□ 원 저 □

폐암환자에서 혈청 Zinc와 T임파구아형과의 관계 (I)

충남대학교 의과대학 내과학교실

김선영 · 남재만 · 이경주 · 손경선

= Abstract =

Association between Serum Zinc Levels and T-Cell
Subsets in Patients with Lung Cancer

Sun Young Kim, M.D., Jae Man Nam, M.D., Kyoung Joo Rhee, M.D. and Kyung Sun Son, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung Nam National University

To ascertain the changes in serum & urinary zinc levels in patients with bronchogenic carcinoma, we measured serum zinc level and 24 hour urinary zinc excretion in 25 normal controls and 38 lung cancer patients.

1) Mean serum zinc level was significantly lower in patients with lung cancer (64.1 ± 21.9 ug/dl) than in normal controls (75.1 ± 10.6 ug/dl) ($p < 0.05$).

2) 24 hour urinary zinc excretion was higher in patients with lung cancer (1066 ± 592 ug/24 hr) than in normal controls (604 ± 262 ug/24 hr) ($p < 0.02$).

3) There were no statistically significant differences in serum zinc levels & 24 hour urinary zinc excretion between patients with limited disease and patients with extensive disease, also patients with small cell carcinoma & patients with non-small cell carcinoma.

4) Percent of OKT4⁺ cells was significantly lower in patients with lower serum zinc levels ($33 \pm 9.79\%$) than patients with higher serum zinc levels ($46.57 \pm 7.93\%$) ($p < 0.02$).

Patients with lung cancer often have lower serum zinc concentration and zinc deficiency may be an important cause of abnormal T-cell function. Zinc supplementation may be useful to improve lymphocyte function in zinc deficient patients. Whether zinc supplementation would alter the course of the disease or the patients is unknown.

서 론

Zn는 세포기능과 성장에 중요한 필수 미량원소로서 혈청 Zn치는 나이가 증가함에 따라 감소하며 남자보다 여자에서 낮다고 보고되어 있다¹⁾. 혈청 Zn치는 폐암, 대장암, 당뇨병, 간경화, 간염, 폐결핵, 심근경색증, 신

부전증, 급성조직손상, 임신등에서 감소하며, 스테로이드 복용시도 감소한다고 한다²⁾.

Zn결핍은 표면상피 위장관, 내막세포, 임파구등 빠르게 성장하는 세포에서 흔히 관찰된다. 그러므로 Zn결핍시 탈모증 선단피부염, 발육부전, 임파구기능장애등이 초래될 수 있다¹⁾.

Robert등³⁾은 Zn결핍시 임파구감소증, T억제세포의 증가, T조력세포의 감소, 자연살해세포 활동성의 감소등이 발생한다 하였다. Brian등⁴⁾은 폐암환자에서 혈청

*본 논문은 1987년 제65차 대한결핵학회 추계학술대회에서 발표 되었음.

Zn치가 감소하며 치료전 혈청 Zn치가 높은 환자에서 생존율이 높다고 하였고, Morgan등⁵⁾도 폐암환자에서 혈청 Zn치가 감소함을 보고하였다.

저자들은 폐암환자에서 혈청 및 24시간 뇨중 Zn치 및 말초혈액 T임파구아형분석을 시행하여 Zn결핍과 면역기능변화와의 관계를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 4월부터 1987년 10월까지 충남대학교병원 내과에 입원하여 조직학적으로 진단된 38명의 폐암환자를 대상으로 혈중 및 뇨중 Zn치를 측정하였고, 그중 14명에서 T임파구아형분석을 시행하였다. 남자가 29명, 여자가 9명이었으며 이들의 평균나이는 58.3세였다(Table 1). 조직학적 유형별로는 편평상피암 25예, 선암 4예, 소세포암 9예였으며, 진행정도에 따라서는 제한암이 5예, 진행암이 33예였다(Table 2). Zn치의 정상대조군은 건강한 정상성인 25명(남자 13명, 여자 12명)으로 이들의 평균연령은 38.7세였다(Table 1). T임파구아형분석의 정상대조군은 건강한 정상성인 28명으로 이들의 평균연령은 35세였다.

