□ 원 저 □

폐암환자에서 혈청 및 뇨중 Zinc에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

서 원 교 · 이 현 수 · 방 동 수

유 지 홍 · 강 홍 모 · 김 원 동

= Abstract =

Serum Zinc Levels and Urinary Zinc Excretion in Patients with Lung Cancer

Won Kyo Suh, M.D., Hyun Soo Lee, M.D., Dong Soo Bang, M.D.

Jee Hong Yoo, M.D., Hong Mo Kang, M.D. and Won Dong Kim, M.D.

Department of internal medicine, Kyung Hee University School of Medicine

To determine the change in serum zinc level and possible mechanism of its change in patients with lung cancer, we measured serum zinc level and 24 hour urinary zinc excretion in 60 normal control subjects and 18 lung cancer patients.

The results were as follows;

1) Mean serum zinc level in patients with lung cancer ($82.9 \pm 27 \mu\text{g/dl}$) was significantly lower than that in normal control subjects ($117.9 \pm 33.6 \mu\text{g/dl}$) ($p < 0.005$).

2) The 24 hour urinary zinc excretion in patients with lung cancer ($2588.0 \pm 1252.7 \mu\text{g/24 hr}$) was significantly higher than that in normal control subjects ($682.4 \pm 90.2 \mu\text{g/24 hr}$) ($p < 0.005$).

3) In patients with extended stage, serum zinc level was lower and 24 hour urinary zinc excretion was higher than that in patients with limited stage, but there were no statistically significant differences ($p > 0.1$).

This study confirmed that serum zinc level in patients with lung cancer is lower than that in normal control subjects and suggested that low serum level in patients with lung cancer may be related to higher urinary excretion of zinc.

서 론

Zn는 정상세포기능과 증식에 필수적인 미세구성요소로 알려져 있다¹⁾. 혈청Zn치는 급성조직손상, 간경변증, 만성신부전증, 당뇨병등의 여러질환에서 감소될 수 있으며²⁾, 악성종양 특히 폐암에서도 혈청Zn치가 감소된다고 보고되어 왔다^{3,4)}.

그러나 폐암에서 혈청Zn가 감소하는 기전에 대해서는 보고자에 따라 서로 상반된 설명을 하고있어 아직 논란이 되고있다. 즉 암세포자체에서의 Zn흡수가 증가되어 감소한다는 보고⁵⁾가 있는가 하면 뇨중으로 Zn배설이 증가하여 혈청 Zn가 감소된다는 보고^{6,7)}도 있었다.

이에 저자들은 폐암환자에서 혈청내 Zn변화를 관찰하고 그 감소기전을 밝혀 보고자 경희대학교 부속병원 내과에 입원한 폐암환자를 대상으로 혈청 및 뇨중 Zn를 측정하여 다음과 같이 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

Zn대사에 영향을 미치는 질환이 없는 건강성인 60명(남자 28명, 여자 32명)을 정상대조군으로 하였으며 기관지경에 의한 조직검사상 폐암으로 확진된 18명(남자 14명, 여자4명)을 폐암환자군으로 하였다(Table 1). 폐암환자 18예는 조직학적 유형별로 편평상피세포암 6예, 소

세포암 7예, 선암 4예, 세기관지폐포세포암 1예였으며 암의 진행정도에 따라 제한암과 진행암은 각각 9예씩이었다(Table 2).

대상인 모두는 신기능에 이상이 없었으며 검사시까지 특별한 Zn의 제한식은 하지 않았고 종합비타민제를 포함한 Zn가 포함된 약제도 투여하지 않았다.

2. 방 법

아침공복시 산처리 된 tube에 정맥혈을 채혈한 뒤 혈청분리후 측정시까지 3~4°C의 냉장실에 보관하였으며 24시간 노는 산처리 된 polyethylene bottle에 채취하여 채광이 차단된 냉암소에 측정시까지 보관하였다. 24시간 뇨중 Zn 배설량 측정은 정상대조군 60명중 19명에서만 측정하였다.

