

폐암에서 혈장 Urokinase-Type Plasminogen Activator 및 Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor의 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실*

박광주, 김형중, 안철민, 이두연*, 장 준, 김성규, 이원영

= Abstract =

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

Kwang Joo Park, M.D., Hyung Jung Kim, M.D., Chul Min Ahn, M.D., Doo Yun Lee, M.D.*,
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D., and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Department of Chest Surgery,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Background : Cancer invasion and metastasis require the dissolution of the extracellular matrix in which several proteolytic enzymes are involved. One of these enzymes is the urokinase-type plasminogen activator (u-PA), and plasminogen activator inhibitors (PAI-1, PAI-2) also 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 levels of u-PA and plasminogen activator inhibitors in various cancer tissues are significantly higher than those in normal tissues and have significant correlations with tumor size and lymph node involvement. Here, we measured the concentration of plasma u-PA and PAI-1 antigens in the patients with lung cancer and compared the concentration of them with histologic types and staging parameters.

Methods : We measured the concentration of plasma u-PA and PAI-1 antigens using commercial ELISA kit in 37 lung cancer patients, 21 benign lung disease patients and 24 age-matched healthy controls, and we compared the concentration of them with histologic types and staging parameters in lung cancer patients

Results :

The concentration of u-PA was 1.0 ± 0.3 ng/mL in controls, 1.0 ± 0.3 ng/mL in benign lung disease patients and 0.9 ± 0.3 ng/mL in lung cancer patients. The concentration of PAI-1 was 14.2 ± 6.7 ng/mL in controls, 14.9 ± 6.3 ng/mL in benign lung disease patients, and 22.1 ± 9.8 ng/mL in lung cancer patients. The concentration of PAI-1 in lung cancer patients was higher than those of benign lung disease patients and controls.

The concentration of u-PA was 0.7 ± 0.4 ng/mL in squamous cell carcinoma, 0.8 ± 0.3 ng/mL in

adenocarcinoma, 0.9ng/mL in large cell carcinoma, and 1.1 ± 0.7 ng/mL in small cell carcinoma. The concentration of PAI-1 was 22.3 ± 7.2 ng/mL in squamous cell carcinoma, 22.6 ± 9.9 ng/mL in adenocarcinoma, 42 ng/mL in large cell carcinoma, and 16.0 ± 14.2 ng/mL in small cell carcinoma.

The concentration of u-PA was 0.74ng/mL in stage I, 1.2 ± 0.6 ng/mL in stage II, 0.7 ± 0.4 ng/mL in stage III A, 0.7 ± 0.4 ng/mL in stage III B, and 0.7 ± 0.3 ng/mL in stage IV. The concentration of PAI-1 was 21.8ng/mL in stage I, 22.7 ± 8.7 ng/mL in stage II, 18.4 ± 4.9 ng/mL in stage III A, 25.3 ± 9.0 ng/mL in stage III B, and 21.5 ± 10.8 ng/mL in stage IV.

When we divided T stage into T1-3 and T4, the concentration of u-PA was 0.8 ± 0.4 ng/mL in T1-3 and 0.7 \pm 0.4ng/mL in T4, and the concentration of PAI-1 was 17.9 ± 5.6 ng/mL in T1-3 and 26.1 ± 9.1 ng/mL in T4. The concentration of PAI-1 in T4 was significantly higher than that in T1-3.

The concentration of u-PA was 0.8 ± 0.4 ng/mL in M0 and 0.7 ± 0.3 ng/mL in M1, and the concentration of PAI-1 was 23.6 ± 8.3 ng/mL in M0 and 21.5 ± 10.8 ng/mL in M1.

Conclusions : The plasma levels of PAI-1 in lung cancer were higher than benign lung disease and controls, and the plasma levels of PAI-1 in T4 were significantly higher than T1-3. These findings suggest involvement of PAI-1 with local invasion of lung cancer, but it should be confirmed by the data on comparison with pathological staging and tissue level in lung cancer.

Key words : Urokinase-type plasminogen activator(u-PA), Type 1 plasminogen activator inhibitor(PAI-1), Lung cancer

서론

세포의 기질(extracellular matrix)의 분해가 악성 종양의 침습 및 전이에 있어서 중요한 역할을 하며 이 과정에 많은 단백질 분해 효소들이 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 효소들은 주로 염증성 질환 등에서 조직의 개형(remodeling)에 관여하지만 악성종양에 있어서는 과생성되어 조직의 분해가 일어나고 결국 종양의 침습을 초래하게 된다^{1,2)}.

