

폐암환자에서 근치적 폐절제술 후 말초혈액 단핵구의 NK 활성도의 변화

연세대학교 의과대학 내과학교실

이이형 · 김세규 · 장 준 · 김성규 · 이원영

서 론

악성 종양 환자에서의 면역기능에 관한 연구는 많은 학자들에 의해 진행되어 왔으나 아직도 종양의 발생과 면역기능과의 상관관계는 확실하게 밝혀지지 않고 있다. 자연살세포(natural killer cell; 이하 NK로 약함)는 항원의 감각(prior sensitization) 없이 종양세포를 파괴하는 능력을 가진 세포로 암환자의 종양에 대한 면역감시(immune surveillance)의 1차 역할을 할 것으로 추측되는데, 종양세포의 성장을 조절하고 종양의 전이를 억제하는데 중요한 역할을 담당하며, 동물실험에서는 NK 활성도가 감소되면 종양의 발생빈도가 높아진다고 보고된 바 있다^{1~8)}.

암 환자의 경우 정상 건강인에 비해 말초혈액 단핵구의 NK 활성도가 낮으며, 암이 진행될수록 감소의 정도가 크다고 알려져 있다^{9~11)}. 폐암 환자에서도 말초혈액 및 폐암조직 단핵구의 NK 활성도가 건강대조군에 비하여 감소되어 있음이 보고된 바 있는데^{12~17)}, NK 활성도와 환자의 임상경과와 상관관계에 대한 연구에서 Lin 등¹⁸⁾은 4명의 제 I 병기 폐암 환자에서 NK 활성도가 건강인에 비해 감소되어 있었으나, 근치적 폐절제술 후에는 건강인과 유사하게 회복되었고, 재발된 2명에서 다시 NK 활성도가 감소하였다고 보고하면서 NK 활성도의 지속적인 추후관찰이 암의 치료효과, 예후 및 재발 가능성을 판단하는데 유용한 지표가 될 수 있을 것이라고 주장하였다. 폐암환자는 근치적 절제술 후의 예후가 다른 악성종양에 비해 매우 나쁘고 특히 제 III 병기 환자의 5년 생존율은 25% 정도에 불과하므로 수술 후의 예후인자를 파악하여 예후가 나쁠 것으로 예상되는 환자를 선

별하여 집중적인 보조항암치료를 하거나, 재발을 조기에 발견하여 이에 따른 적절한 치료를 하면 폐암 환자의 생존율을 향상시키는데 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

이에 저자 등은 전향적으로 폐암환자에서 근치적 폐절제술 전후에 말초혈액 단핵구의 NK 활성도를 비교하여 근치적 절제술 후 환자의 면역상태의 변화를 관찰함으로써 폐암의 병태생리를 연구하는데 도움을 주고, 환자의 임상경과에 따른 NK 활성도의 변화를 관찰하여 이들의 상관관계를 파악하고 이것이 환자의 예후추측 및 재발의 조기진단에 임상적인 지표로 이용될 수 있는지의 가능성을 알아보고자 하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 12월부터 1992년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 원발성 폐암으로 진단된 환자중 항암 화학요법이나 면역치료, 또는 방사선치료를 받은 과거력이 없고, 다른 내과적 질환이 없으며, 연령이 70세 이하이면서 활동도(performance status)가 ECOG 기준 H2 이하인 환자로 근치적 폐절제술을 시행 받은 후 특별한 합병증이 없고, 수술 후 1개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 22예를 대상으로 하였다. 대조군으로는 40예의 건강한 성인을 대상으로 하였다.

2. 방 법

각 대상환자에서 수술 전과 수술 후 1주일, 1개월, 3개월, 그 후 3개월 간격으로 말초혈액을 채취한 후 단핵구를 분리하여 단핵구의 NK 활성도를 측정하여 활성도를 비교하였다.

접 수 : 1993년 8월 30일

통 과 : 1993년 11월 30일

1) 말초혈액 단핵구의 분리

수술 하루 전 또는 수술 당일 아침에 헤파린 처리된 플라스틱 주사기로 말초 정맥혈을 채취하여 RPMI 1640 배지로 1대 1로 희석하여 1:1 비율의 Ficoll-Hypaque (1.77 g/ml: Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ, U.S.A)에 의한 비중변화도 원침법(density gradient centrifugation, 500 g, 30분)으로 단핵구를 분리하였다. 분리한 단핵구를 RPMI 1640 배지로 2회 세척하였다.

