

폐암 환자에서 Urokinase Type Plasminogen Activator 및 Plasminogen Activator Inhibitor Type 1의 임상적 의의

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 의과학 연구소

권순대 · 최원일 · 한승범 · 권건영* · 전영준

The Clinical Significance of Plasma Urokinase-type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Lung Cancer

Sun Dae Kwon, M.D., Won Il Choi, M.D., Seung Beom Han, M.D.,
Kun Young Kwon, M.D.*, Young June Jeon, M.D.

Department of Medicine and Pathology, Institute of Medical Science, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

=Abstract=

Cancer invasion and metastasis require the dissolution of extracellular matrix in which several proteolytic enzyme are involved. One of these enzyme the urokinase-type plasminogen activator(u-PA), and plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1) have a possible role in cancer invasion and metastasis by protection of cancer itself from proteolysis by u-PA. It has been reported that the level of u-PA and PAI-1 in various cancer tissues are significantly higher than those in normal tissue and significant correlation with tumor size and lymph node involvement. We measured the concentration of plasma u-PA and PAI-1 antigens in patients with lung cancer and compared the concentration of them with histologic types and staging parameters, and also compared those concentrations in pre-treatment and post-treatment.

In this study we measured the concentration of plasma u-PA and PAI-1 antigens using commercial ELISA kit in 40 lung cancer patients and 22 patient with benign lung diseases. The concentration of u-PA was 1.37 ± 0.7 ng/mL in a group of benign lung disease patients and 1.75 ± 0.75 ng/mL in lung cancer patients. The concentration of PAI-1 was 20.86 ± 13.2 ng/mL in benign lung disease and 20.09 ng/mL in lung cancer. The concentration of u-PA in lung cancer patients was higher than those of benign lung disease patients. The concentration of u-PA was 2.42 ± 2.69 ng/mL in lung cancer patients who were not treated, $1.78 \text{ ng} \pm 0.79$ ng/mL in patients who were treated. The concentration of PAI-1 was 19.53 ± 11.75 ng/mL in not-treated lung cancer patients, 10.71 ± 6.26 ng/mL in treated patient group. The concentration of PAI-1

in treated lung cancer patients was lower than those of not-treated lung cancer patients. The concentration of u-PA was 1.82 ng/mL in stage I & II, 1.93 ± 0.11 ng/mL in stage III, 1.65 ± 0.17 ng/mL in stage IV. The concentration of PAI-1 was 15.92 ± 5.57 ng/mL in stage I & II, 20.95 ± 0.54 ng/mL in stage III, 23.99 ± 2.5 ng/mL in stage IV. The concentration of u-PA was 1.28 ± 0.45 ng/mL in small cell carcinoma, 1.86 ± 0.12 ng/mL in nonsmall cell carcinoma 1.76 ± 0.0 ng/mL in squamous cell carcinoma 1.93 ± 0.2 ng/ml in adenocarcinoma. The concentration of PAI-1 was 18.74 ± 3.83 ng/mL in small cell carcinoma 23.13 ± 3.95 ng/mL in non-small cell carcinoma 25.39 ± 2.81 ng/mL in squamous cell carcinoma 20.96 ± 1.62 ng/mL in adenocarcinoma

The plasma levels of u-PA in lung cancer patients were higher than those benign lung disease and plasma level of PAI-1 in who were treated (surgery, chemotherapy and/or radiotherapy) were lower than those who were not treated. These findings suggest involvement of U-PA with local invasion of lung cancer and possible roles in predicting the prognosis and survival of lung cancer patients.

Key wards: u-PA, PAI-1, Lung cancer

서 론

종양의 침습 및 전이과정에는 세포외기질 (extracellular matrix)의 분해가 중요한 역할을 하며 이 과정에는 많은 단백질 분해 효소가 작용을 한다. 이러한 효소들은 주로 염증성 질환에서 조직의 개형 (remodeling)에 관여하지만 악성 종양에 있어서는 과생성되어 조직의 분해가 일어나고 결국 종양의 침습을 초래하게 된다. 이들 단백질 분해 효소중 serine protease인 플라즈민은 플라즈미노겐으로부터 유로키나제 형 플라즈미노젠 활성물질 (urokinase type plasminogen activator, u-PA)에 의해 활성화되며, 한편 플라즈미노젠 활성물질 억제제 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)는 u-PA를 비활성화 시켜 plasmin의 단백질 분해작용을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Bolton *et al.*, 1995; Cajot *et al.*, 1990). u-PA

