

## 대장-직장암 환자에서 SBA 대장암세포에 대한 혈청항체 및 임파구 기능

가톨릭 의과대학 외과학교실

한 동 루 · 장 석 균 · 주 상 용

= Abstract =

### The Serum Antibody Reactivity and Lymphocyte Function Against SBA Colon Cancer Cells in Colorectal Cancer Patients

Dong Ruyl Han, M.D., Suk Kyun Chang, M.D. and Sang Yong Choo, M.D.

*Department of Surgery, Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

The general immune reactivity & immune status of cancer patients is related with cancer occurrence, progression of disease and prognosis.

Investigators reported that the serum antibody reactivity was related with tumor exsist and positive reactivity after curative resection meant recurrence with poor prognosis in colorectal cancer patients. Also among the cell-mediated cytotoxicity, the natural lymphocyte mediated cytotoxicity may be proper for assesment of immune status because of containing NK activity, Fc-receptor positive T cells and non T cell activity.

Immunosuppression in cancer patients is may be due to tumor cell itself but unusally related with radiation, anesthesia or cancer chemotherapy and so the assesment of immune status in cancer patients is considered to be helpful to make direction of treatment, predict of prognosis and for the immunotherapy.

Authors investigated the serum antibody reactivity against SBA colon cancer cells in normal control, colorectal and stomach cancer patients of stage III & stage IV with recurrence, and natural lymphocyte mediated cytotoxicity against SBA colon cancer cells and lymphocyte blastogenesis by mitogen to document the immune status in colorectal cancer patients which divided in four groups; Group I: normal control, Group II: unresectable stage IV or recurrent patients, Group III: resectable stage III patients, Group IV: radiation and chemotherapy after curative resection in stage III.

The obtained results were as follows;

1) The serum antibody reactivity to SBA colon cancer cell was below 2 of titer in healthy person and positive in 43.5% of colorectal, 69.6% in stomach cancer patients. The positivity of antibody was higher in stage III than recurred or stage IV of both cancer patients.

2) The lymphocyte blastogenesis by PHA was decreased in group II ( $1.903 \pm 231$ ) and group III ( $989 \pm 145$ ) than group I ( $2.576 \pm 650$ ) but not in group III. The Con A stimulated lymphocyte blastogenesis were decreased in all group II, III and IV ( $1.519 \pm 337$ ,  $1.252 \pm 229$ ,  $274 \pm 83$ ) than group I ( $2,454 \pm 991$ ).

3) The natural lymphocyte mediated cytotoxicity against SBA colon cancer cell were significantly decreased in group IV with 39.4% of nonstimulated, 81.7% of PHA stimulated and 59.6% of Con A stimulated than group I (59.8%, 95.2%, 93.8%), but similar cytotoxicity in group II and III with Group I.

prevention. In *Important Advances in Oncology*  
1987 ed. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA.  
197. JB Lippincott Company.

21) Zigelboim J, Dorey F, Parker NG, Calcaterra T.

Ward P, Fahey JL: *Immunologic evaluation of*  
*patients with advanced head and neck cancer receiv-*  
*ing weekly chemoinmunotherapy. Cancer 44:117.*  
1979

---

With above results authors insist that the serum antibody reaction to SBA cell can be helpful in assesment of recurrence or prognosis with positivity of 43.5% and advanced colorectal cancer patients have relative immunity except slight decrease of lymphobalstogenesis by mitogen but severe immunodepression in radiation or chemotherapy patients.

## 머 리 말

대장 또는 직장암은 구미에서는 발생빈도는 물론 암사망율도 매우 높은 질병으로 여러 원인적 요소가 있지만 식이요인이 크게 작용하는 것으로 알려져 있다. 최근 우리나라에서도 식생활이 개선되어 발생빈도가 점차 증가하는 추세에 있으며 사망율도 높아지고 있다<sup>8,20)</sup>.

일반적으로 암환자의 면역 상태는 암발생에도 관계가 있지만 병의 진행이나 예후에 밀접한 관계가 있으며<sup>1,3,4)</sup> 직장암 환자에서도 다른 암 환자에서와 같이 Mitogen에 의한 임파구 아세포 변형율이 진행된 환자에서는 저하되어 있으나 초기환자에서는 정상인과 차이가 없다고 알려져 있다<sup>6,9,10)</sup>.

이러한 암환자의 면역상태 저하는 일반적으로 암세포 자체에 의한 면역저하이지만 때로는 마취, 항암제 또는 방사선조사 등에 의한 이차적인 원인도 있으며 암환자 면역상태의 평가는 환자에 대한 치료방침, 예후 판정에 많은 도움이 되며 특히 면역치료 방법에는 큰 도움이 되고 있다<sup>11,14,19,21)</sup>.

저자들은 직장암 환자들에 대한 면역치료 방법을 사용하기 위하여 가톨릭 대학 의학부 외과학교실에서 수립한 SBA 대장암 세포주를 이용하여 대장-직장암 환자의 혈청내 항체반응, 임파구의 자연 세포파괴능 및 PHA, Con A에 의한 임파구 아세포 변형율을 측정하여 SBA 암세포 항체면역 상태, 진행된 또는 재발된 직장암 환자 및 방사선조사와 항암제 투여 환자의 면역상태를 알아보고자 본 실험을 시도 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대 상

SBA 암세포에 대한 혈청내 항체측정은 대장-직장암 환자 23명 (stage II-III의 환자 15명, stage IV 또는 재발환자 8명), 위암환자 23명 (stage II-III 15명, stage IV 재발환자 8명) 및 정상인 10명을 대상으로 측정하였

으며 말초혈액 임파구의 자연 세포파괴능과 아세포 변형율의 측정은 직장암 환자 30명과 정상인 10명을 대상으로 측정하였다.