Serine protease인 plasmin은 이러한 분해효소의 하나로서 plasminogen으로부터 urokinase-type plasminogen activator(u-PA)에 의해 활성화되며, 한편 type 1 plasminogen activator inhibitor(PAI-1)는 u-PA를 비활성화시켜 plasmin에 의한 단백질의 분해작용을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. u-PA는 종양세포 및 종양조직에 침윤된 단핵세포 및 내피세포에서 분비되어 세포 표면에 존재하는

urokinase-type plasminogen activator receptor (u-PAR)와 결합하여 plasminogen을 plasmin으로 활성화시킨다. u-PA에 억제 작용을 하는 PAI(PAI-1, PAI-2)는 주로 내피 세포에서 형성되어 u-PA에 의한 종양 조직의 분해를 방어하고 신생혈관형성을 촉진하여 종양의 성장, 국소 침습 및 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{3,4)}.

여러 종양에서 조직내의 u-PA, PAI-1의 양이 증가하며, 보고마다 다소의 차이는 있으나 종양의 크기, 림프질의 침범 여부 및 예후와 관련성이 있는 것으로 보고된 바 있다^{5,6)}. PAI-1은 종양 질환에서 혈장내 농도가 증가하고 전이시 현저히 증가하는 것으로 보고된 바 있으나 감염증, 혈전증, 심혈관계 질환 등에서도 비특이적으로 증가하는 것으로 알려져 있다^{1,4)}.

저자 등은 폐암 환자, 양성 폐질환 환자 및 정상 대조군에서 혈장 u-PA 및 PAI-1의 농도를 측정 비교하고, 폐암 환자에서 혈장 u-PA 및 PAI-1의 농도

와 폐암의 조직형 및 TNM 병기와의 관계를 관찰하여 폐암에서 혈청 u-PA와 PAI-1의 의의를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 3월부터 1996년 9월까지 영동세브란스 병원에서 조직학적으로 폐암으로 진단 받았고 항암치료를 받기 전인 환자 37예를 대상으로 하였다. 비소세포암의 TNM 병기는 new international staging system에 의거하였으며, 소세포암은 제한기와 전이기로 분류하였다⁷⁾. 병기 결정은 수술을 시행하여 병리학적 병기 판정이 가능하였던 10예를 제외하고는 방사선학적 소견에 근거하였다.

양성 폐질환군은 1996년 3월부터 9월까지 영동세브란스 병원에서 여러 가지 폐질환으로 진단 받았던 환자 21예를 대상으로 하였고, 정상 대조군은 폐암 환자와 연령이 유사하고 정기 신체검사서 특별한 이상 소견이 없는 영동 세브란스 병원의 직원 24예를 대상으로 하였다. 전 대상군에서 혈전증, 심혈관계 질환, 임신, 간질환 등이 있거나 wafarin 등의 혈액응고계에 영향을 주는 약제를 사용한 경우는 제외하였고, 감염증에서는 패혈증의 소견을 보이는 경우는 제외하였다.

2. 방법

1) 혈장 u-PA 및 PAI-1 항원의 농도 측정

모든 대상군에서 정맥혈 5ml를 u-PA는 sodium citrate tube에 채취하였으며, PAI-1은 acidified sodium citrate tube(Biopool® Stabilite™ tube, Umeå, Sweden)에 채취하였다. 안정상태에서 오전 9시경 채취하여 즉시 4°C에서 3,000g로 15분간 원심분리하여 상

층액을 -70°C 냉동고에 보관하였다. u-PA 및 PAI-1의 항원 농도는 냉동 보관된 검체를 5분내에 상온으로 녹인 후, u-PA에 대한 단클론 항체를 사용한 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) kit(TintElize® uPA, Biopool, Umeå, Sweden) 및 PAI-1에 대한 단클론 항체를 사용한 ELISA kit(TintElize® PAI-1, Biopool, Umeå, Sweden)를 이용하였고, spectrophotometer로 492nm에서의 흡광량으로 항원농도를 결정하였다.