2) NK 활성도의 측정

표적세포(target cell)로는 NK에 감수성이 높은 K562 세포(human chronic myelogenous leukemia, ATCC CCL243)를 사용하여 4시간 ^{51}Cr 방출법으로 % 세포독성(% cytotoxicity)을 측정하였다. 요약하면 주효세포(effector cell)인 말초혈액 단핵구와 표적세포를 trypan blue 색소배제법으로 검사하여 살아있는 세포가 95% 이상임을 확인한 후 1×10^6 개인 표적세포에 1.01 mCi/ml의 $\text{Na}_2 \text{ } ^{51}\text{CrO}_4$ (New England Nuclear, Boston, MA, U.S.A) 10 ml (100 uCi)를 첨가하여 37°C 수조에서 1시간 30분동안 표지화(labeling)한 후 3회 세척하였다. 이어서 주효세포:표적세포비(effector cell:target cell ratio; E:T ratio)를 12.5:1, 25:1, 50:1로 하여 주효세포와 1×10^4 개의 표적세포에 배양액을 넣어 각각 0.1ml로 맞추고 96 well round bottomed microtiter plate (Corning, NY, U.S.A)에 함께 넣어 5% CO_2 , 37°C에서 4시간 동안 방치한 후 10분 동안 원심분리하여 상층액을 각 well로부터 50 ul씩 취하여 gamma counter (Packard Instrument Inc. IL, U.S.A)로 방사능을 측정하였다. 이때 ^{51}Cr 의 자연방출(spontaneous release)을 측정하기 위하여 주효세포가 들어 있지 않은 배양액만을 사용하였고, 최대방출(maximal release)을 일으키기 위해서 0.25% triton X-100(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A)을 사용하였으며, 자연방출이 10% 이상인 경우는 결과분석에서 제외하였다. % 세포독성은 다음의 공식으로 계산하였으며, 모든 실험은 각 검체당 3 well에 중복지형(triplicate)하여 그 평균값을 취하였다.

% cytotoxicity

$$= \frac{\text{experimental release} - \text{spontaneous release}}{\text{maximal release} - \text{spontaneous release}} \times 100(\%)$$

3) 통계학적 분석

통계학적 분석은 Student's t-test를 이용하였고 $p < 0.05$ 인 경우 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

전체 대상환자 22예의 연령분포는 42~70세(중양연령 58세)였고, 성별은 남자 17예, 여자 4예였다. 폐암의 조직형은 편평상피암 12예, 선암 6예, 선편평상피암 1예, 대세포암 1예, 소세포폐암 2예였고, 병기는 제 I 기 5예, 제 II 기 6예, 제 IIIA 기 11예였다. 대조군의 연령분포는 25~63세(중양연령 42세)였으며, 성별은 남자 25예, 여자 15예였다.

2. 폐암 환자의 근치적 폐절제술 전의 NK 활성도

수술 전 말초혈액의 평균 NK 활성도는 폐암 환자군 $29.0 \pm 14.9\%$, 건강 대조군 $37.8 \pm 25.5\%$ 으로 폐암 환자군의 NK 활성도가 건강대조군의 NK 활성도에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 전체 폐암 환자의 조직형에 따른 NK 활성도는 비소세포폐암 $30.2 \pm 13.1\%$, 소세포폐암 $16.3 \pm 9.6\%$ 로 통계학적으로 유의한 차이는 없었고, 병기에 따른 NK 활성도는 제 I 및 II 병기 $28.7 \pm 15.9\%$, 제 IIIA 병기 $29.2 \pm 11.4\%$ 로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 근치적 폐절제술 후의 NK 활성도의 변화

전체 22예의 환자에서 근치적 폐절제술 후의 평균

Table 1. NK Activity of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Lung Cancer and Healthy Control

	No. of Cases	NK Activity
Control	40	37.8 ± 25.5
Lung Cancer	22	$29.0 \pm 14.9^*$
Histology		
Non-small cell	20	30.2 ± 13.1
Small cell	2	16.3 ± 9.6
Stage		
I and II	11	28.7 ± 15.9
IIIA	11	29.2 ± 11.4

* $p < 0.05$ compared with control

NK 활성도는 수술 1주 후에 10예, 1개월 후 11예, 3개월 후 9예에서 측정되었는데, 전체 환자에서 수술 후의 평균 NK 활성도는 $40.5 \pm 21.1\%$ 로 수술 전의 $29.0 \pm 14.9\%$ 에 비하여 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$) (Table 2). 수술 후 기간에 따른 평균 NK 활성도를 보면 수술 1주 후에는 $32.1 \pm 12.2\%$, 1개월 후 $37.9 \pm 22.2\%$, 3개월 후 $39.2 \pm 20.1\%$ 로서 수술 1주 후에는 수술 전에 비하여 유의한 차이가 없었으나 수술 1개월 후에는 수술 전보다 통계학적으로 유의하게 증가

하였다 ($p < 0.05$) (Table 2).