및 PAI-1은 염증성 질환이나 순환기계 질환, 혈전성 질환 또는 간기능 부전 등의 여러 질환에서 증가하여 조직의 개형에 관여하며, 악성종양에서도 증가하여 종양조직의 침습 및 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Kruithof *et al.*, 1988).

u-PA는 종양세포나 종양 주위 조직에 침윤한 단핵세포, 섬유모세포에서 생성되어 유로키나제 형 플라즈미노젠 활성화물질 수용체 (urokinase type plasminogen activator receptor, u-PAR)에 결합하여 플라즈미노젠을 플라즈민으로 활성화 시켜 종양주위 기질을 분해하고 collagenase를 활성화 시켜 종양세포의 성장과 전이에 중요한 역할을 하게 된다 (Nagayama *et al.*, 1994). u-PA의 작용을 억제하는 PAI-1은 비특이적으로 혈관 내피세포, 혈관 평활근 및 종양세포에서 생성되며 감염증, 혈전증 및 심혈관계 질환 등에서 증가 될 수 있다고 알려져 있다. 그리고 u-PA에 의한 종양 조

직의 분해를 억제하며 신생혈관의 생성을 촉진하여 종양의 성장, 국소침습 및 원발 종양으로부터 전이된 종양세포의 재고착(reimplantation)에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Nagayama *et al.*, 1994).

폐암, 대장암 및 유방암 등 여러 종양에서 조직 내의 u-PA 및 PAI-1의 양이 증가하는 것으로 알려져 있다. 보고마다 다소 차이는 있으나 u-PA 및 PAI-1은 종양의 크기, 림프절 침범여부 및 예후와 상관이 있으며 폐암, 대장암 및 유방암의 예후에 중요한 지표가 될 수 있다고 보고되어 있다(Heidtmann *et al.*, 1989; Pedersen *et al.*, 1994a; Pedersen *et al.*, 1994b; Saito *et al.*, 1990). 저자들은 양성 폐질환 환자 및 치료를 받지 않은 폐암환자와 치료를 받은 폐암환자를 대상으로 치료 전후의 혈장 u-PA 및 PAI-1의 농도를 측정 비교하여 폐암의 조직형 및 병기와 혈장 u-PA, PAI-1의 농도와 의 상관관계를 관찰하고 치료 전 후의 혈장 u-PA 및 PAI-1 농도를 측정함으로써 폐암에서 혈장 u-PA와 PAI-1의 임상적 의의를 알아보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 12월에서 1998년 8월까지 계명의대 동산병원을 방문한 환자 중에서 치료를 받지 않은 폐암 환자 27예, 수술, 방사선 또는 항암치료를 받은 폐암 환자 13예, 양성 폐질환 22예를 대상으로 하였다. 대상 환자군에 비특이적으로 u-PA나 PAI-1을 증가시킬 수 있는 감염증, 혈전증, 간질환, 심혈관계 질환을 배제하기 위하여 적절한 조절기능, 간 기능, 신 기능을 가진 경우 즉 말초혈액검사상 혈색소가 10g/dL 이상, 백혈구

4000/ μ L 이하, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상이면서 혈청검사상 빌리루빈이 1.5mg/dL 이하, 크레아티닌이 2.0mg/dL 이하인 경우를 대상으로 하였다. 또한 임신을 한 경우와 와파린 등의 혈액 응고에 영향을 주는 약제를 사용한 경우는 제외하였다. 비소세포암의 TNM 병기는 UICC 와 AJCC의 1997년에 개정된 분류체제에 의거하였으며 소세포암은 제한성 병기와 전신병기로 분류하였고 병기 결정은 통상적인 방법에 의하여 정하였다(Mountain FR., 1997).

2. 치료 방법 및 효과 판정

치료 받은 폐암 환자군 13예는 Mitomicin + Ifosfamide + Cisplatin 혹은 Etoposide + Cisplatin의 복합 항암화학요법을 3회 이상 실시한 경우로 제한하였다. 방사선 치료를 시행한 2예는 1회에 180cGy 씩의 방사선 조사를 주 5회로서 4주간 치료했다. 수술을 시행한 1예는 폐엽 절제술을 받았다. 치료 효과 판정은 WHO에서 제시한 방식에 의거해 평가하였다. 완전관해는 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분 관해는 모든 측정 가능한 병변의 가장 직경과 그에 수직되는 직경의 합이 50% 이상 감소되는 경우로 정의하였다. 치료받은 폐암 환자군은 치료를 받지 않은 폐암 환자의 혈장 u-PA, PAI-1 농도와 비교하기 위하여 부분관해 이상의 반응을 보이는 경우 이에 포함시켰다.