혈청 및 뇨중 Zn치 측정은 atomic absorption spectrophotometry를 이용한 분광 측정법으로 측정하였다.

또한 폐암환자군 모두에게 staging을 시행하여 비소세포암의 stage I 과 II, 소세포암의 limited stage를 제한암으로 하였으며 비소세포암의 stage III와 소세포암의 extended stage를 진행암으로 하여 폐암의 진행정도에 따른 혈청 및 뇨중 Zn치도 비교관찰하였다.

Table 1. Characteristics of Subjects

	Control	Lung cancer
No. of subjects	60	18
Male	29	14
Female	31	4
Age (years)	27 ± 6.5	62 ± 12

Table 2. Cell Type and Stage of Patients with Lung Cancer

	No. of patients (%)
Cell type of lung cancer	
Squamous cell carcinoma	6 (33.3)
Small cell carcinoma	7 (38.9)
Adeno carcinoma	4 (22.2)
Bronchioloalveolar cell carcinoma	1 (5.6)
Stage	
Limited	9 (50)
Extended	9 (50)

결 과

정상대조군의 혈청 Zn치는 평균 $117.9 \pm 33.6 \mu\text{g/dl}$ 였으며 폐암환자군의 혈청 Zn치는 평균 $82.9 \pm 27.0 \mu\text{g/dl}$ 로서, 폐암환자군에서 의미 있게 감소되어 있었다($p < 0.005$).

Table 3. Serum Zinc Level in Subjects

	No.	Serum zinc ($\mu\text{g/dl}$)
Control	60	117.9 ± 33.6
Lung cancer	18	$82.9 \pm 27.0^*$

* $P < 0.005$

Fig. 1. Serum zinc level in control and patients with lung cancer.

Table 4. Twenty Four Hour Urinary Zinc Excretion in Subjects

	No.	Urine zinc ($\mu\text{g}/24\text{hr}$)
Control	19	682.4 ± 90.2
Lung cancer	16	$2,588.0 \pm 1,252.7^*$

* $P < 0.005$

Table 5. Serum Zinc Level and Amount of Urinary Zinc Excretion according to the Stage in Patients with Lung Cancer

	No.	Serum zinc ($\mu\text{g/dl}$)	Urine zinc ($\mu\text{g/24hr}$)
Limited stage	9	$86.2 \pm 26.2^*$	$2,489.2 \pm 1,406.9^*$
Extended stage	9	79.6 ± 28.1	$2,686.9 \pm 1,166.8$

* $P > 0.1$

0.005, Table 3, Fig. 1).

24시간 뇨중 Zn 배설량은 정상대조군이 $682.4 \pm 90.2 \mu\text{g/24 hr.}$, 폐암환자군이 $2588.0 \pm 1252.7 \mu\text{g/24 hr.}$ 로서, 폐암환자군에서 정상대조군에 비해 현저히 증가되어 있었다($p < 0.005$, Table 4).

제한암군과 진행암군간의 혈청 Zn치 및 24시간 뇨중 Zn 배설량을 비교한 결과, 혈청 Zn치는 제한암군에서 $86.2 \pm 26.2 \mu\text{g/dl}$ 진행암군에서 $79.6 \pm 28.1 \mu\text{g/dl}$ 였고, 24시간 뇨중 Zn 배설량은 제한암군에서 $2489.2 \pm 1406.9 \mu\text{g/24 hr.}$ 진행암군에서 $2686.9 \pm 1166.8 \mu\text{g/24 hr.}$ 로서, 제한암에 비해 진행암군에서 혈청 Zn치가 낮고 뇨중 Zn 배설량이 더 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.1$, Table 5).