### 2) 실험군

#### (1) SBA 세포에 대한 항체반응 측정 :

- (가) 정상대조군 (10명)
- (나) 대장-직장암 군 (23명)
- (다) 위암 환자군 (23명)

#### (2) 임파구 아세포 변형율 및 SBA 세포에 대한 자연 세포파괴능 측정 (각군 10명씩) :

- (가) 제 I 군 (대조군) : 정상인 군
- (나) 제 II 군 : 절제 불가능한 stage IV의 진행된 또는 재발된 대장-직장암 환자군
- (다) 제 III 군 : 절제 가능한 stage III의 진행된 대장-직장암 환자군
- (라) 제 IV 군 : stage III의 대장-직장암 환자로서 근치수술후 방사선 조사 (45 Gys~50 Gys)와 3개월 이상의 항암제 투여를 받은 환자군

### 3) SBA 대장 암세포에 대한 대장-직장암 환자 및 위암 환자의 혈청내 항체측정

(1) SBA 대장암 세포주 (표적세포) : SBA 대장암 세포주 (이하 SBA 세포)는 가톨릭대학 의학부 외과학교실에서 수립한 암세포주로서 10% fetal bovine serum (Flow Lab. Australia, 이하 FBS)이 포함된 RPMI-1640 (Flow Lab. Australia, 이하 10% RPMI) 배양액에 계대 배양되고 있으며 (Fig. 1), doubling time이 3~5일이고 CEA (carcinoembryonic antigen)를 분비하는 암세포주이다. 항체 측정시에는 25~35 계대배양시에 표적세포로 사용하였다.

(2) 혈청분리 및 Immune adherence test (IA 검사) : 환자 혈청내 SBA 세포에 대한 항체측정은 표면항원에 가장 예민하게 반응한다는 Immune adherence test (이하 IA 검사)를 이용하였다<sup>22)</sup>.

즉 1x phosphate buffered saline (Flow Lab. Eng-

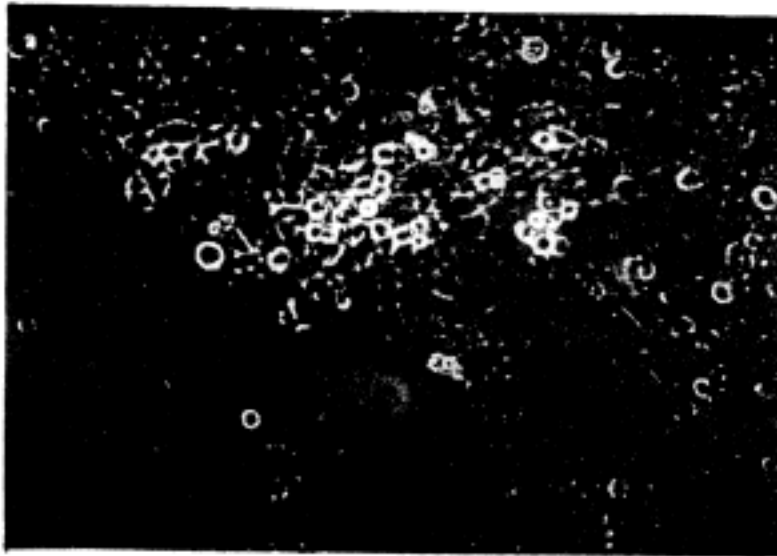


Fig. 1. Microscopic findings showing the SBA colon adenocarcinoma cells growing in vitro culture. Phase-contrast microscops. (x100).

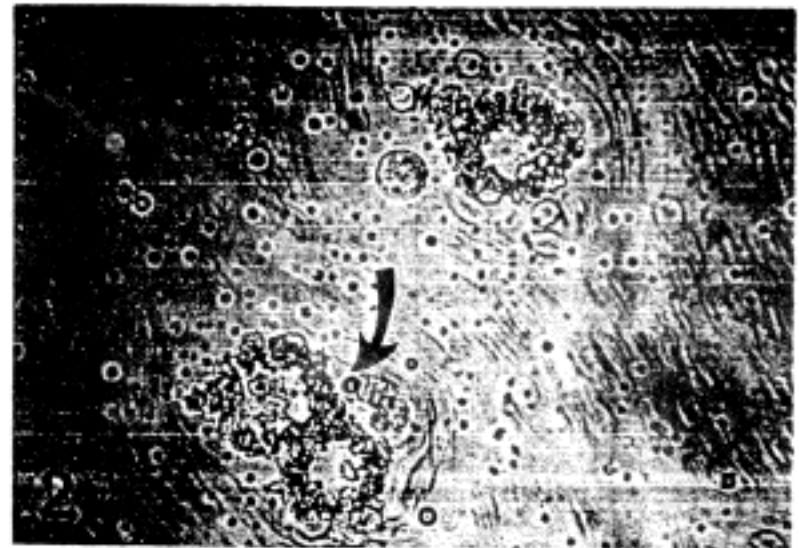


Fig. 2. Microscopic findings showing positive immune adherence test. Arrow indicated rosette formation of SBA colon cancer cells, IA test. (x400).

land, 이하 PBS)으로 배수회석 방법으로 회석한 환자 혈청 100ul와 human albumin veronal buffer (5x veronal buffer 200 ml, human albumin 8 ml, 0.03 N Ca Cl<sub>2</sub> 5 ml, 0.1 M MgCl<sub>2</sub> 5 ml, KCl 0.2 g, glucose 1.0 g in 1,000 ml of distilled water, 이하 HAVB)로 세척한 SBA 표적세포 5×10<sup>4</sup>/10 ul를 혼합하여 37°C 진탕욕조에서 90분간 보온한 다음 표적세포를 HAVB로 3회 세척한다. 다시 rabbit complement (Gibco lab., USA) 25 ul/well을 주입하고 다시 10분간 진탕, 20분간 보온한다. 진탕보온이 끝난 후 시험관을 10분간 세워 두었다가 슬라이드에 도말하여 현미경으로 결과를 관독한다.

IA 검사의 판정은 표적세포에 적혈구가 부착하여 rosette를 형성한 세포를 양성세포로 하여 (Fig. 2), +1(25% 미만의 양성세포), +2(25%~50%의 양성세포), +3(50%~75%의 양성세포) 및 +4(75%이상의 양성세포)로 그 정도를 나누고, 검사의 양성 판정은 +2의 양성정도를 나타내는 IA 50의 회석배수를 역가로 표시하였다<sup>7)</sup>.