폐절제술 후 각 환자의 NK 활성도의 변화는 그림으로 나타내었다 (Fig. 1-4). 수술 후의 NK 활성도가 수술 전과 비교하여 10% 이상 변화한 경우를 의미있는 변화로 임의 규정된 후 환자 개인의 NK 활성도의 변화를 분석한 결과 NK 활성도는 수술 1주 후 10예중 7예 (70.0%)에서 증가하였고, 2예 (20.0%)에서 감소하였으며, 1개월 후에는 11예중 증가 8예 (72.7%), 감소 2예 (18.2%), 3개월 후에는 9예중 증가 6예 (66.7%), 감소 2예 (22.2%)로 수술 1주 및 1개월 후에 70% 이상의 환자에서 NK 활성도가 증가하였다. 환자 개인의 임상 경과와 NK 활성도의 상관관계를 분석한 결과 수술 전의 NK 활성도가 52.8%에서 수술 1개월 후에 34.2%로 감소한 1예는 수술 2개월 후 부신 및 췌장전이 진단되었다. 수술 직후에 NK 활성도가 수술 전보다 증가하였으나 이후의 추적기간 동안 다시 감소한 환자가 2예 있었는데, 이들 중 활성도가 수술 전 40.9%에서 수술 1주 후에 50.0%로 증가하였다가 1개월 후 41.1%, 3개월 후 31.8%로 감소한 1예는 수술 1개월 후 골전이 진단

Table 2. Change of NK Activity of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Lung Cancer after Curative Surgery

	No. of Cases	NK Activity
Before Surgery	22	29.0 ± 14.9
After Surgery	22	$40.7 \pm 20.7^*$
1 Week	10	31.1 ± 9.6
1 Month	11	$46.9 \pm 21.1^*$
3 Months	9	39.2 ± 20.1

* $p < 0.05$ compared with before surgery

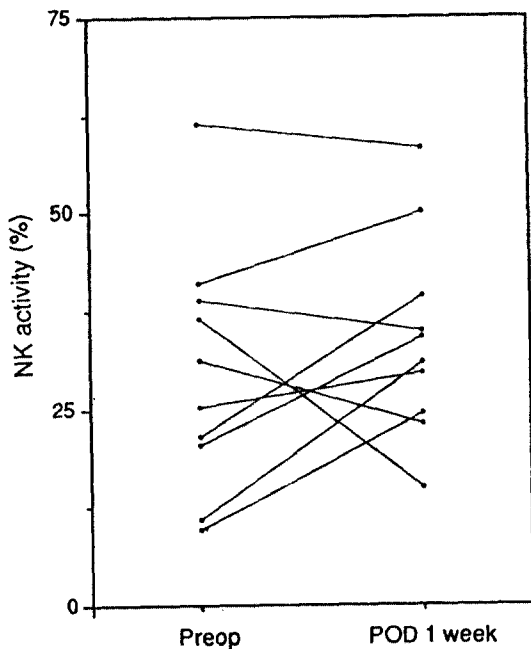


Fig. 1. Changes in NK activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with lung cancer 1 week after operation.

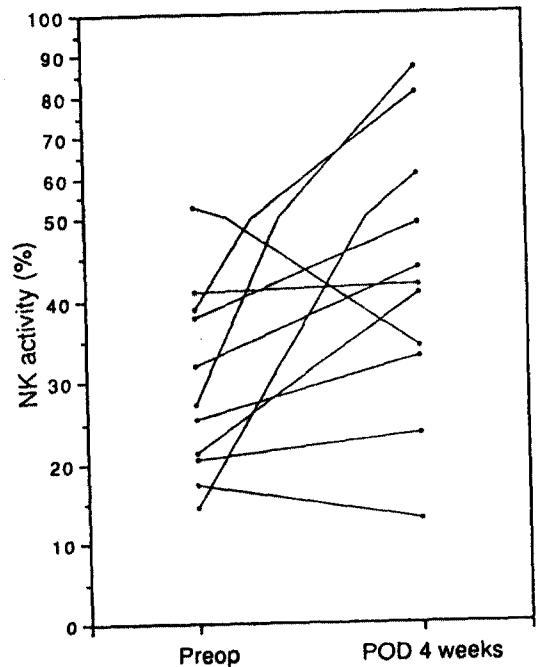


Fig. 2. Changes in NK activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with lung cancer 4 weeks after operation.

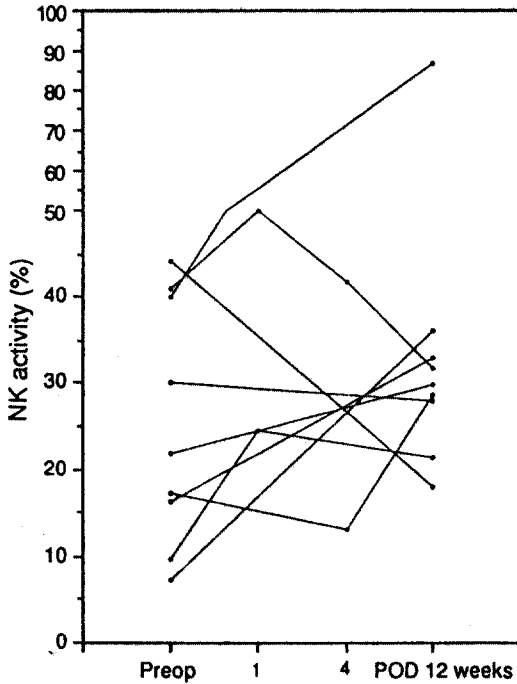


Fig. 3. Changes in NK activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with lung cancer 12 weeks after operation.

