

악성 종양환자의 혈청, 흉막삼출액 및 뇨의 Insulin-like growth factor-I, II의 발현

이봉근 · 김송명

The expression of insulin-like growth factor-I, II in pleural effusion, serum, and urine of the patients with malignant tumor

Bong Keun Lee M.D. · Song Myung Kim M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Purpose : Insulin-like growth factors are known to be involved in cell cycle and also in the proliferation of cancer cells. In the study, we investigated the concentration on IGFs of pleural effusion, serum, and urine in both malignant tumor group and non-malignant tumor group. **Materials & methods :** Among 37 patients with pleural effusion on plain chest X-ray, 28 patients who were diagnosed having either lung cancers or other malignant tumors were designed as malignant tumor group and the remaining 9 patients were used as control group. The pleural effusion, serum, and urine were sampled for both groups and quantitative analysis was done using immunoradiometric assay. **Results :** The levels of serum IGF-I in malignant tumor group and control group were 86.6 ± 68.6 (ng/ml) and 80.5 ± 117.51 respectively but those results were within normal limits, with malignant tumor group showing higher levels with no statistical difference. The levels of IGF-I from pleural effusion in the malignant tumor group were higher than the control group with no statistical difference (112.9 ± 59.96 vs 97.1 ± 45.07). The levels of IGF-II from serum and pleural effusion in the control group were higher than the malignant tumor group with no statistical difference (serum: 359.8 ± 275.23 vs 344.4 ± 138.58 , pleural effusion: 275.4 ± 202.03 vs 162.7 ± 55.86 respectively), but the level of IGF-I from the pleural effusion of lung cancer patients, adenocarcinoma (155.9 ± 53.78) showed higher than small cell carcinoma (73.4 ± 51.60) with statistical difference ($p < 0.03$). In comparison of pleural effusion between non-small cell carcinoma and small cell carcinoma, non-small cell carcinoma showed higher values of IGF-I, with statistical difference ($p < 0.04$). **Conclusions :** The values of IGF-I, II from pleural effusion, serum, and urine did not show significant differences between malignant tumor and control groups. Among lung cancer patients, the values of IGF-I, II from pleural effusion of non-small cell carcinoma were higher than those of small cell carcinoma in pleural effusion and serum respectively. IGF-I showed higher levels in pleural effusion and IGF-II shows higher levels in serum. IGF-I, II are similar in structures but differs in their expressions. Clinically, it is very important for chemotherapy and further treatment that differentiation between small cell carcinoma and non-small cell carcinoma in lung cancer patients. Especially, in lung cancer patients with pleural effusion it is important because the treatment is delayed due to the difficulty of lung tissue biopsy. So according to the results of the levels of IGF-I, II from pleural effusion in non small cell lung carcinoma were higher than small cell carcinoma, I think IGF-I, II would be a marker of the differentiation.

Key words : Malignant pleural effusion, IGF-I, II

서론

교신저자 : 이 봉 근
주소: 602-703, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 흉부외과학교실
TEL. 051-990-6466 FAX. 051-248-9408
E-mail: sabiston@nate.com

흉부외과의 질환중에서 폐암의 진행과정중에 암세포가 이차적으로 흉막으로 파급되면 심한 통증 및 호흡곤

란과 함께 흉막삼출액이 발생하게 되는데 이를 악성 흉막삼출증이라고 부르며 임상적으로 치료의 난제가 되고 있다.¹⁻³⁾ 악성 흉막삼출증의 원인으로는 전이성 암에 의한 것이 가장 일반적이나 드물게는 원발성 악성 종피종으로 인해서도 발생할 수도 있다.⁴⁾

악성 흉막삼출증에서의 흉수는 일반적으로 혈성인 것이 많으며 대부분에서 암세포를 포함하고 있다. 현재까지 여러 가지의 고식적 치료를 시행하고 있으나 그 효과는 너무나 미흡한 실정이며 이의 발병 기전에 관하여 아직까지도 정확히 모르고 있다. 그 동안 여러 학자들의 연구에서 세포내의 분열과 성장과정에 관여하는 인자로 알려진 것 중에 insulin-like growth factors(이하 IGFs)가 있으며 insulin-like growth factor-I(이하 IGF-I)의 분자량은 7.6kDa으로 70개의 amino acid peptide로 A.C.B.D.E.chain으로 구성된 prohormone 형태로 합성되며⁵⁻⁹⁾ insulin-like growth factor-II(이하 IGF-II)는 7.5kDa의 분자량으로 67개 amino acid peptide로 A.C.B.D.chain으로 구성된다. IGFs는 특이 수용체와 상호작용을 통해 성장호르몬의 성장 촉진 효과를 중재한다. 구조적으로 IGF-I 과 II는 insulin과 유사하며 내분비(endocrine) 뿐만 아니라 자가분비(autocrine) 또는 부분비(paracrine)기전으로 생물학적 작용을 하며 혈청이나, 체액에서 발견되는 IGF 결합 단백질(IGF BP)에 의해 IGF에 대한 세포들의 반응이 중재되어진다.^{5,6,8)} 세포주기(cell cycle)에 성장인자들이 필요하다는 것이 기정사실화되어 있으며 IGF들은 세포주기에 관여하며 암세포의 증식에 관여한다고 알려져 있다. Bouc 등은 1997년 결핵성 흉막삼출액에서 IGFs에 함께 결합하는 결합단백에 관한 연구에서 혈청과 흉막삼출액 내의 IGFs의 농도가 일치하고 있음을 발표한 바 있다.⁵⁾