#### 4) 말초혈액임파구 분리, SBA 세포에 대한 자연 세포파괴능 및 PHA, Con A에 의한 아세포 변형율

(1) 말초혈액 임파구 분리 : 임파구는 환자의 말초혈액 30 ml~50 ml를 ficoll-hypaque (Sigma diagnostic, USA)를 이용한 일단계 원심분리방법으로 분리하여 실험에 사용하였다.

분리된 임파구수는 0.5~1.0 × 10<sup>6</sup>/ml였으며 생존율은 95% 이상이였다.

(2) PHA, Con A에 의한 임파구 아세포변형율 (lymphoblastogenesis) : 분리된 임파구는 각 well당 1.0×10<sup>6</sup>씩 96 well 배양판에 주입하고 PHA (Difco laboratories, USA) 또는 Con A (Flow Lab. USA) 20 ug/well을 혼합하여 5% CO<sub>2</sub>, 37°C 배양기에서 24시간~72시간동안 배양하였다.

배양이 끝나기 16시간 전에 1 uCi/well의 <sup>3</sup>H-thymidine (1 mCi/mM, New England Nuclear, Boston, MA, USA)을 주입하였다. 배양이 끝난후 임파구는 glass fiber filter (Flow Lab. U.K.)에 흡입 수거하여 scintillation cocktail 용액 5 ml에 녹여 베타선 측정기(Beckman LS 5801 scintillation counter)로 5분간 측정하였다. 임파구에 대한 PHA, Con A의 자극시간은 정상 임파구에 대한 자극시간 반응곡선을 측정하여 최대방사능치를 얻을 수 있는 자극시간을 배양시간으로 결정하였다. 임파구 아세포변형율은 비자극 임파구 배양의 방사능치에 대한 자극 임파구 배양의 방사능치의 비율(%)로 표시하였다.

(3) SBA 세포에 대한 임파구의 자연세포파괴능 (natural cytotoxicity) 측정 : SBA 표적세포 5×10<sup>4</sup>/well를 20 : 1(effector : target)의 비율로 24 well 배양판에 주입하고 PHA혹은 Con A 20 ug/well을 첨가하여 5% CO<sub>2</sub>, 37°C 배양기에서 72시간 동안 배양하였다.

배양이 끝나기 16시간 전에 1 uCi의 <sup>3</sup>H-thymidine

(New England Nuclear, Boston, USA)를 수집하고, 모온배양이 끝난 후 2 ml의 10% trichloroacetic acid (Sigma Co., USA 이하 TCA)를 넣어 세포를 수거하였다. 세포는 10% TCA로 세척하여 남은  $^3\text{H}$ -thymidine을 제거하고 0.5 ml의 Protosol (NEN Research Products, Boston, USA)과 4.5 ml의 scintillation cocktail 용액을 혼합하여 베타선 측정기 (Beckman LS 5801 scintillation counter)로 5분간 측정하였다.

임파구의 자연 세포과괴능은 단독배양한 SBA 세포와 임파구 (자극 또는 비자극)의 방사능치 합에 대한 혼합배양한 SBA 세포와 임파구 (자극 또는 비자극)의 방사능치의 백분율을 100%에서 뺀 %를 자연 세포과괴능으로 표시하였다.

위의 모든 검사는 각 대상자에 대하여 6회 측정치의 평균치를 계산하고 다시 10명의 평균치와 오차를 계산하였다.

## 성 적

### 1) SBA 세포에 대한 혈청 항체반응

정상인에서 SBA 세포에 대한 항체반응은 모두 역가

2 이하의 음성반응을 나타냈다. 대장-직장암 환자 23명 중 43.5%에서 역가 4~512의 양성반응을 보였는데, 이 중에서 절제 가능했던 15명의 stage II-III의 환자에서는 60%의 양성반응을 나타냈으나 절제 불가능했거나 재발했던 stage IV의 환자 8명중에서는 12.5%에서 양성반응을 나타냈다. 한편 위암 환자 23명중에서는 69.6%에서 양성반응을 보였으며 이중 절제 가능했던 stage II-III의 환자 15명에서는 73.3%에서 역가 4~512의 양성반응을 나타냈다. 반면 절제 불가능했던 stage IV의 위암 환자 8명중에서는 63%에서 양성반응을 보였으나 1~2개월후 항체측정에서는 모두 음성반응을 나타냈으며 이중 75%가 3개월 이내에 사망하였다(Fig. 3과 Table 1). 그러나 음성반응을 보였던 stage IV의 대장-직장암 환자는 12.5%에서 3개월 이내에 사망하였다.

### 2) 말초혈액 임파구의 PHA, Con A에 의한 아세포 변형율

(1) 정상인 임파구의 자극시간에 따른 아세포 변형율의 변화 : 정상인의 임파구 단독배양시에는 24시간에  $472 \pm 13 \text{ cpm}/10^6 \text{ cells}$ (이하 단위생략)의  $^3\text{H}$ -thymidine 결합(이하  $^3\text{H}$ -Tdr 결합)을 보였으며 48시