3. 혈장 u-PA 및 PAI-1 항원 농도 측정

모든 대상군에서 정맥혈 5mL를 전주와 정맥에서 채취하여, u-PA는 sodium citrate tube에 채취하였고, PAI-1은 acidified sodium citrate tube (Biopool® stabilyte TMtube, Umea, Sweden)에 채취

하였다. 안정상태에서 채취하여 즉시 4℃에서 3,000 G로 15분간 원심 분리하여 상층액을 -70℃에 냉동 보관하였다. u-PA 및 PAI-1의 항원 농도는 냉동 보관된 검체를 5분 내에 상온으로 녹인 후, u-PA에 대한 단클론 항체를 사용한 ELISA kit (enzyme-linked immunosorbent assay, Tint Elize® UPA, Biopool, Umea, sweden)를 이용하였고, Spectrophotometer로 492nm 에서의 흡광량으로 항원 농도를 결정하였다.

4. 통계적 분석

개인용 통계 프로그램인 SPSS/PC + (statistical package for the social science, SPSS Inco, Chicago, Illinois, U.S.A)를 이용하여 분석하였고 모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 통계학적 유의성은 Student's t-test, Pearson's correlation analysis 등으로 평가하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

폐암 환자는 40예로 연령은 57.2±2세(범위 42-77세)였고, 남녀 환자수는 각각 30명과 10명 이었다. 조직형은 편평상피암종이 17명, 선암종이 13명, 육종이 1명, 소세포암종이 9명이었다. 비소세포암에서 TNM 병기는 stage I 이 1 예, stage II가 1 예, stage IIIA가 7예, stage IIIB가 14예, stage IV가 8예 이었으며 T1, T2, T3, T4는 각각 1, 6, 11, 13명이고, N1, N2, N3는 각각 2, 12, 17명이었다. 소세포암종은 제한성 병기가 3예, 전신병기가 6예 이었다. 양성 폐질환군은 21예로 남성 13명, 여성 9명이었고 평균연령은 55±4.8세였다. 양성

폐질환은 세균성 폐렴 3예, 활동성 폐결핵 및 결핵성흉막염 10예, 만성폐쇄성폐질환 5예, 기관지천식 2예, 기관지확장증 1예 였다.

2. 양성 폐질환 및 폐암 환자에서의 혈장 u-PA 와 PAI-1 항원농도의 비교

혈장 u-PA 항원 농도는 폐암 환자군에서 1.7±0.75 ng/mL로 양성 폐질환군에서 1.37±0.7 ng/mL 에 비해 유의하게 높았다(p=0.04) (Fig. 1). 치료 전·후의 폐암

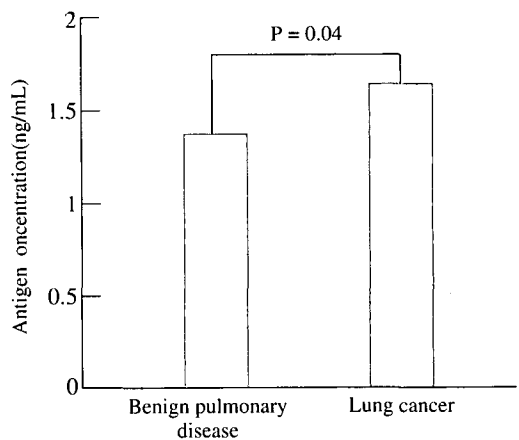


Fig. 1. Plasma levels of u-PA antigen in benign pulmonary disease and lung cancer patients

환자에 있어서 u-PA 항원 농도는 치료 전에 2.42±2.19 ng/mL 치료 후에는 1.78±0.79 ng/mL로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1.). 혈장 PAI-1 항원농도는 양성 폐질환군에서는 20.86±13.2 ng/mL, 폐암 환자군에서는 20.09±14.9 ng/mL로 유의한 차이가 없었다(Table 1.). 치료 전 후 폐암 환자군의 혈장 PAI-1 항원농도는 각각 19.53±11.75 ng/mL, 10.71±6.26 ng/mL 로서 치료 후에 유의하게 감소되었