2) 통계적 분석

개인용 통계 프로그램인 SPSS/PC + (Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)를 이용하였고 모든 자료는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 통계학적 유의성은 Student's t-test, Pearson's correlation analysis 등으로 평가하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상의 임상적 특성

폐암 환자는 37예로 연령은 62.3 ± 11.5세(범위 41~87세)였고, 남녀비는 28:9였다. 조직형은 비소세포암이 32예(편평상피암: 18예, 선암: 13예, 대세포암: 1예), 소세포암이 5예였다. TNM 병기는 stage I이 1예, stage II가 2예, stage IIIA가 5예, stage IIIB가 16예, stage IV가 8예였고, T 병기는 T1이 1예, T2가 3예, T3가 8예, T4가 20예였고, N 병기는 N0가 3예, N1이 8예, N2가 12예, N3가 9예였다. 소세포암은 제한기가 1예, 전이기가 4예였다. 정상 대조군은 24예로 연령은 61.7 ± 6.5세(범위 50~74세)였고, 남녀비는 18:6이었다. 양성 폐질환군은 21예로 연령은 65.9 ± 12.0세(범위

31~86세)였고, 남녀비는 12:9였다. 질환은 세균성 폐렴 7예, 활동성 폐결핵 5예, 결핵성 흉막염 2예, 만성 폐쇄성 폐질환 5예, 기관지 확장증 2예이었다.

2. 폐암, 정상대조군 및 양성 폐질환군에서 혈장 u-PA와 PAI-1 항원 농도의 비교

혈장 u-PA 항원 농도는 정상 대조군에서 1.0 ± 0.3 ng/mL, 양성 폐질환군에서 1.0 ± 0.3 ng/mL, 폐암 환자군에서 0.9 ± 0.3 ng/mL로 유의한 차이가 없었다. 혈장 PAI-1 항원 농도는 정상 대조군에서 14.2 ± 6.7 ng/mL, 양성 폐질환군에서 14.9 ± 6.3 ng/mL, 폐암 환자군에서 22.1 ± 9.8 ng/mL로 폐암 환자가 정상 대조군 및 양성 폐질환군에 비하여 유의하게 높았

다($p=0.026$, Fig. 1).

3. 조직형에 따른 혈장 u-PA와 PAI-1 항원 농도의 비교

혈장 u-PA 항원 농도는 비소세포암에서 0.7 ± 0.4 ng/mL였고 소세포암에서 1.1 ± 0.7 ng/mL였으며, 비소세포암 중 편평상피암에서 0.7 ± 0.4 ng/mL, 선암에서 0.8 ± 0.3 ng/mL, 대세포암에서 0.9 ng/mL로 유의한 차이가 없었다. 혈장 PAI-1 항원 농도는 비소세포암에서 23.1 ± 8.9 ng/mL였고 소세포암에서 16.0 ± 14.2 ng/mL였으며, 비소세포암 중 편평상피암에서 22.3 ± 7.2 ng/mL, 선암에서 22.6 ± 9.9 ng/mL, 대세포암에서 42 ng/mL로 조직형에 따라서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