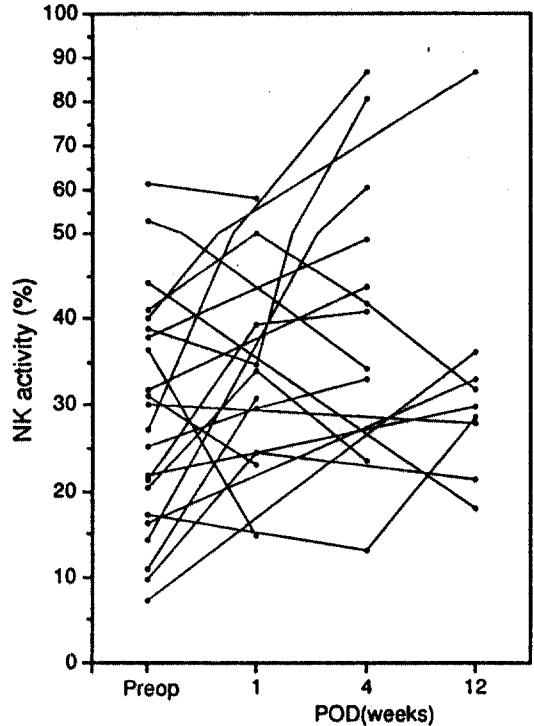


Fig. 4. Changes in NK activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with lung cancer after operation.

되었다.

고 안

종양에 대한 면역감시에 관여한다고 알려져 있는 NK 세포는 항원에 의한 자극없이 각종 종양에 대하여 즉각적이고도 강력한 세포독성을 보이는데¹⁻⁹⁾, T 세포가 결핍된 환자에서도 존재하고 종양 발생빈도가 낮은 동물을 포함한 모든 종류의 동물에서도 강한 활성도를 보인다는 특징이 있다. 암 환자의 경우 건강인에 비하여 말초혈액 단핵구의 NK 활성도가 낮은 것으로 알려져 있는데⁹⁻¹⁷⁾, NK 활성도와 암의 발생과의 정확한 상관관계는 아직 규명되지 않았다. Holmes 등¹¹⁾은 암 환자의 혈청이 다른 NK 세포의 활성도를 억제시키며 억제 정도가 NK 활성도의 감소정도와 상관관계가 있는 것으로 보아 암환자에서 NK 활성도의 감소의 원인은 혈청내의 억제인자 때문이라고 주장하였으며, 그의 NK 활성도의 감소기전으로는 종양내 NK 세포의 sequestration, 억제세포¹⁸⁻²⁰⁾, 또는 prostaglandin 등의 억제인자²¹⁻²⁶⁾의

작용, NK 세포 활성화인자 생성의 감소²⁷⁾등이 제시되고 있다.

폐암환자에서도 말초혈액 및 폐암조직 단핵구의 NK 활성도가 건강대조군에 비하여 낮고 병기가 진행됨에 따라 감소의 정도가 커짐이 보고되었다¹²⁻¹⁷⁾. 말초혈액에서 NK 활성도의 지속적인 추구관찰은 폐암의 재발진단 및 예후추정에 유용한 지표로 이용될 수 있다는 가능성이 보고된 바 있으며, Pitchenik 등¹⁴⁾은 폐암환자의 기관지폐포세척액 단핵구의 NK 활성도 및 interleukin-2의 농도가 건강대조군에 비해 높았음을 보고하면서 기관지폐포세척액 단핵구의 NK 활성도의 측정이 폐암의 진단 및 예후추측에 도움을 줄 수 있다고 하였다. 또한 NK 활성도와 직접적인 상관은 없지만 Uchida 등²⁸⁾은 폐암환자에서 말초혈액 림프구의 자가종양세포에 대한 살해능과 임상경과와 상관관계를 분석한 결과 살해능이 있었던 환자의 5년 생존율이 살해능이 없었던 환자에 비하여 높았음을 보고하면서 이것이 수술 후 예후추측의 지표가 될 수 있다고 주장하였다.