Table 1. Plasma level of urokinase-type plasminogen activator (u-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1) in benign lung diseases, pre-treated and post-treated lung cancer patients

	u-PA(ng/mL)	PAI-1(ng/mL)
Benign lung disease	1.37(±0.70)	20.86(±13.2)
lung cancer	1.75(±0.75)	20.09(±14.92)
pre-treatment lung cancer	2.42(±2.69)	19.53(±11.75)
post-treatment lung cancer	1.78(±0.79)	10.71(±6.26)

다(p=0.04) (Fig. 2.).

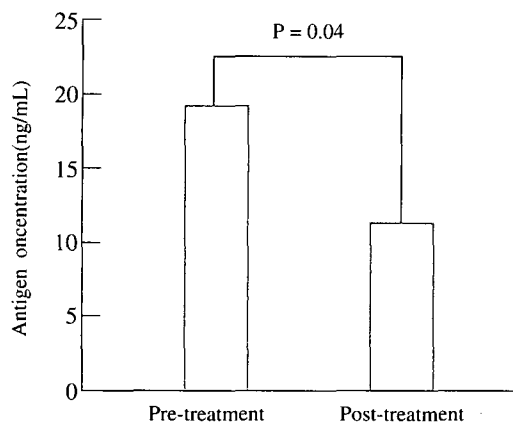


Fig. 2. Plasma levels of PAI-1 antigen in pre-treated and post-treated lung cancer patients

3. 조직형에 따른 혈장 u-PA 와 PAI-1 의 항원 농도의 비교

혈장 u-PA 항원 농도는 소세포암종, 편평상피암종, 선암종에서 각각 1.28 ± 0.45 ng/mL, 1.76 ± 0.00 ng/mL, 1.93 ± 0.02 ng/mL로 조직형에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2.). 혈장 PAI-1 항원 농도도 소세포암종, 편평상피암종, 선세포암종에서 각각 18.74 ± 3.83 ng/mL, 25.39 ± 2.81 ng/mL, 20.96 ± 1.62 ng/mL 로서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2.).

4. 비소세포암종에서 TNM 병기에 따른 혈장 u-PA 와 PAI-1 항원 농도의 비교

혈장 u-PA 항원 농도는 stage I & II에서 1.82 ± 0.00 ng/mL, stage III에서 1.93 ± 0.11 ng/mL, stage IV 1.65 ± 0.17 ng/mL 로서 각 병기간에 유의한 차이는 없었다(Table 3.). 혈장 PAI-1 항원 농도

Table 2. Plasma levels of u-PA and PAI-1 antigens in different pathologic type

	u-PA(ng/mL)	PAI-1(ng/mL)
Small cell carcinoma	1.28(±0.45)	18.74(±3.83)
Nonsmall cell carcinoma	1.86(±0.62)	23.13(±3.95)
Adenocarcinoma	1.93(±0.20)	20.96(±1.62)
Squamous cell carcinoma	1.76(±0.00)	25.39(±2.81)

u-PA: urokinase-type plasminogen activator, PAI-1: plasminogen activator inhibitor type 1

는 stage I & II에서 15.92±5.57 ng/mL, stage III에서 20.95±0.54 ng/mL, stage

IV에서 23.99±2.5 ng/mL로 각 병기간에 유의한 차이가 없었다(Table 3.).

Table 3. Plasma levels of u-PA and PAI-1 in different stages of non-small cell lung cancer patients

	u-PA(ng/mL)	PAI-1(ng/mL)
Stage I & II	1.82(±0.00)	15.92(±5.57)
Stage III	1.93(±0.11)	20.95(±0.54)
Stage IV	1.65(±0.17)	23.99(±2.50)

u-PA : urokinase-type plasminogen activator, PAI-1: plasminogen activator inhibitor type 1