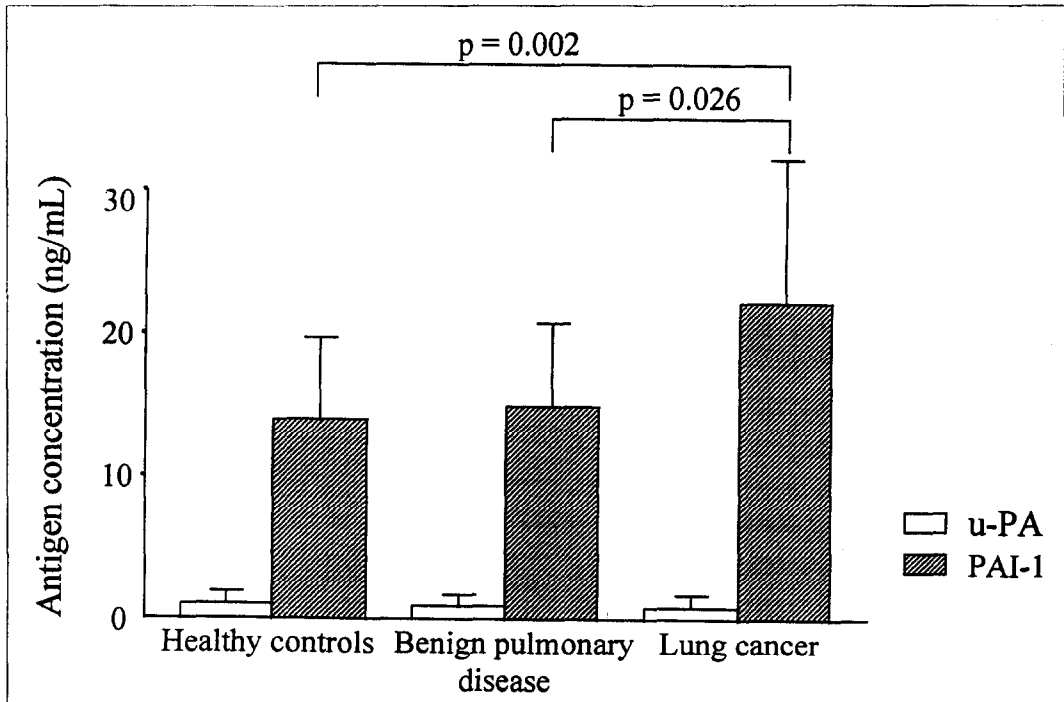


Fig. 1. Plasma levels of u-PA and PAI-1 antigens of healthy controls, benign pulmonary disease, and lung cancer patients

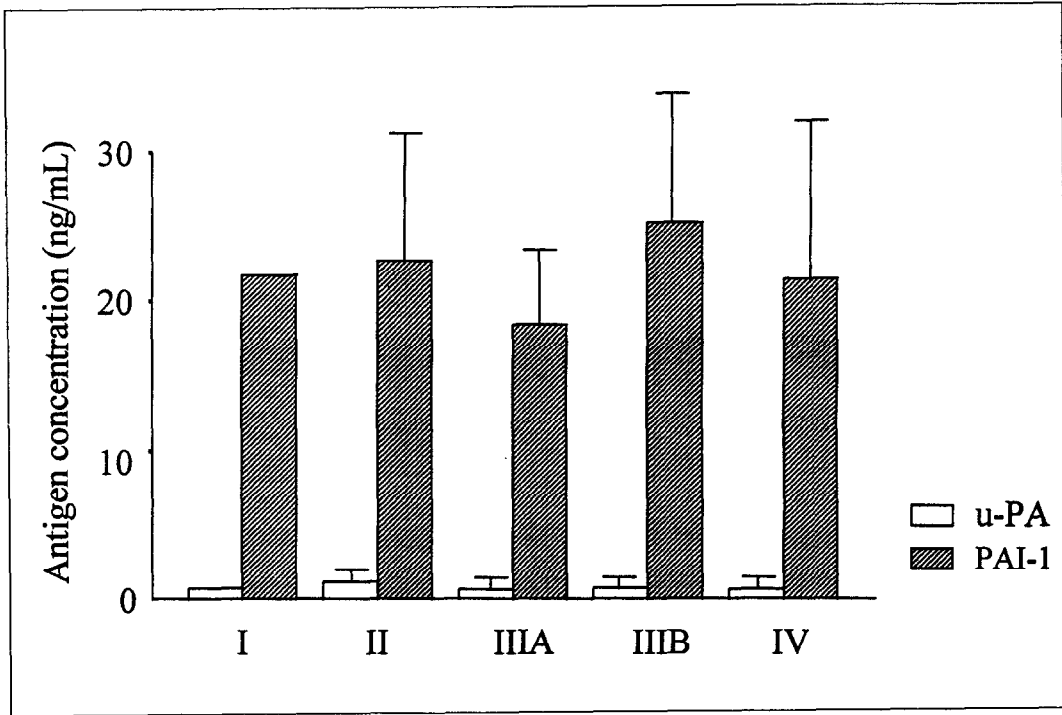


Fig. 2. Plasma levels of u-PA and PAI-1 antigens in different TNM stages of non-small cell lung cancer

4. 비소세포암에서 TNM 병기에 따른 혈장 u-PA와 PAI-1 항원 농도의 비교

혈장 u-PA 항원 농도는 stage I에서 0.74ng/mL, stage II에서 1.2±0.6ng/mL, stage III A에서 0.7±0.4ng/mL, stage III B에서 0.7±0.4ng/mL, stage IV에서 0.7±0.3ng/mL로 각 병기간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). 혈장 PAI-1 항원 농도는 stage I에서 21.8ng/mL, stage II에서 22.7±8.7 ng/mL, stage III A에서 18.4±4.9ng/mL, stage III B에서 25.3±9.0ng/mL, stage IV에서 21.5±10.8ng/mL로 각 병기간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

