3.2(\%)$ ,  $44.0 \pm 5.0(\%)$  and  $35.6 \pm 5.0(\%)$ , respectively, and the T4/T8 ratios were  $1.28 \pm 0.32$ . Then, we decided our laboratorie's own normal reference values (mean  $\pm$  2SD) of peripheral blood lymphocyte subpopulations as following: %T as 72.3-85.5, %B as 5.3-15.3, %Null as 4.4-15.4, %T4 as 35.0-54.0, %T8 as 25.6-45.6, and T4/T8 ratio as 0.64-1.92.

Absolute counts(/mm<sup>3</sup>) of lymphocyte, T, B, T4 and T8 cells, and %T were increased in all cancer groups. %B was increased only in cervical cancer group.

%Null and absolute counts of null cells were significantly decreased in all cancer group, especially in hepatoma and metastatic cancer group. Patients with below normal reference value of %Null were 25.5-80.0% in each cancer group and 54.5% in metastatic cancer group, but absent in control group.

The increase of T4/T8 ratio and %T4 and the decrease of %T8 was significant in cervical cancer group, and the tendency of which was noted in esophageal cancer group. Patients with below normal reference value of T4/T8 ratio were 8.3-20.0% in each cancer group, but absent in metastatic cancer and control group. Patients with below normal reference value of %T3 were 5.9-23.9% in each cancer group and 2.3% in control group, but absent in metastatic cancer. Patients with below normal reference value of %T8 were 8.8-20.0% in each cancer group and 2.3% in control group, but absent in metastatic cancer group.

**Key Words:** Cancer, Lymphocyte subpopulations, Peripheral blood