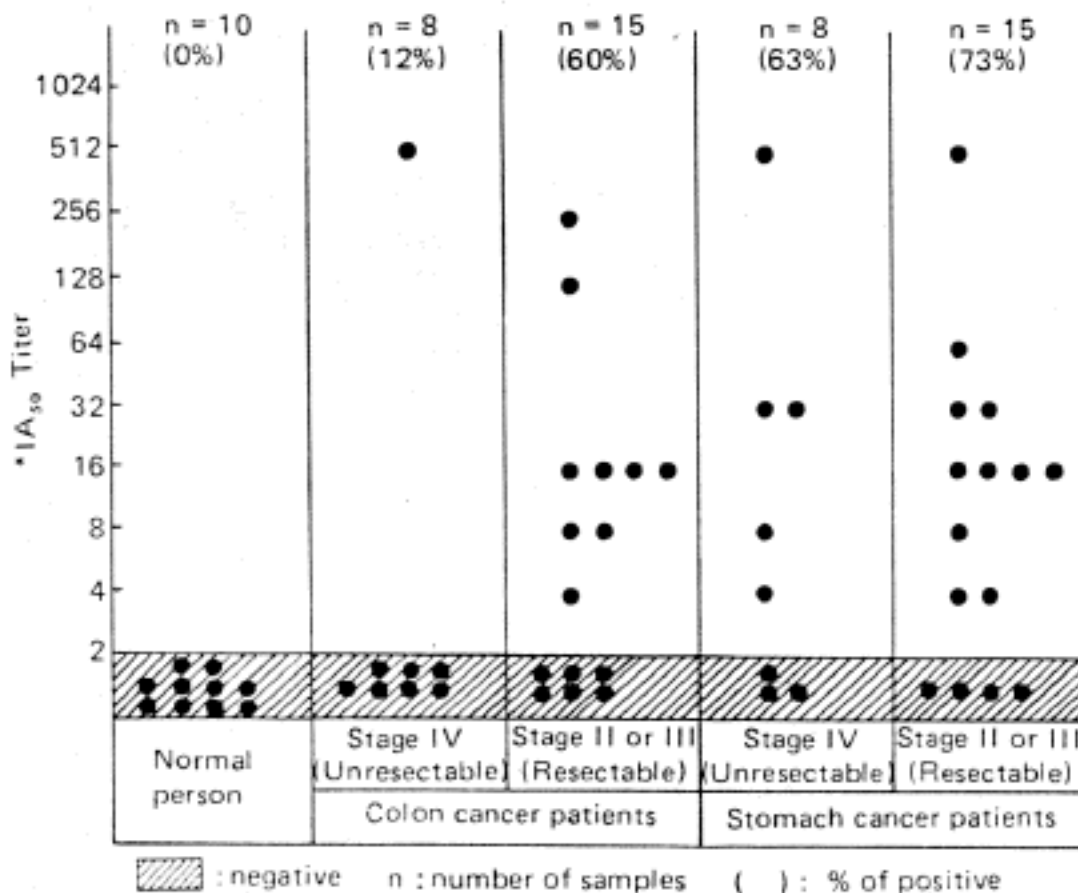


Fig. 3. The reactivity of serum antibody of colorectal and stomach cancer patients to SBA colon cancer cells.  
 \*IA50 titer : Reciprocal dilution of serum antibody required to obtained an immune adherence score of +2.

Table 1. The reactivity of serum from colorectal and stomach cancer patients against SBA colon cancer cell

Source of serum		% of positive patients	
Healthy person		0% (0/10)	
Colon Cancer	stage IV (unresectable or recur)	12.5% ( 1/ 8)	43.5% (10/12)
	stage II or III (tumor resectable)	60.0% ( 9/15)	
Stomach Cancer	stage IV (unresectable or recur)	62.5% ( 5/ 8)	69.6% (16/23)
	stage II or III (tumor resectable)	73.3% (11/15)	

( ) : number of positive/number of tested

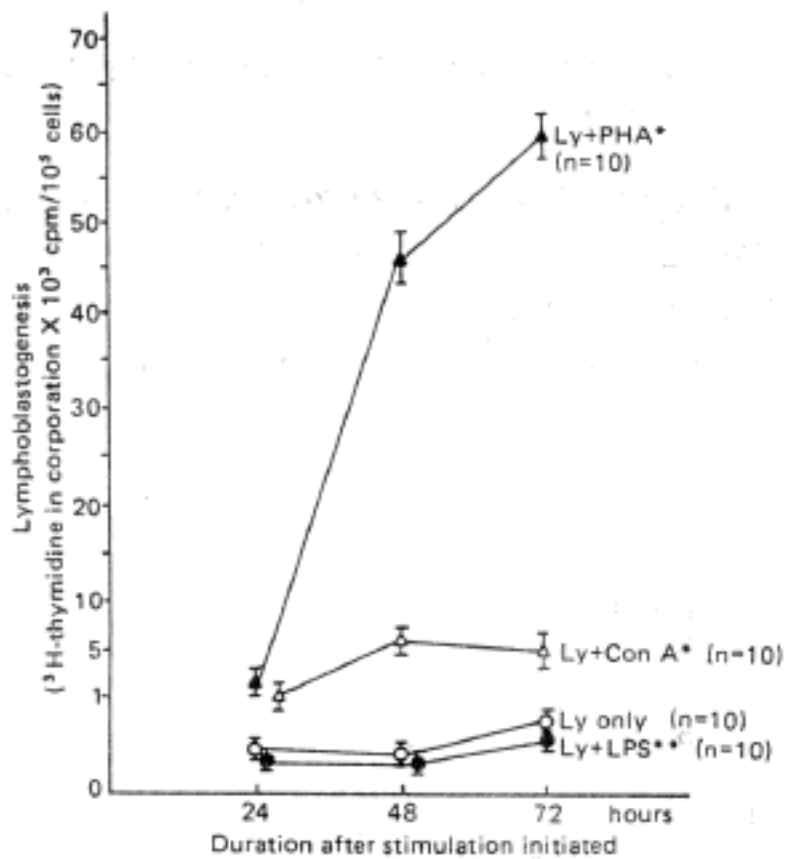


Fig. 4. Time response of mitogen stimulation of lymphocytes, from healthy donor.

\* PHA : phytohemagglutinin  
 \*\* LPS : lipopolysaccharide  
 Con A : concanavalin A ( ) : number of samples

간에는  $464 \pm 35$ , 72시간에  $771 \pm 77$ 로 증가하였다. Lipopolysaccharide (Sigma Co. USA, 이하 LPS)로 자극한 경우에는 24시간, 48시간, 72시간의  $^3\text{H-Tdr}$  결합을 보였다. 반면 PHA 자극후에는 24시간에  $2,931 \pm 285$ 를 나타냈으나 48시간, 72시간에는 현저하게 증가하여  $46,425 \pm$