T 병기를 T1-3와 T4로 나누어서 비교를 한 결과, 혈장 u-PA 항원 농도는 T1-3에서 0.8±0.4ng/mL였고 T4에서 0.7±0.4ng/mL로 차이가 없었으

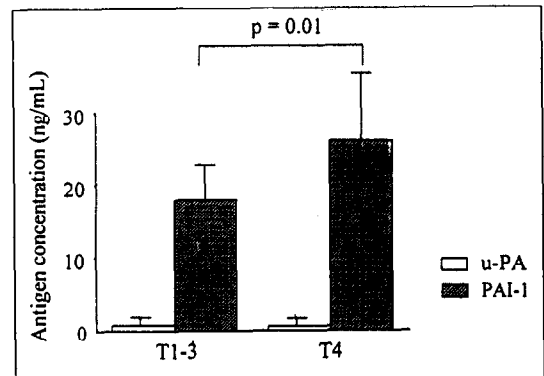


Fig. 3. Plasma levels of u-PA and PAI-1 antigens in T1-3 and T4 of non-small cell lung cancer

나, 혈장 PAI-1 항원 농도는 T1-3에서 17.9±5.6 ng/mL였고 T4에서 26.1±9.1ng/mL으로 T4에서 유의하게 높았다(p=0.01, Fig. 3).

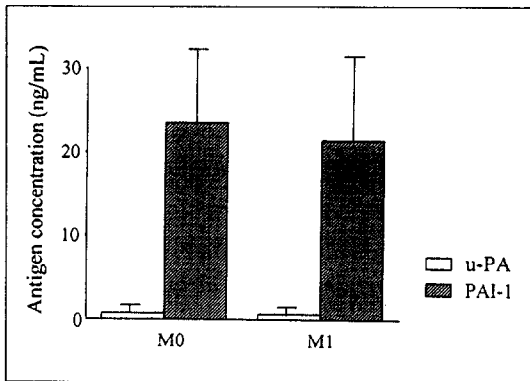


Fig. 4. Plasma levels of u-PA and PAI-1 antigens in M0 and M1 of non-small cell lung cancer

N 병기에 따라 비교를 했을 때, 혈장 u-PA 항원 농도는 N0에서 0.3 ± 0.4 ng/mL, N1에서 0.9 ± 0.4 ng/mL, N2에서 0.8 ± 0.3 ng/mL, N3에서 0.7 ± 0.3 ng/mL로 유의한 차이가 없었고, 혈장 PAI-1 항원 농도는 N0에서 21.6 ± 5.5 ng/mL, N1에서 16.7 ± 5.6 ng/mL, N2에서 29.0 ± 8.5 ng/mL, N3에서 21.2 ± 8.4 ng/mL로 유의한 차이가 없었다.

M 병기에 따라 비교를 했을 때, 혈장 u-PA 항원 농도는 M0에서 0.8 ± 0.4 ng/mL였고 M1에서 0.7 ± 0.3 ng/mL로 차이가 없었으며, 혈장 PAI-1 항원 농도는 M0에서 23.6 ± 8.3 ng/mL였고 M1에서 21.5 ± 10.8 ng/mL로 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

고 안

종양의 침윤과 전이에 있어서 종양 세포와 세포외 기질과의 상호작용 및 신생혈관형성(angiogenesis) 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 수용체를 통하여 종양 세포가 세포외 기질과 부착하여 기질을 분해시키는 과정에는 matrix-metalloproteinases 및 serine proteases 등의 단백질 분해효소들이 관여한다.