고찰

종양의 침습 및 전이과정에는 세포의 기질의 분해 및 신생혈관 형성 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Bolon *et al.*, 1995; Duffy *et al.*, 1990). 이러한 과정에 serine protease 및 matrix-metalloprotease 등의 단백질 분해효소가 관여하며 종양 세포의 기질의 분해가 종양의 성장 및 전이에 중요한 역할을 한다. 플라즈민은 플라즈미노겐으로부터 활성화되는데 이 과정에는 urokinase-type plasminogen activator (u-PA)와 tissue-type plasminogen activator (t-PA)가 작용하며 이들은 서로 다른 유전자를 가지고 면역학적 특성 및 효소 작용이 상이하다고 알려져 있다(Gris *et al.*, 1993). Plasmin은 u-PA와 PAI에 의해서 다단계의 활성화 및 활성화 억제 작용을 받아서 조절되는 단백질 분해효소로서 세포 유착분자(cell adhesion molecule)를 용해시키며, 세포 외 기질 내의 fibrin, laminin, fibronectin 및 proteoglycan 등을 분해하고, procollagenase를 collagenase로 활성화시킨다

(Sprengers & Kluft., 1987).

정상적으로 t-PA는 주로 혈관 내피세포에서 생성되어서 혈전 용해에서 중요한 역할을 하며 u-PA는 단핵세포, 대식세포 또는 상피세포에서 생성되어서 세포이주(cell migration)와 조직파괴 (tissue degradation)에 관여하는 것으로 알려져 있다(Gris *et al.*, 1993).

u-PA는 조직 세포 표면의 urokinase type plasminogen activator receptor(U-PAR)와 결합하여 플라즈미노겐을 플라즈민으로 활성화 시키며, PAI는 이러한 u-PA 작용을 억제한다. Serine 유전자 군의 하나인 PAI-1은 혈장 내피세포에서 분비되는 혈장의 주된 플라즈미노겐 활성물질 억제제로서 혈장 t-PA 활성도를 조절하는 것으로 알려져 있으며 정상적으로는 PAI-1는 주로 태반조직이나 응모에서 생성된다(de Witte *et al.*, 1997). 그러나 종양초기에서 PAI-1의 과생성은 u-PA에 의한 종양 조직 자체의 분해를 방어하여 종양의 성장 및 신생혈관 형성을 촉진함으로써 종양의 침습이나 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 종양괴사인자- α 등의 사토카인,

EGF- β (epidermal growth factor- β) 등의 성장 인자 및 호르몬 등의 작용과도 관련되어 있다는 보고도 있다(Keski-Oja *et al.*, 1991). 또한, 종양 조직에서 분비된 PAI-1은 원발 종양에서 혈관으로 떨어져나간 종양 세포가 원격 전이된 장소에서 재 침습되는 과정에 관여하여 전이에 중요한 역할을 하며 이는 원발 종양 및 종양 조직에서 PAI-1 농도가 높게 나타나는 것으로서 추측할 수 있다(Janicke *et al.*, 1991).

u-PA와 PAI-1은 일중 변화가 심하여 오전 9시에 가장 높은 수치를 보이고 오후 3시경에 가장 낮은 수치를 보이며, 혈장 채취후 활성도가 급격히 떨어지기 때문에 생체외에서 정확한 값을 얻기 위해서는 검체의 신속한 처치가 요구되며 특히 PAI-1은 일중 변화 및 산 염기 상태에 따라 측정치의 변이가 많으므로 본 연구에서는 모든 대상군에서 채취는 아침 시간에 시행했고 항응고제로 acidified sodium citrate를 함유한 시험관에 채혈하였다(Potempà *et al.*, 1994).

u-PA는 폐암, 유방암, 대장암 및 난소암 등을 포함한 여러 가지 악성 종양 조직내에서 높게 발현되는 것으로 보고되고 있다(Cajot *et al.*, 1990; Saito *et al.*, 1990). 그러나 혈장 내에서의 의의에 대해서는 뚜렷이 알려져 있지 않다(Nagayama *et al.*, 1994). 폐암 조직과 정상 폐조직의 u-PA와 PAI-1 항원 농도를 비교시에 폐암 조직에서 유의하게 높게 측정되고 그 증거로서 종양 조직에서 u-PA와 PAI-1의 mRNA의 발현이 증가되어 있다(Heidtmann *et al.*, 1989). u-PA 농도와 원발 병소의 종괴의 크기 및 림프절 전이는 유의한 상관관계가 있으며 종양 조직내의 u-PA의 활성도는 종양의 성장에 관여하는 하나의 인자로서 예후와도 관련이 있다고 보

고되고 있다(Nagayama *et al.*, 1994; Pedersen *et al.*, 1994b).