고 안

Zinc는 신체내의 여러 단백질과 핵산의 동화작용과 이화작용에 관여하는 70여종 효소의 필수구성성분으로서, 1940년 keilin과 Mann 등⁸⁾이 erythrocyte carbonic anhydrase의 필수요소로서 Zn를 발견한 이후 1954년 Vallee와 Neurath⁹⁾는 Zn가 pancreatic carboxypeptidase A의 기능을 유지하는 필수성분이라고 보고했다. 그후 약 70여종의 Zn metalloenzyme이 밝혀졌으며¹⁰⁾ 이들은 탄수화물, 지방, 단백질, 그리고 핵산의 합성과 분열을 포함한 광범위한 대사과정에 관여하며 특히 DNA와 RNA의 구조를 유지하는 역할도 하고있다^{11,12)}. 또한 chvapil 등¹³⁾은 Zn가 biomembrane의 필수적인 요소로서 membrane의 integrity와 stability를 조절한다고 했고, Pories 등^{14,15)}은 Zn가 창상의 치유과정을 촉진시킨다고 하여 단백질합성과 교원질합성에도 중요한 역할을 할 것이라고 보고 하였다.

이와 같이 Zn는 생체내에서의 그 역할이 다양하기 때문에 혈중 Zn의 부족은 임상적으로 중요한 의미를 가지게 되며¹⁶⁾ 이러한 혈중 Zn의 감소를 초래하는 질환들에

대해서도 많은 보고가 있었다.

혈청 Zn치의 감소를 초래하는 중요 질환으로는 간염, 간경변증¹⁷⁾, 폐결핵을 포함한 여러 폐감염증, 급성심근경색증, 신부전증^{18,19)} 뿐 아니라 급성조직 손상과 같이 근대사를 항진시키는 질환들이 있으며²⁰⁾ 그의 steroid 제제의 사용²¹⁾이나 임신부²⁾에서도 혈청 Zn가 감소되어있음이 관찰되었고 폐암이나 대장암등의 악성종양에서도 혈청 Zn치가 감소된다고 알려져 있다. 특히 폐암환자에서의 혈청 Zn치 감소는 여러 보고^{5,7,22,23)}를 통해 확인이 되었으며 Allen 등²²⁾은 폐암환자에서 비정상적인 T세포기능의 중요원인으로 Zn결핐을 시사했다.

그러나 혈청 Zn의 감소기전에 대해서는 보고자에 따라 상반된 설명을 하고 있어 아직 정확하게 규명되지 못한 실정이다. 즉 Issell 등⁵⁾은 폐암환자에서 혈청 Zn치와 triceps skin fold thickness와의 상관관계를 관찰하여 영양부족이 혈청 Zn 감소의 한 원인이라고 했으며, 종양의 성장에 연관된 조직 손상으로 인하여 백혈구에서 leukocyte endogenous mediators(LEM)가 유리되면서 동시에 간으로 Zn가 흡수되어 결국 혈청 Zn가 감소된다는 보고²⁴⁾도 있었다. 또한 Issell 등⁵⁾은 혈청 Zn치의 감소가 영양 부족뿐 아니라 암세포 자체의 Zn대사 요구량이 증가하여 혈청으로부터 Zn 흡수를 증가시켜 나타난다고 설명했고 이는 종양의 성장 속도가 빠르고 종양 크기가 큰 경우에는 혈청 Zn 감소가 더욱 현저하며 부검시 암조직내 Zn농도가 높았다는 보고^{25,26)} 등이 있어 암세포에서의 Zn대사 요구량 증가에 대한 설명을 뒷받침 해 주고 있다. 폐암환자에서 혈청 Zn치가 감소하는 기전에 대한 또다른 설명으로서, Voyatzoglou 등⁷⁾은 혈청단백의 감소로 인해 혈액내 Zn 결합 단백질이 감소하여 신장으로 Zn 배설이 증가되어서 결국 혈청 Zn가 감소한다고 주장했으며 schwartz 등²⁷⁾은 폐암환자에서 정상인에 비해 뇨중으로 Zn가 3배이상 많이 배설됨을 관찰하였다. 저자들의 폐암환자에서도 혈청 Zn치 및 24시간 뇨중 Zn 배설량을 측정한 결과 정상인에 비해 혈청 Zn치

가 유의하게 감소되어 있었으며 뇨중 Zn 배설량이 월등히 증가되어 있어 Zn 배설 증가로 인한 혈청 Zn 감소의 가능성을 시사해주고 있으나 폐암환자들의 혈청단백량은 모두 정상범위내이었고 혈청 Zn치와 24시간 뇨중 Zn 배설량 사이에 유의한 상관관계가 없어 정확한 기전을 설명할 수는 없었다.