환자군과 대조군에서 Zn의 제한식 또는 Zn가 포함된 약제투여는 하지않았으며, 혈액검사, 간기능검사, 신기

능검사등에 이상이 없었다.

2. 방 법

1) Zn검사 : 혈청 Zn검사를 위한 채혈은 플라스틱 주사기를 사용하여 공복시에 시행하였다.

이때 용혈이 일어나지 않도록 주의하였고 혈청분리후 3~4℃의 냉장실에 보관하였다가 aa/ae Spectrophotometer 551을 사용하여 분광측정하였다.

24시간 뇨는 산처리된 polyethylene bottle에 채취하여 냉암소에 보관하였다가 동일한 방법으로 측정하였다.

모든 폐암환자에서 staging을 시행하여 암의 진행정도, 조직학적 유형에 따른 Zn치의 변화를 비교관찰하였다.

2) 말초혈액 T임파구아형분석 : Ortho사의 OKT4, OKT8 단세포항체를 사용하여 저자들⁶⁾이 전에 보고한 것과 동일한 방법으로 말초혈액 T임파구아형분석을 시행하여 혈청 Zn치와의 관계를 관찰하였다.

결 과

1. 폐암환자에서 혈청 및 24시간 뇨중 Zn치

혈청 Zn치는 정상대조군에서 $75.1 \pm 10.6 \mu\text{g/dl}$, 폐암환자군에서 $64.1 \pm 21.9 \mu\text{g/dl}$ 로, 폐암환자군에서 유의하게 감소하였다($p < 0.05$) (Table 3).

24시간 뇨중 Zn배설량은 정상대조군에서 604 ± 262

Table 1. Characteristics of Subjects

	Control	Lung cancer
Number of subjects		
Male	13	29
Female	12	9
Age	38.7	58.3

Table 3. Serum & Urine Zinc Levels in Lung Cancer

	Normal c controls	Lung cancer
Serum zinc (ug/dl)	75.1 ± 10.6	$64.1 \pm 21.9^*$
Urine zinc (ug/24hr)	604 ± 262	$1066 \pm 592^{**}$

* P value < 0.05, ** P value < 0.02

Table 2. Cell Type and Stage of Patients

		Number of patients (%)
Pathology	Squamous cell carcinoma	25 (66)
	Adenocarcinoma	4 (10)
	Small cell carcinoma	9 (24)
Stage	Limited (stage I & II)	5 (13)
	Extensive (stage III)	33 (87)

Table 4. Serum & Urine Zinc According to Stage

	Limited disease	Extensive disease	P value
Serum zinc (ug/dl)	70 ± 8.68	63.5 ± 22	NS
Urine zinc (ug/24hr)	1067 ± 515	1077 ± 611	NS

NS : Not significant

$\mu\text{g}/24\text{ hr}$, 폐암환자군에서 $1066 \pm 592 \mu\text{g}/24\text{ hr}$ 으로 폐암환자군에서 유의하게 증가하였다($p < 0.02$) (Table 3).

폐암의 진행정도에 따른 혈청 Zn치는 제한암이 $70 \pm 8.68 \mu\text{g}/\text{dl}$, 진행암이 $63.5 \pm 22 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 진행암에서 감소하는 경향이 있었으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table 4). 24시간 뇨중 Zn치는 제한암 $1067 \pm 515 \mu\text{g}/24\text{ hr}$, 진행암 $1077 \pm 611 \mu\text{g}/24\text{ hr}$ 로 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

진행암중 소세포암과 비소세포암의 혈청 Zn치는 각각 $59.6 \pm 19.6 \mu\text{g}/\text{dl}$, $64.6 \pm 23.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 유의한 차이가 없었으며, 24시간 뇨중 Zn치는 각각 $987.3 \pm 60.75 \mu\text{g}/24\text{ hr}$, $1089 \pm 617 \mu\text{g}/24\text{ hr}$ 로 유의한 차이가 없었다 (Table 5).