본 연구 결과 폐암 환자에서 근치적 절제술 전에 말초혈액 단핵구의 평균 NK 활성도는 $29.0 \pm 14.9\%$ 로 건강대조군의 $37.8 \pm 25.5\%$ 보다 유의하게 낮았으나, 수술 후에는 $40.7 \pm 20.7\%$ 로 증가하여 건강대조군과 차이가 없게 되었다. 수술 직후에는 NK 활성도가 수술 전에 비해 감소된다고 하는데²⁹⁾, 본 연구결과에서도 수술 1주 후의 평균 NK 활성도는 수술 전과 차이가 없었다. 그러나 수술 1개월 후에는 $46.9 \pm 21.1\%$ 로 유의하게 증가하였고, 3개월 후에도 $39.2 \pm 20.1\%$ 로 유지되었다. 수술 직후에 NK 활성도가 감소하는 기전에 대하여 Pollock 등²⁹⁾은 NK 세포의 재분포나 NK 억제세포 때문이 아니라 NK 세포에 대한 직접적인 독성 때문이라고 주장하였다. 그외에 폐절제술 자체로 인한 육체적 및 정신적 스트레스, 마취제의 영향, 또는 수술 후 수일 동안의 음식물 섭취 부족, 수술 후의 통증 등으로 인하여 환자의 전신상태가 수술 전의 상태로 회복되지 못하기 때문에 수술 1주 후 측정된 NK 활성도가 증가하지 않았던 것으로 추측되며 위의 여러 가지 요소가 안정이 되는데 약 2주가 소요되는 것으로 보인다.

NK 활성도에 영향을 주는 여러 가지 요소중 흡연³⁰⁾과 영양 결핍³¹⁾은 NK 활성도를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 흡연이 NK 활성도에 미치는 영향에 대하여는 논란이 있으나, 기전으로는 흡연이 기관지에 만성염증을 유발하고, 이로 인해서 폐포대식세포가 증가하고, 대식세포는 NK 활성도를 강하게 억제하기 때문이라고 보고되고 있다^{22,30,32)}. Tollerud 등³³⁾은 흡연자의 말초혈액의 NK 세포수와 비율이 비흡연자에 비해 적었고, 이전에 흡연력이 있으나 현재에는 비흡연자인 경우에서도 NK 세포수가 적었다고 보고하며 이러한 NK 세포수의 양적인 감소가 흡연자에서의 높은 암발생 위험도와 연관이 있을 것이라고 하였다. 그러나 NK 세포의 활성도는 NK 세포수의 양적인 감소와는 달라서 Phillips 등³⁰⁾은 흡연량이 매우 많은(평균 79 pack year) 사람에서 말초혈액 단핵구의 NK 활성도가 낮았으나 이보다 흡연량이 적은 경우에는 비흡연자와 차이가 없었다고 하였다. 수술 후의 금연이 NK 활성도의 증가에 증강효과를 나타내었을 가능성을 생각할 수는 있지만, 건강대조군에서 흡연여부에 따른 NK 활성도의 차이가 폐암환자에서 폐암으로 인한 NK 활성도의 감소에 비해 작으며²²⁾, 흡연으로 인한 NK 세포의 양적 저하는 금연 후에도 수년간 지속된다고 하고³³⁾, 저자등이 폐암환자에서

흡연여부에 따른 NK 활성도에 유의한 차이가 없었기 때문에 (data not shown), 수술 후 NK 활성도의 증가가 금연 하나만의 영향이라고 보기는 어렵고, NK 억제 인자가 감소하거나 환자의 전반적인 면역상태가 호전되는 것으로 추측된다. 이를 확인하고 수술 후 NK 활성도의 증가기전을 규명하기 위하여는 단핵구의 NK 활성도와 함께 혈청에서의 NK 활성도의 억제 또는 증가인자의 변화를 측정함이 도움이 될 것으로 생각된다.

한편 수술 후에 보조적으로 항암 화학요법 또는 방사선치료를 받는 경우 이 치료로 인한 영향을 생각할 수 있다. 항암 화학요법의 경우 cisplatin을 제외한 대부분의 약제가 NK 활성도를 감소시키는 것으로 알려져 있고^{34~38)}, 방사선치료도 NK 활성도를 감소시키는데 특히 조사부위가 종격동을 포함할 때 활성도가 많이 감소한다고 한다³⁹⁾. Saijo 등³⁴⁾은 NK 및 ADCC는 항암제투여 2주 후부터 감소하기 시작해서 3~4주째 가장 낮아지는데, 안정성 병변(stabilized disease) 환자는 그 이후에 치료전의 수치로 회복되지만, 진행성 병변(progressive disease) 또는 예후가 나쁜 환자는 활성도가 회복되지 못한다고 하여, 진행된 폐암환자에서 NK 및 ADCC가 예후인자로 이용될 수 있다고 하였다. 또한 Braun 등³⁶⁾은 항암제투여 후 NK 활성도의 변화는 항암제의 종류와는 관계가 없고 치료 전의 NK 활성도와 관련이 있어서, 치료 전에 NK 활성도가 감소되었던 경우에는 항암제투여 후 활성도가 증가하지만 치료 전에 활성도가 정상이었던 경우는 치료 후 활성도가 감소하였다고 보고하였다. 저자 등은 이러한 영향을 최대한 배제하기 위하여 수술 후 항암약물치료를 받는 경우는 항암제투여 직전에, 방사선치료를 받는 경우는 치료 시작 전, 또는 치료 종료 후 최소 4주 후에 NK 활성도를 측정하였다.