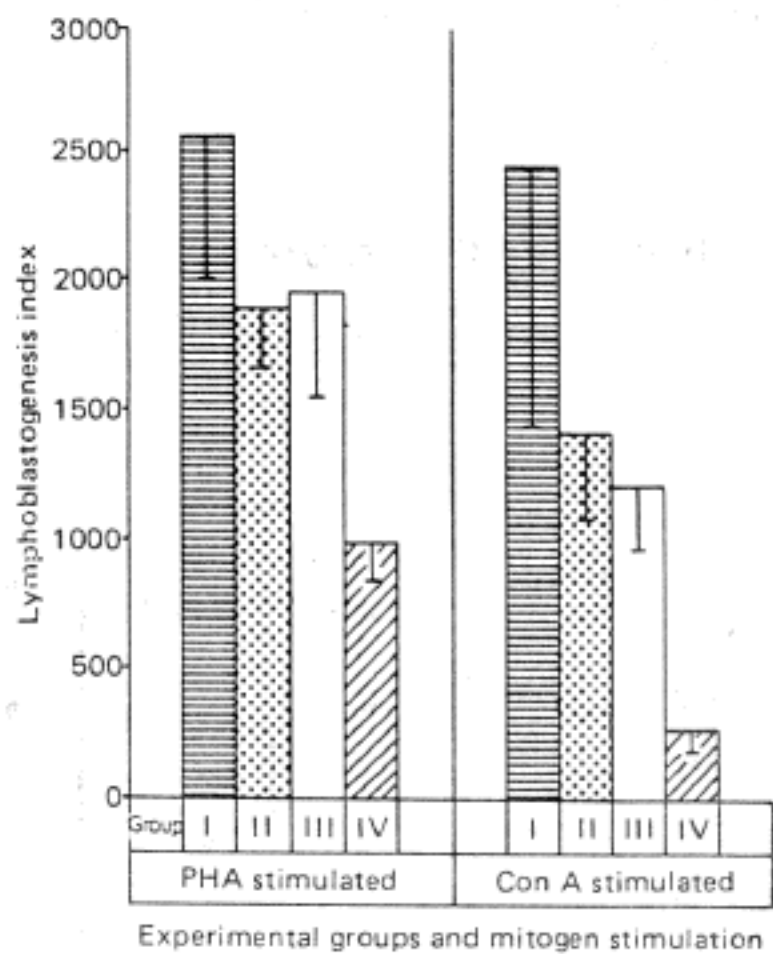


Fig. 5. Mitogen stimulated lymphoblastogenesis index in each experimental groups (mean  $\pm$  SD).

$4,200, 60,516 \pm 5,871$ 의  $^3\text{H-Tdr}$  결합을 보였다( $p < 0.001$ ). 또한 Con A 자극에도 24시간 후의  $4,454 \pm 154$ 에서 현저하게 증가하여  $6,707 \pm 1,167$ (48시간),  $5,667 \pm 1,699$ (72시간)의  $^3\text{H-Tdr}$  결합을 나타냈다( $p < 0.01$ )(Fig. 4). 위 결과에 의하여 임파구 아세포 변형율은 72시간 배양후  $^3\text{H-Tdr}$  결합을 측정하였다.



Table 2. Time responses of 3H-thymidine incorporation of SBA colon cancer cells and normal lymphocytes by mitogen stimulation in vitro (mean ± SD)

Mitogen stimulation	3H-thymidine incorporation (cpm/10 cells)		
	24 hours	48 hours	72 hours
SBA CELL ONLY (5.0 x 10 cells) (n=b0)	13,583 ± 2,110	4,251 ± 545	3,735 ± 352
PIA stimulated lymphocytes (n=10)	2,391 ± 285	46,425 ± 4,200	60,516 ± 5,871
Con A stimulated lymphocytes (n=10)	1,545 ± 154	6,707 ± 1,167	38,249 ± 8,868
Non stimulated lymphocytes (n=10)	472 ± 13	464 ± 35	771 ± 77

( ) : number of samples

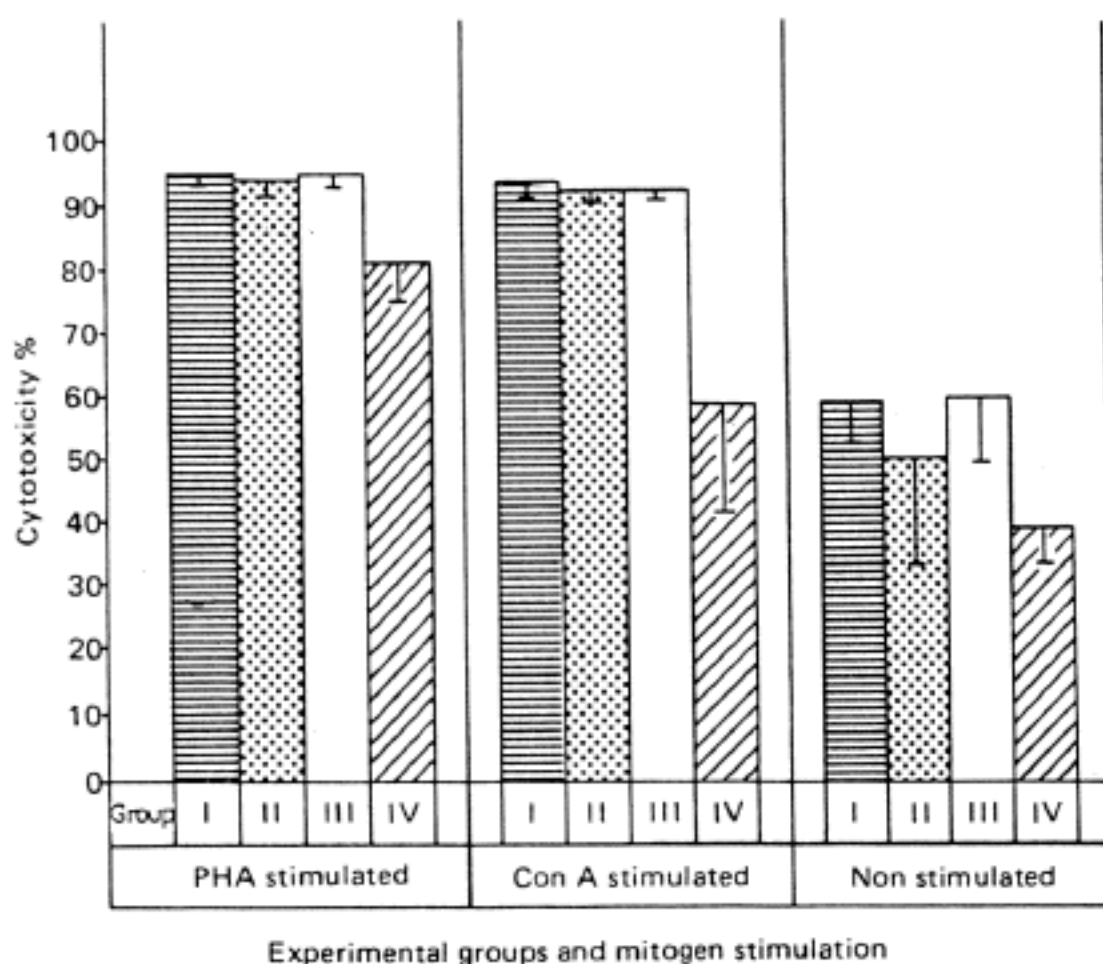


Fig. 6. The natural cytotoxicity of lymphocytes of each experimental groups against SBA colon cancer cells (mean ± SD).