본 연구에서도 폐암 환자군의 혈장 u-PA 농도가 양성 폐질환에서보다 유의하게 높게 측정되었다. 그러나 원발성 폐암환자에서 원발성 종괴의 크기와 림프절 침범 정도를 나타내는 TNM 병기의 T 병기 및 N 병기간의 혈장 u-PA 농도를 비교시 본 연구의 환자들은 대부분 진행된 병기로서 T 병기중 주로 T4 혹은 T3로서 상대적으로 소수인 T1 또는 T2 환자와 비교하여 통계적 유의성이 관찰되지 않았을 수 있으며 N 병기에 따른 비교에서도 이와 유사했을 것으로 사료된다. 따라서 앞으로 더 많은 환자에 대해서 T 병기와 N 병기의 비교에 대한 추사가 필요할 것으로 생각한다. PAI-1은 폐암을 비롯한 여러 종양 조직 및 혈장에서 증가하는 것으로 알려져 있고 u-PA와 유사하게 PAI-1도 종양의 크기, 림프절 침범 등과 유의하게 상관되는 것으로 보고되어 있다. 또한 원발성 폐암 종괴에서 PAI-1 농도가 낮은 군이 높은 군보다 폐암의 재발율이 높고 생존률이 낮다는 보고를 근거로 PAI-1은 예후 인자가 될 수 있다고 알려져 있다(Pedersen *et al.*, 1994b; Oka *et al.*, 1991). 본 연구에서는 PAI-1 측정시 항암 화학요법, 방사선 요법, 수술 등 치료 전의 항원 농도보다 치료 후의 항원 농도가 유의하게 감소되었다. 이는 치료했던 환자 군중 부분관계 이상의 환자에서 측정되었고 효과적으로 폐암에 치료가 되었던 환자군이 유의하게 PAI-1 농도가 감소되는 것으로 보아서 PAI-1이 예후 인자 혹은 치료 반응을 평가 할 수 있는 지표가 될 수 있을 것으로 보인다. 그러나 양성 폐질환 환자와 폐암 환자의 항원 농도 비교시 유의한 상관관계가 없었는데 이는 국소적으로 종양 조직에서 발현이 증가되지만 양이

적어 혈중으로 충분히 유리되지 못하기 때문인 것으로 추측된다. 따라서 실제 임상에서 PAI-1 이 예후 인자로서 사용되기 위해서는 종양조직에서의 PAI-1 항원 농도와 혈장의 PAI-1 항원 농도의 비교가 필요할 것으로 생각한다.

한편 폐암 환자의 폐암 조직을 면역조직화학법으로 염색해 보면 PAI-1의 주된 발현 부위는 종양조직의 세포외 기질 내의 혈관 내피세포인 것으로 알려져 있다(Gris *et al.*, 1994). 그러나 혈장내 PAI-1은 감염증, 혈전증 및 심혈관계 질환등에서 비특이적으로 증가하고 acute phase reactant로 작용한다는 보고도 있어 특이성은 부족한 것으로 알려져 있다(Pedersen *et al.*, 1994a). 그러므로 폐암 조직 내의 PAI-1 항원 농도를 측정해서 혈장 PAI-1 항원 농도와 비교하여 볼 필요가 있을 것으로 생각한다. 폐암 조직에서 면역조직화학 염색을 이용하여 u-PA와 PAI-1 의 발현을 측정하면 종양 조직의 중앙부에서는 PAI-1과 u-PA가 함께 높게 발현되지만 주변부위에서는 u-PA는 높게 발현되나 PAI-1의 발현은 감소하여 있는데 이는 PAI-1이 u-PA에 의한 종양세포 자체의 분해 작용을 방어하는데 작용한다는 간접적인 근거가 된다. Liu 등(1995)은 폐암 세포주에서 u-PA, u-PAR 및 PAI-1 등이 침습도와 유의하게 관계가 있는 것으로 보고 하였다. 조직 내의 u-PA와 PAI-1의 발현은 폐암의 예후와도 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 Pedersen 등(1994b)은 PAI-1이 세포형이나 병기에 따라서는 발현 정도의 차이가 없으나 선암종 및 편평상피암중에서 PAI-1의 발현이 높을 때 생존 기간이 감소하는 것으로 보고 하였다. 본 연구에서 폐암 환자의 혈장 내 u-PA는 양성 폐질환에서의 혈장 u-PA 항원 농도