2. 혈청 Zn치에 따른 T임파구아형분석

혈청 Zn치가 $70 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이상인 환자들에서 조력임파구를 나타내는 OKT4양성세포백분율이 $46.57 \pm 7.93\%$, 억제임파구를 나타내는 OKT8 양성세포백분율이 $24.57 \pm 6.72\%$, OKT4⁺/OKT8⁺비는 2.0 ± 0.59 였다. 혈청 Zn치가 $70 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 환자에서 OKT4 양성세포

백분율은 $33.0 \pm 9.79\%$, OKT8 양성세포백분율은 $26.57 \pm 8.94\%$, OKT4⁺/OKT8⁺비는 1.39 ± 0.54 로 혈청 Zn치가 낮은 환자들에서 OKT4 양성세포백분율이 유의하게 감소하였다($p < 0.02$). OKT8 양성세포백분율과 OKT4⁺/OKT8⁺비는 양군간에 유의한 차이가 없었다. 또한 혈청 Zn치가 높은 환자들의 T임파구아형분석은 정상대조군과 유의한 차이가 없었다 (Table 6).

고 안

Zn는 1940년 Keilin등⁷⁾이 처음 발견한 필수 미량원소로 약 70여종의 Zn metalloenzyme이 알려져 있다. Leon등⁸⁾은 Zn가 polynucleotide합성과 세포증식에 관여하여 Zn결핍시 Thymidine의 DNA에의 용합이 감소되며, DNA polymerase와 Thymidine kinase, RNA polymerase의 억제로 RNA와 DNA의 합성감소를 보고하였다. 또한 원형질막의 통합성 소실로 세포구조의 변화를 초래한다고 하였다. John^{9,10)}등은 Zn가 탄수화물 및 지방의 대사과정에 관여하며 단백질합성과 교원질합성에 중요한 역할을 한다고 하였다. James등¹¹⁾은 영양결핍으로 인한 왜소발육증환자에서 Zn투여후 생기능의 정상화와 신장의 성장을 관찰하였다 한다.

혈청 Zn는 폐암 및 대장암환자에서 감소한다는 보고가 있고, 혈청 Zn치 감소시 세포면역기능의 감소에 대한 많은 연구가 있다^{12~14,16)}. Gabriel등¹⁴⁾은 Zn결핍된 쥐에서 체중감소, 임파조직 중량감소, T살해세포활동력의 감소, 자연살해세포활동력의 감소를 관찰하였고, ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)는 정상이었음을 관찰하였다 한다. John등¹²⁾은 완전 비경구적 고영양요법중 발생한 Zn결핍에서 phytohemagglutinin에 대한 순환 T임파구의 반응이 크게 감소하였고,

Table 5. Serum & Urine Zinc According to Cell Type in Extensive Disease

	Small cell carcinoma	Non-small cell carcinoma	P value
Serum zinc (ug/dl)	59.6 ± 19.6	64.6 ± 23.6	NS
Urine zinc (ug/24hr)	987.3 ± 607.5	1089.9 ± 617.1	NS

NS : Not significant

Table 6. T-Cell Subsets According to Serum Zinc Levels

	Normal controls (N=28)	Lung cancer patients	
		Serum zinc $\geq 70\mu\text{g}/\text{dl}$ (N=7)	Serum zinc $< 70\mu\text{g}/\text{dl}$ (N=7)
OKT4 ⁺	$43.8 \pm 8.9\%$	$46.57 \pm 7.93\%$	$33.0 \pm 9.79\%*$
OKT8 ⁺	$29.7 \pm 7.7\%$	$24.57 \pm 6.72\%$	$26.57 \pm 8.94\%$
OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺	1.5 ± 1.5	2.00 ± 0.69	1.39 ± 0.54

* P value < 0.02 in patients with lower vs higher zinc levels.

* P value < 0.02 in patients with lower zinc levels vs normal controls.