(2) 직장암 환자의 임파구 아세포 변형율 : PHA 자극에 의한 임파구 아세포 변형율을 보면 정상인인 제 I 군에서는 2,576±650을 나타냈다. 제 III 군에서는 1,964±422로 감소하였으나 통계적 의의가 없었으며 제 II 군에서는 1,903±231로 대조군에 비하여 현저하게 감소하였다(p<0.05). 또한 제 IV 군에서는 다른 I, II, III군에 비하여 더욱 현저하게 감소하여 989±

145의 아세포 변형율을 나타냈다(p<0.001) (Fig. 5).

한편 Con A 자극에 의한 임파구 아세포 변형율은 대조군에서는 2,454±991이었다. 제 II 군에서는 대조군에 비하여 의의있게 감소하여(p<0.05) 1,519±337를 나타냈으며 제 III군에서도 1,252±229로 현저하게 감소하였다(p<0.05). 제 IV군에서는 제 I, II, III군에 비하여 현저하게 감소하여 274±83의 임파구 아세포

포 변형율을 나타냈다( $p < 0.001$ ) (Fig. 5).

(3) SBA 세포에 대한 직장암 환자 임파구의 자연 세포파괴능 :

(가) SBA 세포 단독배양시  $^3\text{H-Tdr}$  결합을 보면 배양 24시간에는  $13,583 \pm 2,110$ 을 보였으나 점차 감소하여 48시간에는  $4,251 \pm 455$ , 72시간에는  $3,537 \pm 352$ 을 나타냈다(Table 2).

(나) 자극되지 않은 임파구의 SBA 세포에 대한 자연 세포파괴능을 보면 제 I 군에서  $59.8 \pm 6.2\%$ 를 보였으며 제 II, III 군에서도  $51.0 \pm 17.2\%$ ,  $62.2 \pm 10.0\%$ 로 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으나 제 IV 군에서는  $39.4 \pm 5.1\%$ 로 대조군에 비하여 현저하게 감소한( $p < 0.001$ ) 자연 세포파괴능을 나타냈다(Fig. 6).

(다) PHA 자극한 임파구의 자연 세포파괴능을 보면 제 I, II 및 III 군에서  $95.2 \pm 1.2\%$ ,  $94.1 \pm 1.7\%$  및  $94.4 \pm 1.6\%$ 로 비슷한 수치를 나타냈으나 제 IV 군에서는  $81.7 \pm 6.7\%$ 로 감소한 수치를 나타냈다( $p < 0.05$ ).

한편 Con A 자극한 임파구에서도 제 I, II, III 군에서 모두 비슷한 자연 세포파괴능을 보였으나 ( $93.8 \pm 2.1\%$ ,  $92.7 \pm 2.0\%$ ,  $92.5 \pm 1.1\%$ ), 제 IV 군에서는  $59.6 \pm 6.2\%$ 로 현저하게 감소한 자연 세포파괴능을 보였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 6).

(라) PHA 또는 Con A에 자극된 임파구의 SBA 세포에 대한 세포파괴 형태를 보면 암세포에 임파구

가 직접 접촉에 의한 세포파괴 현상을 보였다(Fig. 7).

고 찰

대장-직장암은 북미지역, 북서유럽 지역에서는 발생 빈도가 높으며 암사망율도 높은 질병으로 발생원인에는 유전적 요인, 환경요인 등 여러요인이 있지만 환경요인 중 영양, 발암물질 섭취가 크게 작용하는 것으로 알려져 있다. 최근 우리나라에서도 식생활이 서구화됨에 따라 암발생 빈도가 점차 증가되고 있으며 그에 따른 사망률도 증가되고 있는 추세이다<sup>8,20</sup>.

일반적으로 암환자의 면역 상태는 암자체의 발생에도 크게 작용하며 발생한 암의 진행상태, 치료에 대한 효과 판정 및 예후를 가늠하는데 도움이 된다고 한다<sup>13,4</sup>.

암환자에서 면역반응은 체액매개성 면역(항체)과 세포매개성 면역반응으로 나눌 수 있는데 체액매개성 면역 즉 암세포에 대한 항체측정은 항체의존성 세포파괴능, 종양의 존재, 항체생산 능력등을 알아볼 수 있다고 하였다<sup>11,12,19</sup>. 직장암 환자의 혈청내에는 배양된 대장암 세포에 대한 항체반응이 80% (12/15)였으며<sup>18</sup>, 항체의존성 세포파괴능이 60% (8/12)에서 양성이었다<sup>2</sup>. 또한 수술전 대장암 세포에 대한 양성환자에서 수술후에도 계속 양성이면 수술후 예후가 나쁘다고 하였다<sup>11</sup>.

저자들의 실험에서 배양된 SBA 대장암 세포중에 대하여 정상인에서는 음성반응이었고 대장암 환자에서는 43.5%, 위암환자에서는 69.6%의 양성율을 나타내어 위장관 종양에 대한 검진 방법으로 이용할 수 있다고 생각된다. 또한 절제가능 했던 stage II-III의 대장-직장암 및 위암 환자에서 각각 60% 및 73.3%의 양성율을 보였고 절제 불가능 했던 stage IV의 대장-직장암 환자에서는 12.5%의 낮은 양성율을 나타내어 종양의 존재와 적당한 면역성이 항암작용을 하는데 개체에 도움이 될 수 있다고 생각된다. 진행된 stage IV의 위암 환자에서도 62.5%에서 양성이었지만 2~3개월후 재검사한 혈청에서는 12.5%의 양성율을 보였고 음성 환자 7명중 6명이 사망하여 예후판정에도 도움이 된다고 생각된다.