본 연구는 전향적으로 계획되어 시행된 연구로서 수술 후 정기적으로 날짜를 정하여 주관적인 편견이 없이 혈액을 채취하여 NK 활성도를 측정하였는데, 소수이기는 하지만 수술 후 재발이 확인된 환자의 대부분이 재발시점, 또는 그 시점을 전후해서 말초혈액 단핵구의 NK 활성도가 재발 전에 비해서 낮아져 있었다. 수술 1주 후의 평균 NK 활성도가 수술 전의 활성도에 비하여 유의한 증가는 없었으나 환자 개인 별로 활성도의 변화를 비교해 본 결과 3예를 제외하고는 모두 활성도가 10% 이상 증가하였고, 수술 1개월 후의 활성도가 수술 전보다 감

소된 1예는 수술 2개월 후에 부신 및 췌장전이가 확인되었으며, 수술 1주에 NK 활성도가 수술 전보다 증가하였으나 1개월 및 3개월 후 다시 감소한 1예는 수술 1개월 후 골전이가 확인되었다. 본 연구의 경우 환자의 예수가 충분히 많지 않고, 수술 후 3개월 이상 추적된 예가 9예로 이들 중 재발 또는 원격장기로의 전이가 확인된 환자가 소수에 지나지 않기 때문에 NK 활성도의 정기적인 측정이 폐암환자의 예후인자 또는 재발 및 원격전이 진단에 지표로 사용될 가능성이 있다는 결론을 내리기는 어렵다. 또한 수술 후에 증가되었다가 다시 낮아진 NK 활성도가 반드시 재발 자체만의 효과라고 보기는 어렵고, 암의 재발로 인해 전신상태가 악화되고 그로 인한 이차적 결과일 가능성도 배제할 수는 없다. 그러나 실제 임상에서 NK 활성도의 정기적인 추적검사가 환자의 임상경과 및 암의 재발을 예측 또는 발견하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며, NK 활성도가 암환자의 예후인자로서 이용될 수 있는지의 가능성에 대해서는 다수의 환자를 대상으로 장기적인 추적관찰을 시행하여 볼 필요가 있다고 생각되어 현재 지속적인 추후관찰이 진행되고 있다.

요 약

목적: NK 세포는 암환자에서 종양에 대한 면역감사에서 1차 역할을 한다고 알려져 있는데, 폐암환자의 NK 활성도는 건강대조군에 비하여 감소되어 있다고 보고된 바 있다. NK 활성도는 근치적 폐절제술 후에는 수술 전보다 증가하지만 폐암이 재발되면 다시 감소하므로 NK 활성도가 폐암의 치료효과, 예후 및 재발을 예측하는데 유용한 지표가 될 수 있다는 보고가 있다. 저자들은 전향적으로 폐암환자에서 근치적 절제술 전후에 말초혈액 단핵구의 NK 활성도를 비교하여 환자의 면역상태의 변화를 추정하고, 임상경과와 상관관계 및 예후인자로서의 가능성을 파악하고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 원발성 폐암으로 진단되어 근치적 폐절제술을 시행받은 환자 22예를 대상으로 하여 수술 전후 정기적으로 말초혈액 단핵구의 NK 활성도를 측정하였다. 말초정맥혈을 채취하여 단핵구를 분리한 다음, $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 로 표지화된 K562 세포를 표적세포로 하여 4시간 동안 방치한 후 상층액을 취하여 유리된 방사능을 측정 한 후 % cytotoxicity를 계산하였다. 실험 결과는 주요

세포: 표적세포비 50:1에서 K562 세포에 대한 % cytotoxicity로 표시되었다.

결과:

- 1) 전체 대상환자의 치료 전 NK 활성도는 $29.0 \pm 14.9\%$ 로서 건강 대조군의 $38.8 \pm 25.5\%$ 에 비해 유의하게 낮았으며, 폐암의 조직형 및 병기에 따라 유의한 차이는 없었다.
- 2) 전체 환자에서 근치적 절제술 후의 NK 활성도는 $40.7 \pm 20.7\%$ 로서 수술 전의 $29.0 \pm 14.9\%$ 에 비하여 통계학적으로 유의하게 증가하였다.
- 3) 수술 후 기간에 따른 NK 활성도는 1주 $31.1 \pm 9.6\%$, 1개월 $46.9 \pm 21.1\%$, 3개월 $39.2 \pm 20.1\%$ 로서, 수술 1개월 후에 수술 전보다 통계학적으로 유의하게 증가하였다.
- 4) 수술 전의 NK 활성도가 52.8%에서 수술 1개월 후에 34.2%로 감소한 1예는 수술 2개월 후 부신 및 췌장전이 진단되었고, 수술 전 NK 활성도가 40.9%에서 수술 1주 후 50.0%로 증가하였으나 1개월 후 41.1%, 3개월 31.8%로 감소한 1예는 수술 1개월 후 골전이가 진단되었다.