20일 동안의 Zn 공급후 임파구의 반응이 정상화되었음을 보고하였다. Robert등¹⁵⁾은 Zn 결핍환자에서 dinitrochlorobenzene에 대한 지연성 피부과민반응검사와 시험관 내 임파구 transformation이 감소하여 3주간의 Zn 공급 후 이러한 반응이 정상화되면서 안전지루 및 욕창이 빠르게 회복됨을 관찰하였다 한다. Jean등¹³⁾은 70세 이상의 노인들에서 1개월동안 매일 440 mg의 Zn를 공급한 결과, 순환 T임파구수, 지연형피부과민반응, tetanus 백신에 대한 IgG 항체반응의 증가를 보여 노인들에서 Zn 공급이 면역기능의 향상에 도움이 된다고 보고하였다. Robert등³⁾은 Zn 결핍이 임파구와 단핵구의 기능을 변화시켜, 임파구감소증, T세포 mitogen반응의 감소, 순환 T억제세포의 증가, 순환 T조력세포의 감소, 자연살해세포 활동력의 감소, 단핵구 세포독작용의 증가를 초래한다 하였다. 반면 이들에서 Zn 보충후 말초혈액 임파구수의 증가, OKT4/OK8비의 정상화, mitogen에 대한 T세포반응의 정상화, 자연살해세포기능의 향상, 단핵구 세포독작용의 정상화를 보고하며, 자연살해세포와 단핵구 세포독작용이 종양면역에 중요하므로 Zn대사의 이상이 종양면역감시체계에 중요한 변화를 초래할 것이라 하였다.

Allen등¹¹⁾은 폐암환자에서 소변으로의 Zn배설과 임파구기능장애와의 관계를 고찰한 결과, 폐암환자에서 혈청 Zn치의 감소, 신장의 Zn배설증가, T세포 phytohemagglutinin반응이 감소됨을 관찰하였고, Zn공급후 이 반응이 정상화됨을 보고하였다. 그러나 이들은 말초혈액 자연살해세포활동력이 혈청 Zn치와 상관없이 없었고 Zn공급후에도 변화가 없었으므로, 폐암환자에서 Zn공급이 환자의 종양면역능을 증강시킬 수 없어도 T세포매개성 면역 증강시킬 수 있어 세균감염에 대한 저항 및 T세포매개성 세포독작용들을 증폭시킬 수 있다 하였다.

본 연구에서도 이전의 보고와 거의 동일한 결과를 보여, 폐암환자에서 혈청 Zn의 유의한 감소와 소변 Zn배설의 유의한 증가가 있음을 알 수 있었고, 폐암환자에서 Zn 대사의 이상이 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 혈청 Zn는 나이가 증가함에 따라 감소하므로, 본연구에서 대조군에 비해서 환자군의 평균연령이 많았던 점이 또한 폐암환자의 혈청 Zn 감소의 한 요인이 되었으리라 사료된다. 폐암환자에서 혈청 Zn치 감소의 원인에 대해서¹⁷⁾ 서등⁷⁾은 ① 영양부족 및 간조직의 Zn 흡수증가 ② 암세포의 Zn 대사요구량증가, ③ 혈청단백감소로 인한 신장

의 Zn 배설증가등에 대해서 이야기했으나 아직 그 확실한 기전은 밝혀져 있지 않다.

또한 본 연구에서 혈청 Zn치가 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 환자에서 시행한 말초혈액 T임파구아형분석 결과 조력T세포(OKT4 양성세포)의 유의한 감소를 보인 반면, 혈청 Zn치가 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상인 환자에서는 정상대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 Robert등¹⁵⁾의 연구와 일치되며, 폐암환자에서 혈청 Zn 대사의 장애로 말초혈액 조력임파구가 억제됨을 알 수 있었다.

아직 혈청 Zn의 감소가 자연살해세포 및 단핵구에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많지만, 폐암환자에서 Zn 대사의 변화로 면역기능이 억제되어 폐암의 분화 및 전이에 영향을 주며, 여러 감염증에 대한 저항력을 약화시킬 수도 있을 것으로 사료된다⁴⁾. Zn 결핍된 폐암환자에서 수술적 요법, 항암제투여, 방사선치료와 더불어 Zn 공급으로 변화된 환자의 면역기능의 정상화를 기대해볼 수 있을 것으로 사료되나 차후 이에 대한 좀더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

결 론

저자들은 충남대학교병원 내과에 입원하여 조직학적으로 진단된 38명의 폐암환자를 대상으로 혈청 및 24시간 뇨중 Zn 배설량 및 말초혈액 T임파구아형분석을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 폐암환자군에서 혈청 Zn치는 $64.1 \pm 21.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 정상대조군의 $75.1 \pm 10.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ 에 비해 유의하게 감소하였으며 ($p < 0.05$), 24시간 뇨중 Zn배설량은 폐암환자에서 $1066 \pm 592 \mu\text{g}/24 \text{ hr}$ 로 정상대조군의 $504 \pm 262 \mu\text{g}/24 \text{ hr}$ 에 비해 유의하게 증가하였다 ($p < 0.02$).