세포매개성 면역성은 항체의존성 세포파괴능, 자연 세포파괴능(NK 세포 포함)등 임파구의 세포파괴능과 임파구의 PHA, Con A같은 mitogen에 의한 임파구 아 세포 변화율 등으로 판정할 수 있는데 직장암 환자에서

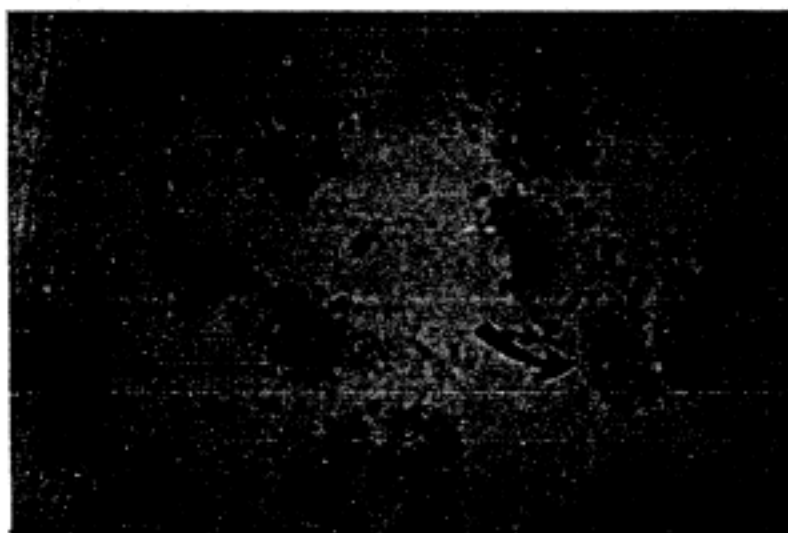


Fig. 7. Microscopic findings showing cell mediated cytotoxicity. SBA colon cancer cell (arrow) was attacked by PHA stimulated lymphocytes and destructed. Phase-contrast microscops. (x400)



PHA에 의한 아세포 변형율은 정상인에 비하여 현저하게 저하되어 있다고 하였으나 Kaplan 등(1975)은 국한된 또는 전이된 직장암에서 차이를 볼 수 없었다고 하였다<sup>12)</sup>.

암종류에 따라 면역반응은 서로 달라 진행된 두경부암에서는 아세포 변형율이나 DNCB 반응이 현저하게 감소하나 백혈병에서는 아세포 변형율이 약간 저하된다고 하였다. 저자들의 실험에서 PHA에 의한 정상인의 아세포 변형율은 72시간 배양이 가장 높은 변형율을 보여 72시간을 배양시간으로 정하였다. 진행된 절제 불가능했던 stage IV나 절제 가능했던 stage III의 직장암 환자에서 정상인의 아세포 변형율에 비하여 유의있게 감소하였으나 진행정도가 다른 제 II, III군 사이에는 차이가 없었다. 반면 근치수술후(stage III) 항암제 투여와 방사선 조사를 받은 제 IV군에서는 제 I군에 비하여 현저하게( $p < 0.001$ ) 감소하여 면역억제 상태를 나타냈다.

Con A에 의한 아세포 변형율도 정상인 제 I군에 비하여 제 II, III군에서 유의있게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), 제 IV군에서는 현저하게 감소하였으나 Con A에 의한 아세포 변화는 세포파괴성-T와 억제 T-세포가 동시에 변화하므로 이 결과로는 구별할 수 없지만 직장암 환자에서는 진행정도에 관계없이 정상인 보다 약간 감소하는 아세포 변화율을 나타냈다. 그러나 제 IV군에서는 PHA, Con A 모두 현저하게 감소한 아세포 변형율을 보였다.

임파구의 자연 세포파괴능(spontaneous lymphocyte mediated cytotoxicity)은 NK세포에 의한 것과 세포파괴성 T-세포에 의한 것으로 나눌 수 있는데 대장암 세포를 표적세포로 하여 위장관 암환자의 임파구의 NK 활성도는 정상보다 약간 낮으며 NK 세포가 작용하는데는 제일 먼저 임파구와 표적세포가 접촉되어야 하며<sup>13)</sup> 직장암 환자에서 수술전 suppressor/cytotoxic 세포와 NK 세포수가 높고 NK 활성도가 낮으면 진행정도에 관계없이 재발되어 예후가 나쁘다고 하였다<sup>14)</sup>.

일반적으로 자연 세포파괴능은 암환자에서 정상인에 비하여 감소되어 있으며 암이 진행됨에 따라 점차 감소하지만 표적세포에 따라 반응이 다르고 Fc-receptor 양성인 T-세포와 non-T 임파구가 관계할 것이라 하였다<sup>12,14)</sup>.

저자들의 실험에서 자극되지 않은 임파구의 자연 세포파괴능은 제 II군에서 대조군에 비하여 감소하였으나

통계적 의의가 없었으며 제 IV군에서는 현저하게 감소하였다. 또한 PHA나 Con A 자극에 의한 임파구의 자연 세포파괴능에서도 제 I, II, III군에서는 차이가 없었으며 제 IV군에서만 감소하여 방사선 조사나 항암제 투여에 의한 면역억제를 알 수 있었다.

Con A 자극에 의한 임파구 아세포 변형율은 제 II, III군에서 대조군보다 감소하였지만 세포파괴능은 대조군과 차이가 없는 것으로 보아 stage III, IV의 직장암 환자에서는 suppressor T 세포가 증가한다는 것을 간접적으로 알 수 있었다.