Serine protease 중 하나인 plasmin은 다단계의 활성화 및 활성화 억제작용에 의해 조절되는 단백질

분해효소로서 세포유착분자(cell adhesion molecule)를 용해시키며, 세포외 기질내의 fibrin, laminin, fibronectin 및 proteoglycan 등을 분해하고, 또한 procollagenase를 collagenase로 활성화시키는 역할도 가진다^{3,8)}. Plasmin의 활성화는 plasminogen activator에 의해 이루어지는데, 이에는 urokinase-type plasminogen activator(u-PA)와 tissue-type plasminogen activator(t-PA)가 있으며 서로 다른 유전자를 가지고 면역학적 특성 및 효소 작용이 상이하다. t-PA는 내피세포에서 생성되며 혈전용해에 주로 작용하고, u-PA는 단핵세포, 대식세포 또는 상피세포에서 생성되어 조직의 개형(remodeling), 세포 이주(migration) 등에 관여하는 것으로 알려져 있다. 한편 종양세포에서 주로 분비되는 plasminogen activator는 u-PA로 54-kD inert single-chain pro-u-PA로 생성된 후 plasmin에 의해 active 54-kD two-chain form으로 활성화되며, 이는 다시 단백질 분해작용으로 활성도가 저하된 31-kD u-PA로 전환된다^{2,3)}.

u-PA는 표적세포 표면의 urokinase-type plasminogen activator receptor(u-PAR)와 결합하여 plasminogen을 plasmin으로 활성화시키며, plasminogen activator inhibitor(PAI)는 이러한 u-PA의 작용을 억제한다. PAI는 주로 내피세포에서 형성되며 종양조직내에서 PAI-1의 과생성은 TNF- α 등의 cytokine, EGF- β 등의 성장인자 및 호르몬 등의 작용과도 관련된다는 보고도 있으며⁹⁾, u-PA에 의한 종양 조직 자체의 분해를 방어하여 종양의 성장 및 신생혈관형성을 촉진함으로써 종양의 침습이나 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{3,9)}.

u-PA와 PAI-1은 매우 불안정하여 생체 외에서 정확한 값을 얻기 위해서는 검체의 신속한 처리가 요구되며, 특히 PAI-1은 일중 변화 및 산-염기 상태에 따라 측정치의 변이가 많으므로 모든 대상군에서 채혈은 아침시간에 시행했고, 항응고제로 acidified sodium citrate를 함유한 시험관에 채혈하였다. 또한 PAI-1의 측정에는 검체내의 t-PA와 반응에 의한 오차

를 고려할 때 활성도 보다는 항원농도 측정이 결과에 정확도를 기할 수 있어 본 연구에서도 항원농도를 측정하였다^{2,4)}.

u-PA는 폐암을 포함한 여러 가지 악성 종양조직 내에서 높게 발현되는 것으로 보고된 바 있으나 혈장 내 농도 측정의 의의에 대해서는 뚜렷이 알려져 있지 않다^{3,11,12)}. 폐암에서 종양조직내의 u-PA 및 u-PA mRNA의 발현이 증가하며, 종양의 크기나 국소 림프절의 침범여부 등과 상관성이 있는 것으로 알려져 있고, u-PAR도 발현도 증가되는 것으로 보고된 바 있다^{13,14)}. 본 연구에서 폐암 환자의 혈장내 u-PA 농도가 매우 낮고 양성 폐질환 환자 및 대조군과의 비교에서 의의 있는 결과를 얻지 못하였는데, 이는 국소적으로 종양조직에서 발현이 증가되지만 양이 적어 혈중으로 충분히 유리되지 못하기 때문인 것으로 해석된다.

PAI-1은 폐암을 포함한 여러 종양조직 및 혈장내에서 증가하는 것으로 알려져 있고, PAI-1의 농도는 종양의 크기, 림프절 침범 등과 유의하게 상관되는 것으로 보고되었다¹²⁾. 한편 폐암에서 면역조직화학염색법으로 보면 PAI-1의 주된 발현 부위는 종양조직의 세포의 기질내의 혈관 내피세포인 것으로 알려져 있다. 혈장내 PAI-1은 감염증, 혈전증 및 심혈관계 질환 등에서도 증가하고 acute phase reactant로 작용한다는 보고도 있어 특이성은 부족한 것으로 알려져 있다^{1,4,5)}. u-PA 및 PAI-1을 이용한 면역조직화학염색으로 폐암조직을 관찰하면 종양조직의 중앙부에서는 PAI-1과 u-PA와 함께 높게 발현되지만 주변부에서는 u-PA는 높게 발현되나 PAI-1의 발현은 감소하여 있는데, 이는 PAI-1이 u-PA에 의한 종양 세포 자체의 분해작용을 방어하는데 작용한다는 간접적인 근거가 된다^{15,16)}.