폐암환자에서 암의 진행 정도에 따른 혈청 Zn치의 감소빈도 및 정도에 대한 보고가 있었으며, Davies 등²³⁾은 원위전이 있는 폐암환자에서 대부분이 혈청 Zn치가 감소되어 있었던 반면 전이가 없는 경우에는 25%에서 만이 감소되어 있었다고 했으며, Voyatzoglou 등⁷⁾은 수술이 불가능 했던 진행암에서 수술이 가능했던 제한암에 비해 혈청 Zn가 더욱 현저히 감소되어 있었고 뇨중 Zn 배설량도 더 증가되었다고 보고하였다. 또한 폐암의 절제술 전과 후의 혈청 및 뇨중 Zn를 비교하여 수술 후에 혈청 Zn치가 의미있게 증가되고 뇨중 Zn 배설량이 의미있게 감소되었다고 보고하여 폐암환자에서 혈청 및 뇨중 Zn의 측정은 폐암환자의 예후 뿐 아니라 궁극적으로는 수술후의 임상경과를 추적하는데 유용한 지표가 될 것이라고 했다. 본 연구에서도 제한암 및 진행암으로 나누어 혈청 및 뇨중 Zn치를 비교한 결과 진행암에서 제한암에 비해 혈청 Zn치가 감소되어 있었고 24시간 뇨중 Zn배설량은 증가되어 있었으나 통계학적 의미 있는 차이는 없었으며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 비교해야 할 것으로 생각된다.

결 론

경희대학교 의과대학 내과에 입원하였던 폐암환자 18명 및 정상대조군 60명을 대상으로 혈청 Zn 농도 및 24시간 뇨중 Zn 배설량을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 폐암환자군의 혈청 Zn치는 평균 $82.9 \pm 27.0 \mu\text{g/dl}$ 로 정상대조군의 $117.9 \pm 33.6 \mu\text{g/dl}$ 에 비해 의미있게 감소되어 있었고 ($p < 0.005$), 24시간 뇨중 Zn 배설량은 폐암환자군에서 $2588.0 \pm 1252.7 \mu\text{g/24 hr}$ 로 정상대조군의 $682.4 \pm 90.2 \mu\text{g/24 hr}$ 에 비해 의미있게 증가되어 있었다 ($p < 0.005$).

2) 폐암환자중 제한암에서 혈청 Zn치 및 24시간 뇨중 Zn 배설량은 각각 $86.2 \pm 26.2 \mu\text{g/dl}$, $2489.2 \pm 1406.9 \mu\text{g/24 hr}$ 이고, 진행암에서는 각각 $79.6 \pm 28.1 \mu\text{g/dl}$,

$2686.9 \pm 1166.8 \mu\text{g/24 hr}$ 로서 혈청 및 뇨중 Zn 모두 폐암의 진행 정도에 따른 의미있는 차이는 없었다 ($p > 0.1$).

이상의 본 연구결과로 정상인에 비해 폐암환자에서 혈청 Zn치가 감소됨을 관찰하였고 이는 뇨중 Zn 배설 증가와 관계 있을 것으로 추측 되었다.