## 결 론

저자들은 stage III, IV 또는 재발된 대장-직장암 환자에서 SBA 대장암 세포주에 대한 혈청내 항체반응 및 분포, 임파구의 세포매개성 자연 세포파괴능 및 임파구 아세포 변형율의 변화를 알아 보고자 항체측정에는 정상인군, 대장-직장암군 및 위암군으로 나누어 immune adherence test로 혈청내 항체 역가를 측정하였고 임파구 자연세포파괴능과 아세포 변형율의 변화를 알아보고자 정상인군(제 I군), 진행된 또는 재발된 대장-직장암 환자군(제 II군), 절제 가능한 진행된 대장-직장암 환자군(제 III군) 및 stage III 대장-직장암 환자로 근치수술 후 방사선조사와 항암제 치료를 받은 환자군(제 IV군)으로 나누어 PHA, Con A 자극에 의한 아세포 변형율과 SBA 대장암 세포에 대한 자연세포파괴능을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) SBA 대장암 세포에 대한 혈청내 항체반응은 정상인에서는 음성이었으며 대장-직장암 환자의 43.5%, 위암 환자의 69.6%에서 양성반응을 나타냈다.

2) 대장-직장암 환자에서 절제 가능했던 stage III에서는 60%의 높은 항체 양성반응을 타냈으나 stage IV에서는 12.5%의 낮은 양성반응을 보였다.

3) PHA 자극 임파구 아세포 변형율은 제 II, III군에서 모두 대조군에 비하여 유의있게 감소하였으나 낮은 감소율을 보였으며 제 IV군에서는 대조군 및 II, III군에 이하여 현저하게 감소하였다. Con A 자극 임파구 아세포 변형율도 제 II, III군에서 대조군에 비하여 낮은 감소율이나 유의있게 감소하였으며 제 IV군에서는 현저하게 감소하여 II, III군보다도 낮은 변형율을 나타냈다.

PHA 자극 및 Con A 자극 임파구에서도 제 IV 군에서는 대조군 및 II, III 군에 비하여 현저하게 감소하였으나 제 II, III 군에서는 대조군과 유의한 차이가 없었다.

위 결과로 보아 대장-직장암 환자의 SBA 대장암 세포에 대한 혈청 항체반응은 43.5%에서 양성을 나타내어 진단, 재발 또는 예후 추정에 도움이 된다고 생각되며, 임파구 아세포변형율은 약간 감소하고 자연 세포파괴능은 정상인과 특이한 차이가 없는 것으로 보아 진행된 직장암 환자에서도 정도의 면역억제가 있다고 알 수 있었다. 또한 암의 존재와 관계없이 방사선 조사나 항암제 투여는 면역억제와 관계가 있다는 것을 알 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Eilber FR, Nizze JA, Morton DL: *Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: correlation with clinical course.* *Cancer* 35: 660, 1975
- 2) Embleton MJ, Price MR: *Inhibition of cell mediated cytotoxicity against human colon carcinoma by papain-solubilized tumor membrane extracts.* *Cancer* 28:148, 1973
- 3) Han T: *Studies of correlation of lymphocyte response to phytohemagglutinin with the clinical and immunologic status in chronic lymphocytic leukemia.* *Cancer* 2:280, 1973
- 4) Hersh EM, Gutterman GM, Mountain CW, McBride CM, Burgess MA: *Immunocompetence, immunodeficiency and prognosis in Cancer.* *Ann NY Acad Sci* 33:386, 1979
- 5) Irie FR, Irie, Morton DL: *Natural antibody in human serum to a neoantigen in human cultured cells grown in fetal bovine serum.* *JNCI* 52:1051, 1974
- 6) Kaplan MS, Mino FO, Summerfeld KB, Lundak RL: *Phytohem agglutinin-stimulated immune response.* *Arch Surg* 110:1217, 1975
- 7) Katano M, Siedell N, Irie RF: *Human Monoclonal antibody to a neuroectodermal tumor antigen (OFa-1-1).* *Ann NY Acad Sci* 417:427, 1983
- 8) 김승남, 박우배, 김영하, 주상용 : 대장-직장암 환자 512명에 대한 임상적 분석, 대한대장항문병학회지 1: 1, 1985
- 9) Lsuder I, Bone G: *Lymphocyte transformation in large bowel cancer.* *Br J Cancer* 28:78, 1973
- 10) Manousos ON, Economou J, Pathouli CH: *Disturbance of cell mediated immunity in patients with carcinoma of colon and rectum.* *Gut* 14:739, 1973
- 11) Naim RC Nind APP, Guli EPG, Davies DJ, Rolland JM, McGiven AR, Hughes ESR: *Immunologic reactivity in patients with carcinoma of colon.* *Br Med J* 18:706, 1971
- 12) Pross HF, Banines MG: *Spontaneous human lymphocytes-mediated cytotoxicity against tumor target cells. I. The effect of malignant disease.* *Int J Cancer* 18:593, 1976
- 13) Schultz RM, Woods WA, Cherigos MA: *Detection of colorectal carcinoma patients of antibody cytotoxicity to established cell strain derived from carcinoma of the human colon and rectum.* *Int J Cancer* 16:16, 1975
- 14) Takasugi M, Ramseyer A, Takasugi J: *Decline of natural nonselective cell-mediated cytotoxicity in patients tumor progression.* *Cancer Res* 37:413, 1977
- 15) Tanaka N, Hashimoto T, Matsui T, Ohida J, Ono M, Orita K: *Natural cytotoxic reactivity of peripheral blood lymphocytes from digestive tract cancer patients against a colon cell line and virus-infected Hela cells.* *Gann* 74:419, 1983
- 16) Tartter PI, Steinberg B, Barron DM, Martinelli G: *The prognostic significance of natural killer cytotoxicity in patient with colorectal cancer.* *Arch Surg* 122:1264, 1987
- 17) Timonen T, Reynolds CW, Ortaldo JR, Herberman RB: *Isolation of human and rat natural killer cells.* *J Immunol Methods* 51:269, 1982
- 18) Vilien M, Blomberg MT, Perlmann P, Wolf H, Rasmussen F: *Human spontaneous lymphocyte-mediated cytotoxicity (SLMC) against malignant and normal tissue-derived target cell lines tested in autologous and allogenic combination by the microcytotoxicity assay.* *Cancer Immunol Immunother* 14:137, 1983
- 19) Wanebo HJ: *A review of immunologic reactivity in patients with colorectal cancer.* In *Neoplasm of Colon, Rectum and Anus*, ed. Sterns, Jr, MW A wiley medical publication, 169, 1980
- 20) Weisburger JG, Wynder EL: *Etiology of colorectal cancer with emphasis on mechanism of action and*