보다 유의하게 높아서 폐암 환자에서 혈장 u-PA 항원 농도가 증가한다는 사실을 알 수 있었다. 또한 폐암 환자 중 치료 전·후의 PAI-1을 비교해서 치료 후에 혈장 PAI-1 항원 농도가 유의하게 감소해서 폐암 환자에서 PAI-1 측정이 예후 및 치료의 효과를 예측 할 수 있는 지표로 이용 될 수 있겠다. 그러나 본 연구에서는 병기 결정이 임상 소견에 근거한 임상 병기가 대부분이었으므로 앞으로 정확한 병리학적 병기에 따른 더 많은 예에서의 측정을 통한 검증이 요한다. 그리고 비특이적으로 여러 가지 인자에 의해 혈장에 u-PA와 PAI-1 농도가 영향을 받을 수 있기 때문에 u-PA와 PAI-1의 조직 내에서의 국소적 발현에 대한 연구도 필요하며 혈장 농도와 조직 내에서의 비교를 통하여 환자의 생존기간 및 예후와 관련된 연구가 필요하다고 생각한다.

요 약

종양의 침습 및 전이 과정에는 종양 주위 기질의 분해가 중요한 역할을 한다. u-PA는 종양 조직 주위의 기질분해에 중요한 역할을 하는 단백분해효소이며, u-PA의 길항제인 PAI-1은 u-PA의 효소활성을 억제하여 종양세포의 침습성을 억제하며 전이된 종양의 국소침습 및 전이과정에 중요한 역할을 한다. u-PA와 PAI-1은 유방암, 난소 및 자궁종양, 폐암 등의 종양에서 혈중 농도가 증가하여 침습도 및 예후와 연관이 있는 것으로 보고되어 있다. 저자들은 폐암 환자의 u-PA와 PAI-1의 농도를 측정하여 조직형 및 병기와의 연관성을 조사해보고자 본 연구를 시행하였다.

1997년 12월에서 1998년 8월까지 계명대학교 의과대학 동산병원을 방문한 환자 중에

서 치료를 받지 않은 폐암 환자 27예, 수술, 방사선 또는 항암치료를 받은 폐암 환자 13예, 양성 폐질환 환자 22예에서 혈청 u-PA 및 PAI-1 항원의 농도를 ELISA 법으로 측정하였다.

u-PA 항원 농도는 양성 폐질환군에서 1.37 ± 0.70 ng/mL, 폐암 환자군 (치료군 의 경우 치료전 측정치 포함)에서는 1.75 ± 0.75 ng/mL 으로 폐암 환자군에서 유의하게 높았고 ($P=0.04$), 혈장 PAI-1 항원 농도는 양성 폐질환 군에서 20.86 ± 13.20 ng/mL 폐암 환자군에서 22.09 ± 14.92 ng/mL으로 폐암 환자군에서 높았으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 혈장 u-PA 농도는 비소세포암종에서 1.868 ± 0.62 ng/mL, 소세포암종에서는 1.28 ± 0.45 ng/mL로 유의한 차이가 없었고, 비소세포암종 중 편평상피암종에서 1.76 ± 0.00 ng/mL, 선암종에서 1.93 ± 0.2 ng/mL로 조직형에 따른 혈장 u-PA 항원 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

혈장 PAI-1 항원농도는 비소세포암종에서 23.13 ± 3.95 ng/mL, 소세포암종에서는 18.74 ± 3.83 ng/mL 으로 두 군간에 차이가 없었으며 비소세포암종 중 편평상피암종에서 25.39 ± 2.81 ng/mL, 선암종에서 20.96 ± 1.62 ng/mL로 조직형에 따른 혈장 PAI-1 항원의 통계학적인 차이는 관찰되지 않았다.

혈장 u-PA 항원 농도는 stage I & II에서 1.82 ± 0.0 ng/mL, stage III에서 1.93 ± 0.11 ng/mL, stage IV에서 1.65 ± 0.17 ng/mL로 병기에 따른 혈장 u-PA 항원 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 혈장 PAI-1 항원농도는 stage I & II에서 15.92 ± 5.57 ng/mL, stage III에서는 20.95 ± 0.54 ng/mL, stage IV에서

23.99 ± 2.50 ng/mL으로 병기에 따른 혈장 PAI-1 항원농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

혈장 u-PA 항원 농도는 폐암 환자군에서 치료 전의 농도는 2.42 ± 2.69 ng/mL, 치료 후의 농도는 1.78 ± 0.79 ng/mL로 치료 전 후의 u-PA 항원농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. PAI-1 항원 농도는 치료 전에 19.53 ± 11.75 ng/mL, 치료 후의 농도는 10.71 ± 6.26 ng/mL로 치료 전 후의 차이는 8.82 ± 14.33 ng/mL로서 치료 전후의 PAI-1 항원 농도는 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($P=0.04$).