Liu 등¹⁷⁾은 폐암 세포주에서 u-PA, u-PAR 및 PAI-1 등이 침습도와 유의하게 상관되는 것으로 보고하였다. 조직내의 u-PA와 PAI-1의 발현은 폐암의 예후와도 관련이 있는 것으로 알려져 있는데, Perderson 등⁶⁾은 PAI-1이 세포형이나 병기에 따라서는 발현 정도의 차이가 없으나, 선암 및 편평상피암

에서 PAI-1의 발현이 높을 때 생존 기간이 감소하는 것으로 보고하였다.

본 연구에서 폐암환자의 혈장내 PAI-1은 대조군보다 유의하게 증가하였고 아울러 양성 폐질환군보다 유의하게 증가한 결과로 폐암에서 특이적으로 혈장 PAI-1이 증가한다는 사실을 알 수 있으며, T4군에서 T1-3군보다 통계학적으로 의미 있게 증가한 소견을 볼 때 plasminogen activator inhibitor가 폐암에서 종양조직의 국소적 침습과 관련이 있는 것으로 사료되나, 본 연구에서 병기결정이 방사선학적 소견에 근거한 예가 많았으므로, 앞으로 정확한 병리학적 병기에 따른 더 많은 예에서의 측정을 통한 검증을 요하며, 또한 u-PA와 PAI-1의 조직 내에서의 국소적 발현에 대한 연구도 필요한 것으로 사료된다.

요 약

목 적 :

악성 종양에 있어서 단백질 분해 효소에 의한 세포의 기질의 분해는 종양 침습 및 전이에 있어서 중요한 역할을 한다. Urokinase-type plasminogen activator (u-PA)는 이러한 단백질 분해효소 중 하나이며, u-PA의 길항제인 plasminogen activator inhibitor (PAI-1, PAI-2)도 u-PA에 의한 종양조직 자체의 분해를 방어하여 종양의 성장, 침습 및 혈관신생을 촉진하는 역할을 한다. u-PA와 PAI-1은 폐암 등의 종양조직내의 양이 증가하며, 침습도 및 예후 등과 유의하게 상관되는 것으로 보고되고 있다. 저자 등은 폐암환자의 혈장 u-PA와 PAI-1의 농도를 측정하여 조직형 및 병기와 관련된성을 조사해 보고자 한다.

방 법 :

폐암 환자 37예, 여러 가지 양성 폐질환 환자 21예 및 유사연령의 정상 대조군 24예에서 혈장 u-PA 및 PAI-1 항원의 농도를 ELISA법으로 측정하였다.

결 과 :

혈장 u-PA 항원 농도는 정상 대조군에서 1.0 ± 0.3 ng/mL, 양성 폐질환군에서 1.0 ± 0.3 ng/mL, 폐암

환자군에서 $0.9 \pm 0.3 \text{ ng/mL}$ 로 유의한 차이가 없었다. 혈장 PAI-1 항원 농도는 정상 대조군에서 $14.2 \pm 6.7 \text{ ng/mL}$, 양성 폐질환군에서 $14.9 \pm 6.3 \text{ ng/mL}$, 폐암 환자군에서 $22.1 \pm 9.8 \text{ ng/mL}$ 로 폐암 환자에서 정상 대조군 및 양성 폐질환군에 비하여 유의하게 높았다.

혈장 u-PA 항원 농도는 편평상피암에서 $0.7 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$, 선암에서 $0.8 \pm 0.3 \text{ ng/mL}$, 대세포암에서 0.9 ng/mL , 소세포암에서 $1.1 \pm 0.7 \text{ ng/mL}$ 로 유의한 차이가 없었다. 혈장 PAI-1 항원 농도는 편평상피암에서 $22.3 \pm 7.2 \text{ ng/mL}$, 선암에서 $22.6 \pm 9.9 \text{ ng/mL}$, 대세포암에서 42 ng/mL , 소세포암에서 $16.0 \pm 14.2 \text{ ng/mL}$ 로 유의한 차이가 없었다.

혈장 u-PA 항원 농도는 stage I에서 0.74 ng/mL , stage II에서 $1.2 \pm 0.6 \text{ ng/mL}$, stage III A에서 $0.7 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$, stage III B에서 $0.7 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$, stage IV에서 $0.7 \pm 0.3 \text{ ng/mL}$ 였고, 혈장 PAI-1 항원 농도는 stage I에서 21.8 ng/mL , stage II에서 $22.7 \pm 8.7 \text{ ng/mL}$, stage III A에서 $18.4 \pm 4.9 \text{ ng/mL}$, stage III B에서 $25.3 \pm 9.0 \text{ ng/mL}$, stage IV에서 $21.5 \pm 10.8 \text{ ng/mL}$ 로 유의한 차이가 없었다.