2) 폐암의 조직학적인 유형, 진행기에 따른 혈청 및 24시간 뇨중 Zn치는 유의한 차이가 없었다.

3) 혈청 Zn치가 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상인 폐암환자에서 OKT4 양성세포백분율, OKT8 양성세포백분율, OKT4+/OKT8+비는 각각 $46.57 \pm 7.93\%$, $24.57 \pm 6.72\%$, 2.00 ± 0.59 였고, 혈청 Zn치가 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 폐암환자에서는 각각 $33.0 \pm 9.79\%$, $26.57 \pm 8.94\%$, 1.39 ± 0.54 로, 혈청 Zn치가 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상인 군에서는 정상대조군과 거의 유사한 말초혈액 T임파구아형분석의 소견을 보였으나 혈청 Zn치가 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 군에서는 OKT4 양성세포백분율의 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.02$).

이상의 결과로 폐암환자에서 혈청 Zn치의 감소가 말초혈액 T임파구아형에 변화를 초래할 수 있으며, 폐암의 분화와 전이, 감염증에 대한 저항력감소등과도 관계 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) John IA, Elaine B, Maria GB, Craig JM, Allen SL, John EM: Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer. *Am J Med* **79**:209, 1985
- 2) Morton KS: Role of trace elements in cancer. *Cancer research* **35**:3481, 1975
- 3) John IA, robert TP, Craig JM, Neil EK: Alteration in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. *J Lab Clin Med* **102**:577, 1983
- 4) Brian FI, Bruce VM, Elizabeth TG, Manuel V, Staley JD, Gerald PB: Serum zinc levels in lung cancer patients. *Cancer* **47**:1845, 1981
- 5) Jean MM: Cadmium and zinc abnormalities in bronchogenic carcinoma. *Cancer* **25**:1385, 1970
- 6) 이경주, 남재만, 손경선, 김주옥, 김선영 : 폐암환자의 T임파구아형분석(I). *결핵 및 호흡기질환* **35**:38, 1988
- 7) 서원교, 이현수, 방동수, 유지홍, 강홍모, 김원동 : 폐암환자에서 혈청 및 뇨중 Zinc에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **34**:157, 1987
- 8) Leon AS, Daniel TM, partrica JD, Barbara LC, Susan W, Marilyn S, David HPa: Effects of zinc deficiency on cellular processes and morphology in Ehrlich ascites tumor cell. *Cancer research* **39**:2457, 1979
- 9) Ananda SP, Donald O: Zinc deficiency in man. *Lancet* **30**:1520, 1973
- 10) William BK, Allen SL, John SM, Stephen ES, Craig JM: Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J med* **75**:273, 1983
- 11) James AHJ, Fossain Ar, Parichehr A, Mansour H, Amirfakemi gH, Russel MB, Hohn GR: Zinc deficiency in man. *Am J Med* **53**:277, 1972
- 12) John IA, Neil EK, Craig JM: Severe zinc deficiency in humans: Association with a reversible T-lymphocyte dysfunction. *Am J Med* **95**:154, 1981
- 13) Jean D, Guy D, roger V, Henri C: Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. *Am J Med* **70**:1001, 1981
- 14) Garbriel F, Madhavan N, Kazunori O, Toshio T, Rachael F, Robert AG: Impariment of cell-mediated immunity functions by zinc deficiency in mice. *Immunology* **76**:457, 1979
- 15) Robert SP, Harold HS, Robert AJ, Donard FB: Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* **32**:1446, 1979
- 16) Davies ITJ: Plasma-Zinc concentration in patients with bronchogenic carcinoma. *Lancet* January 15, 1972
- 17) Vassilis V, Theodore M, Vassiliki TV, Anton K, Greogory S: Serum Zinc levels and urinary zinc excretion in patients with bronchogenic carcinoma. *Am J surg* **144**:355, 1982