이상의 결과에서 혈장 u-PA는 양성 폐질환에 비해 폐암 환자군에서 높았고, 혈장 PAI-1은 치료를 받지 않은 환자군에서 유의하게 높았다. 따라서 혈장 u-PA 및 PAI-1의 측정은 폐암의 진단 및 추적 관찰에 있어서 유용한 종양지표가 될 수 있을 것으로 생각한다.

참고 문헌

- Bolon I, Gouyer V, Devouassoux M, *et al* : Expression of c-ets-1, collagenase 1, and urokinase-type plasminogen activator genes in lung carcinomas. *Am J Pathol* 1995;147(5):1298-1310.
- Cajot JF, Bamat F, Bergonzelli GE, *et al* : Plasminogen-activator inhibitor type 1 is a potent natural inhibitor of extracellular matrix degradation by fibrosarcoma and colon carcinoma cells. *Pro Natl Acad Sci USA* 1990;87(18):6939-6943.
- de Witte H, Pappot H, Brunner N, *et al* : ELISA for complexes between urokinase-type v plasminogen activator and its receptor in lung cancer tissue extracts. *Int*

- J Cancer* 1997;72(3):416-423.
- Duffy MJ, Reilly D, O' Sullivan C, O' Higgins N, Fennelly JJ, Andreasen P : Urokinase-plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res* 1990;50(21):6827-6829.
- Gris JC, Schved JF, Marty-Double C, Mauboussin JM, Balmes P : Immunohistochemical study of tumor cell-associated plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in lung carcinomas. *Chest* 1993;104(1):8-13.
- Heidtmann HH, Hofmann M, Jacob E, Erbil C, Havemann C, Schwarz-Albeiz R : Synthesis and secretion of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in cell lines of different groups of human lung tumors. *Cancer Res* 1989;49(24): 6960-6965.
- Janicke F, Schmitt M, Graeff H : Clinical relevance of the urokinase-type and tissue-type plasminogen activators and of their type 1 inhibitor in breast cancer. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(3):303-312.
- Keski-Oja J, Koli K, Lohi J, Laiho M : Growth factors in the regulation of plasminogen-plasmin system in tumor cells. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(3):231-239.
- Kruithof EK, Gudinchet A, Bachmann F : Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thromb & Haemostas* 1988;59(1):7-12.
- Liu G, Shuman MA, Cohen RL : Co-expression of urokinase, urokinase receptor and PAI-1 is necessary for optimum invasiveness of cultured lung cancer cells. *Int J Cancer* 1995;60(4):501-506.
- Mountain CF : Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
- Nagayama M, Sato A, Hayakawa H, Urano T, Takada Y, Takada A : Plasminogen activators and their inhibitors in non-small cell lung cancer. Low content of type 2 plasminogen activator inhibitor associated with tumor dissemination. *Cancer* 1994;73(5):1398-1405.
- Oka T, Ishida T, Nishino T, Sugimachi K : Immunohistochemical evidence of urokinase-type plasminogen activator in primary and metastatic tumors of pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991;51(13):3522-3525.
- Pedersen H, Grondahl-Hansen J, Francis D, et al : Urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1994a;54(1):120-123.
- Pedersen H, Brunner N, Francis D, et al : Prognostic impact of urokinase receptor, and type 1 plasminogen activator inhibitor in squamous and large cell lung cancer tissue. *Cancer Res* 1994b;54(17):4671-4675.
- Potempa J, Korzus E, Travis J : The serpin superfamily of proteinase inhibitors: Structure function, and regulation. *J Biol Chem* 1994;269(23):15957-15960.
- Saito K, H. Nagashima M, Iwata M, et al : The concentration of tissue plasminogen activator and urokinase in plasma and tissues of patients with ovarian and uterine tumors. *Thrombo Res* 1990;58(4):355-366.
- Sprengers ED, Kluft C : Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69(2):381-387.