폐암 환자에서 T기를 T1-3와 T4로 나누어서 비교를 한 결과, 혈장 u-PA 항원 농도는 T1-3에서 $0.8 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$ 였고 T4에서 $0.7 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$ 로 차이가 없었으나, 혈장 PAI-1 항원 농도는 T1-3에서 $17.9 \pm 5.6 \text{ ng/mL}$ 였고 T4에서 $26.1 \pm 9.1 \text{ ng/mL}$ 로 T4에서 유의하게 높았다.

혈장 u-PA 항원 농도는 M0에서 $0.8 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$, M1에서 $0.7 \pm 0.3 \text{ ng/mL}$ 였고, 혈장 PAI-1 항원 농도는 M0에서 $23.6 \pm 8.3 \text{ ng/mL}$, M1에서 $21.5 \pm 10.8 \text{ ng/mL}$ 로 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

이상의 결과에서 폐암 환자에서 혈장 PAI-1은 정상 대조군 및 양성 폐질환에 비하여 특이적으로 증가하였고, 또한 폐암의 국소적 침습 정도와의 관련성을 보여 주었다.

참 고 문 헌

1. Pappot H, Gårdsvoll H, Rømer J, Pedersen AN, Grøndahl-Hansen J, Pyke C, Brünner N : Plasminogen activator inhibitor type 1 in cancer : therapeutic and prognostic implications. *J Biol Chem* 376 : 259, 1995
2. Potempa J, Korzus E, Travis J : The serpin superfamily of proteinase inhibitors : structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 269 : 15957, 1994
3. Danø K, Andreasen PA, Grøndahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L : Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Adv Cancer Res* 44 : 139, 1985
4. Kruihof EKO, Gudinchet A, Bachman F : Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thromb Haemostas* 57 : 176, 1987
5. Pedersen H, Brünner N, Francis D, Osterlind K, Røne E, Danø K, Grøndahl-Hansen J : Prognostic impact of urokinase, urokinase receptor, and type 1 plasminogen activator inhibitor in squamous and large cell cancer tissue. *Cancer Res* 54 : 4671, 1994
6. Pedersen H, Grøndahl-Hansen J, Francis D, Osterlind K, Hansen HH, Danø K, Brünner N : Urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 54 : 120, 1994
7. Mountain CF : A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89(suppl) : 225, 1986
8. Liotta LA, Rao CN, Wewer UM : Biochemical interactions of tumor cells with the basement membrane. *Ann Rev Biochem* 55 : 1037, 1986
9. Laiho M, Keski-Oja J : Growth factors in the

- regulation of plasminogen-plasmin system in tumor cells. *Semin Thromb Hemost* 17:231, 1991
10. Andreasen PA, Georg B, Lund LR, Riccio A, Stacey SN: Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Mol Cell Endocrinol* 68: 1, 1990
 11. Schmitt M, Wilhelm O, Jocke F, Magdolen V, Reuning U, Ohi H, Moniwa N, Kobayashi H, Weidle U, Graeff H: Urokinase-type plasminogen activator(u-PA) and its receptor(CD87): a new target in tumor invasion and metastasis. *J Obstet Gynaecol* 21: 151, 1995
 12. 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* 73: 1398, 1994
 13. Veale D, Needham G, Harris AL: Urokinase receptors in lung cancer and normal lung. *Anti-cancer Res* 10:417,1990
 14. Cajot JF, Bamat J, Bergonzelli GE, Kruihof EKO, Medcalf RL, Testuz J: Plasminogen-activator inhibitor type 1 is a potent natural inhibitor of extracellular matrix degradation by fibrosarcoma and colon carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6939, 1990
 15. Markus G, Takita H, Camiolo SM, Corasanti JG, Evers JL, Hobika GH: Content and characterization of plasminogen activators in human lung tumors and normal lung tissue. *Cancer Res* 40: 841, 1980
 16. 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* 104: 8, 1993
 17. Liu G, Shuman MA, Cohen RL: Co-expression of urokinase receptor and PAI-1 is necessary for optimum invasiveness of cultured lung cancer cells. *Int J Cancer* 60: 501, 1995
-