REFERENCES

- 1) Burch RE, Hahn HKJ, Sullivan JF: Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. Clin Chem 21:501, 1975
- 2) Prasad AS, Oberleas D: Zinc deficiency in man. Lancet 1:1520, 1973
- 3) Davies IJ, Musa M, Dormandy TL: Measurement of plasma zinc. II. In malignant disease. J Clin Pathol 21:359, 1968
- 4) Morgan JM: Cadmium and zinc abnormalities in bronchogenic carcinoma. Cancer 25:1394, 1970
- 5) Issell BF, Macfadyen BY, Gum ET, Valdivieso M, Dudrick SJ, Bodey GP: Serum zinc levels in lung cancer patients. Cancer 47:1845, 1981
- 6) Steele TH: Dissociation of zinc excretion from other cations in man. J Lab Clin Med 79:452, 1972
- 7) Voyatzoglou V, Mountokalakis T, Voyatzoglou VT, Koutselinis A, Skalkas G: Serum zinc levels and urinary zinc excretion in patients with bronchogenic carcinoma. Am J Surg 144:355, 1982
- 8) Keilin D, Mann J: Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. Biochem J 34:1163, 1940
- 9) Vallee BL, Neurath H: Carboxypeptidase, a zinc metalloprotein. J Amer Chem Soc 76:5006, 1954
- 10) Vallee BL, Wacker WEC: Metalloproteins. In Neurath H ed: The proteins. Composition, structure, and function. New York, Academic Press, 1970
- 11) Shin YA, Eichhorn GL: Interactions of metal ions with polynucleotides and related compounds, XI. The reversible unwinding and rewinding of deoxyribonucleic acid by zinc (II) ions through temperature manipulation. Biochemistry 7:1026, 1968
- 12) Wacker WEC, Vallee BL: Nucleic acids and metals. I. Chromium, manganese, nickel, iron and other metals in ribonucleic acid from diverse biological sources. J Biol Chem 234:3257, 1959
- 13) Chvapil M, Elias SL, Ryan JL: Pathophysiology of zinc. In Pfeiffer CC ed: Neurobiology of the trace metals zinc and copper. New York, Academic press p105-124, 1972

- 14) Pories WJ, Henzel JH, Rob CG: Acceleration of healing with zinc sulfate. *Ann Surg* 165:432, 1967
- 15) Pories WJ, Stain WH: Zinc and wound healing. In Prasad AS ed: Zinc metabolism. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, p378-394, 1966
- 16) Burch RE, Sullivan JF: Clinical and nutritional aspects of zinc deficiency and excess. *Medical Clinics of North America* 60:675, 1976
- 17) Varsieck J, Barbier F, Hoste J: Manganese, copper and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and post-hepatic cirrhosis. *Clin Chem* 20:1141, 1974
- 18) Condon CJ, Freeman RM: Zinc metabolism in renal failure. *Ann Intern med* 73:531, 1970
- 19) 권오선, 장영운, 김시영, 임원규, 김명재 : 말기 신부전환자와 신중후군환자에서 혈청 및 뇨중 Zinc와 Copper에 관한연구. *대한내과학회지* 28:3, 1985
- 20) Lindeman RD, Bottomley RG: Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man. *J Lab Clin Med* 79:452, 1972
- 21) Flynn A, Pories WJ, Strain WW: Rapid serum Zinc depletion associated with corticosteroid therapy. *Lancet* 2:1169, 1971
- 22) Allen JI, Boosalis MG, Oken MM, McClain CJ, Levine AS, Morley JE: Association between urinary Zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer. *Am J Med* 79:209, 1985
- 23) Daview IJT: Plasma Zinc concentration in patients with bronchogenic carcinoma. *Lancet* January 15, 1972
- 24) John DW, Miller LL: Regulation of net biosynthesis of serum albumin and acute phase plasma proteins. *J Biol Chem* 224:6134, 1969
- 25) Mulay IL, Roy R, Knox BE, Suhr NH, Delaney WE: Trace metal analysis of cancerous and non-cancerous human tissues. *J Natl Cancer Inst* 47:1, 1971
- 26) Schicha H, Klein HJ, Kasperek K, Ritzl F: Quantitative activation-analytical determination of several elements in several organs and in cancer tissue. *Beitr Pathol Anat* 138:245, 1969
- 27) Schwartz MK: Role of trace elements in cancer. *Cancer Reserch* 35:3481, 1975