결론: 폐암환자의 말초혈액 단핵구의 NK 활성도는 근치적 폐절제술 후 수술 전에 비하여 증가하므로 종양이 제거된 후 환자의 비특이 면역기능이 호전되는 것으로 생각된다. 본 연구결과 NK 활성도가 폐암환자의 예후인자 또는 재발 및 원격전이 진단에 지표로 사용될 수 있다는 결론을 내리기는 어렵지만 NK 활성도의 정기적인 추적검사가 환자의 임상경과를 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

Abstract

Changes of Natural Killer Activity in Patients with Lung Cancer after Curative Surgery

Yi Hyeong Lee, M.D., Se Kyu Kim, M.D.
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D.
and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: Natural killer (NK) cells are thought to serve as a first line of defense against tumor cells. The NK activities of peripheral blood mononuclear cells and

pulmonary lymphocytes in patients with lung cancer were known to be decreased compared to those of healthy controls. The NK activity was reported to be restored after curative surgery, and decreased again in recurrent cases. We performed this study to investigate the change of the NK activity after curative surgery and to elucidate the relationship between the NK activity and clinical course of the patients.

Methods: We studied the changes of the NK activities of peripheral blood mononuclear cells in 22 patients with lung cancer before and after curative surgery. Results are shown as % lysis of K562 cells at 50:1 effector: target (E:T) ratio.

Results:

1) The mean NK activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with lung cancer ($29.0 \pm 14.9\%$) was significantly lower than that of healthy controls ($37.8 \pm 25.5\%$), and there was no significant difference according to cell type and stage.

2) The NK activity after curative surgery ($40.7 \pm 20.7\%$) was significantly increased compared with that before surgery ($29.0 \pm 14.9\%$) ($p < 0.05$).

3) The NK activity after 1 week of surgery ($31.1 \pm 9.6\%$) was not significantly increased compared with that of before surgery, but that was increased significantly after 1 month ($46.9 \pm 21.1\%$), and was maintained high after 3 months ($39.2 \pm 20.1\%$) in patients without recurrence ($p < 0.05$).

Conclusion: From our results, we concluded that NK activity of the patients with lung cancer is restored after curative surgery.

Key Words: Lung cancer, Natural killer activity, Curative surgery

REFERENCES

- 1) Lotzova E: *Several aspects of natural killer cell-mediated cytotoxicity in normal individuals and cancer patients.* *Cell Mol Biol* 26:423, 1980
- 2) Herberman RB: *Natural killer cells; Their role in defenses against disease.* *Science* 214:24, 1981
- 3) Warner JF, Dennart G: *Effects of a cloned cell line with NK activity on bone marrow transplant, tumour development and metastasis in vivo.* *Nature* 300:31, 1982
- 4) Itoh K, Tilden AB, Kumagai K, Balch CM: *Leu-11⁺ lymphocytes with natural killer (NK) activity are precursors of recombinant interleukin 2 (rIL-2)-induced activated killer (AK) cells.* *J Immunol* 134:802, 1985
- 5) Trinchieri G, Perussia B: *Human natural killer cells; biologic and pathologic aspects.* *Lab Invest* 30:489, 1984
- 6) Ortaldo JR, Longo DL: *Human natural lymphocyte effector cells; Definition, analysis of activity, and clinical effectiveness.* *J Natl Cancer Inst* 80:999, 1988
- 7) Talmadge JE, Meyers KM, Prieur DJ, Starkey JR: *Role of NK cells in tumor growth and metastasis in beige mice.* *Nature* 284:622, 1980
- 8) Barlozzari T, Leonhardt J, Wiltrout RH, Herberman RB, Reynolds CW: *Direct evidence for the role of LGL in the inhibition of experimental tumor metastasis.* *J Immunol* 134:2783, 1985
- 9) Matsunaga H, Kuwahara Y, Kusugami K, Morise K, Shimokata K: *Natural killer, lymphokine-activated killer and interferon-gamma producing activities of peripheral blood and regional lymph node-mononuclear cells in 23 cases of colorectal cancer.* *Gastroenterol Jpn* 23:572, 1988
- 10) Chuang WL, Liu HW, Chang WU: *Natural killer cell activity with hepatocellular carcinoma relative to early development and tumor invasion.* *Cancer* 65:926, 1990
- 11) Holmes E, Sibbitt WL Jr, Bankhurst AD: *Serum factors which suppress natural cytotoxicity in cancer patients.* *Int Arc Allergy Appl Immunol* 80:39, 1986
- 12) Weissler JC, Nicod LP, Toews GB: *Pulmonary natural killer cell activity is reduced in patients with bronchogenic carcinoma.* *Am Rev Respir Dis* 135:1353, 1987
- 13) Lin CC, Kuo YC, Huang WC, FCCP, Lin CY: *Natural killer cell activity in lung cancer patients.* *Chest* 92:1022, 1987
- 14) Pitchenik EA, Guffee J, Stein-Streilein J: *Lung natural killer and interleukin-2 activity in lung cancer.* *Am Rev Respir Dis* 136:1327, 1987
- 15) Saijo N, Shimizu E, Irimajiri N, Ozaki A, Kimura K, Takizawa T, Niitani H: *Analysis of natural killer activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in healthy volunteers and in patients with primary lung cancer and metastatic pulmonary tumors.* *J Cancer Res Clin Oncol* 102:195, 1982
- 16) Kratikanont P, deShazo RD, Banks DE, FCCP, Chapman BS: *Cytotoxic cell function in bronchogenic*

- carcinoma. *Chest* 92:90, 1987
- 17) Kim SK, Cho CH, Ahn CM, Jang SH, Lee YH, Kim SK, Chang J, Lee BK, Kim SJ, Youn JK: *Natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with primary lung cancer. Yonsei Med J* 33:41, 1992
- 18) Mantovani A, Allavena P, Sessa C, Bolis G, Mangioni C: *Natural killer activity of lymphoid cells isolated from human ascitic ovarian tumors. Int J Cancer* 25:573, 1980
- 19) Cunningham-Rundles S, Filippa DA, Braun DW Jr, Antonelli P, Ashikari H: *Natural cytotoxicity of peripheral blood lymphocytes and regional lymph node cells in breast cancer in women. J Natl Cancer Inst* 67:585, 1981
- 20) Uchida A, Micksche M: *Suppressor cells for natural killer activity in carcinomatous pleural effusion. Cancer Immunol Immunother* 11:255, 1981
- 21) Brunda MJ, Herberman RB, Holden HT: *Inhibition of murine natural killer cell activity by prostaglandins. J Immunol* 124:2682, 1980
- 22) Niitsuma M, Golub SH, Edelstein R, Holmes EC: *Lymphoid cells infiltrating human pulmonary tumors; Effects of intralesional BCG injection. J Natl Cancer Inst* 76:996, 1981
- 23) Holmes EC: *Immunology of tumor infiltrating lymphocytes. Ann Surg* 201:158, 1985
- 24) Koba F, Akiyoshi T, Arinaga S, Wada T, Tsuji H: *Cell-mediated cytotoxic activity of regional lymph node cells from patients with gastric carcinoma. Jpn J Surg* 17:83, 1987
- 25) Elias J, Rossman M, Zurier R, Daniele RP: *Human alveolar macrophage inhibition of lung fibroblast growth: A prostaglandin-dependent process. Am Rev Respir Dis* 131:94, 1985
- 26) Koren HS, Anderson S, Fisher D, Copeland C, Jensen P: *Regulation of human natural killing. I. The role of monocytes, interferon and prostaglandins. J Immunol* 127:2007, 1981
- 27) Gidlund M, Orn A, Wigzell H, Senik A, Gresser I: *Enhanced NK cell activity in mice injected with interferon and interferon-inducers. Nature* 273:759, 1978
- 28) Uchida A, Kariya Y, Okamoto N, Sugie K, Fujimoto T, Yagita M: *Prediction of postoperative clinical course by autologous tumor-killing activity in lung cancer patients. J Natl Cancer Inst* 82:1697, 1990
- 29) Pollock RE, Lotzova E, Stanford SD: *Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. Arch Surg* 126:338, 1991
- 30) Phillips B, Marshall ME, Brawn S, Thomson JS: *Effect of smoking on human natural killer cell activity. Cancer* 56:2789, 1985
- 31) Villa ML, Ferrario E, Bergamasco E, Bozzetti F, Cozzalio L, Clerici E: *Reduced natural killer activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. Br J Cancer* 63:1010, 1991
- 32) Bordignon C, Villa F, Allavera P: *Inhibition of natural killer activity by human bronchoalveolar macrophages. J Immunol* 129:587, 1982
- 33) Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, Blattner WA, Hoover RN: *Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. Am Rev Respir Dis* 139:194, 1989
- 34) Saijo N, Shimizu E, Shibuya N, Irimajiri N, Takizawa T, Eguchi K, Shinkai T, Tominaga K, Shimabukuro Z, Taniguchi T, Hoshi A: *Effect of chemotherapy on natural killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in carcinoma of the lung. Br J Cancer* 46:180, 1982
- 35) Santoni A, Riccardi C, Herberman RG: *Effect of adriamycin on the activity of mouse natural killer cells. J Immunol* 124:2329, 1980
- 36) Braun DP, Harris JE: *Effect of chemotherapy on NK function in the peripheral blood of cancer patients. Cancer Immunol Immunother* 21:240, 1986
- 37) Lichtenstein AK, Pense D: *Enhancement of natural killer cytotoxicity by cisdiaminedichloroplatinum (II) in vivo and in vitro. Cancer Res* 46:639, 1986
- 38) Sodhi A, Pai K, Singh RK, Singh SM: *Activation of human NK cells and monocytes with cisplatin in vitro. Int J Immunopharmac* 12:893, 1990
- 39) McGinnes K, Florence J, Penny R: *The effect of radiotherapy on the natural killer (NK)-cell activity of cancer patients. J Clin Immunol* 7:210, 1987