저자는 난치병인 악성 암세포의 증식과 관련이 있는 IGFs가 흉막삼출증에는 어떠한 발현 양상인지 알아보고자 악성 종양 환자의 흉막삼출액, 혈청 및 뇨에서의 IGFs의 농도를 정량검사와 발현 유무를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

고신대학교 복음병원에서 1999년 12월부터 2000년 7

월말까지 흉막삼출증으로 입원한 환자 37명을 연구대상으로 선정하였다. 37명의 환자중에서 폐암 또는 폐암 외 다른 악성종양으로 진단된 28례의 환자를 악성종양군으로 하였으며(Table 2), 나머지 9례는 결핵성이나 양성질환 혹은 외상성의 흉막삼출증이 있는 환자로서 대조군으로 하였다(Table 3). 폐암의 조직학적 분류는 WHO분류에 따랐으며 병기는 1996년 AJCC staging을 적용하였다.

Table 2. Etiology of malignant effusion

Diagnosis	No. of case(%)
Lung cancer	18(64.1)
Adenocarcinoma	10(35.7)
Small cell carcinoma	5(17.7)
Squamous cell carcinoma	3(10.7)
Breast cancer	2(7.1)
Esophageal cancer	2(7.1)
Stomach cancer	2(7.1)
Malignant melanoma	2(7.1)
Sarcoma	1(3.5)
Thymic cancer	1(3.5)
Total	28(100)

Table 3. Etiology of control group

Diagnosis	No. of cases(%)
Hydropneumothorax	3(33.4)
Hemothorax, traumatic	2(22.2)
Tuberculous pleurisy	2(22.2)
Pulmonary sequestration	1(11.1)
Chronic renal failure	1(11.1)
Total	9(100)

2. 연구방법

단순 흉부방사선사진에서 흉막삼출증이 의심되어 입원한 환자의 혈액을 채취하여 백혈구수와 differential count를 실시하고 혈청 IGF를 검사키위해 원심분리하여 혈청만을 -70℃저온 냉장고에 냉동 보관하였다. 동시에 소변 일정액도 동시에 함께 보관하였다. 환자를 좌위나

양와위에서 늑막생검과 함께 혹은 늑막천자만으로 흉막
삼출액을 채취하여 위와 같은 동일한 과정을 거쳐 동시
에 IGFs를 정량키 위해 함께 보관하였다.

3. Insulin-like growth factor- I, II의 정량검사

IGF-I,II의 정량검사는 2개의 항원으로 면역방사 측정
법¹⁰⁾(IRMA)원리를 이용하였으며 시험관 내면에 고착된
항체와 방사성 물질로 label된 항체로 IGF-I,II와 항체들
간에 이중 복합체를 형성하도록 한 후 반응하지 못한 검
체들은 세척한 후 감마 검출기로서 1분간 측정하였다.
activeTM Non-extraction IGF-I, IRMA kit(Diagnostic
System Labo. DSL-2800,USA)와 active II Non-extraction
IRMA kit Diagnostic System Labo. DSL-2600 USA)를 각
각 사용하였다.

4. 통계처리

각 수치는 평균±표준오차로 표시하고 Mann-Whitney
U-test 또는 Wilcoxon matched pairs test와 Anova test를
이용하여 통계처리 하였다. 모든 통계학적 방법에서 P값
은 0.05이하의 경우를 유의한 수준으로 인정하였다.

결 과

1.환자의 특성

총 환자 37명에서 악성 종양군 환자는 28명으로 연령
은 34세에서 75세로 평균 58.2±10.2세였고 남자가 18례,
여자가 10례였다. 대조군 환자는 9명으로 연령은 22세에
서 79세로 평균 53.4±18.1세였고 남자가 5례, 여자가 4
례였다. 두 군 사이의 평균 나이는 통계적으로 차이가
없었다(Table 1).

Table 1. Patients profiles

Gender	Group	No. of case	Malignant group Age	No. of case	Control group Age
Male		18	58.5±10.98	5	51.4±10.29
Female		10	57.6± 9.23	4	55.0±25.94
Total		28	58.2±10.22	9	53.4±18.15

mean±SD

2. 조직학적 유형 및 진단

악성 종양군 환자의 진단은 폐암 18례, 유방암 2례, 식
도암 2례, 위암 2례, 악성 흑색종 2례, 육종 2례, 흉선암
1례였고, 폐암의 조직학적 유형은 선암이 10례, 소세포
암이 5례, 편평상피세포암이 3례였다(Table 2).

대조군 환자의 진단을 수기흉 3례, 외상성 혈흉 2례, 결
핵성 흉막염 2례, 폐격리 1례, 만성 신부전 1례였다
(Table 3).

3. 혈액학적 소견

악성 종양군과 대조군 환자의 혈청에서 백혈구와 단
백질 수치는 정상 범위였고 유의한 차이가 없었다. 흉막
삼출액에서의 두 군 사이의 백혈구 수는 악성 종양군 환
자에 비하여 대조군에서 약 7-8배의 증가된 결과를 보였
고 또한 다핵구에 비해 림프구 우세를 보였다(Table 4).

Table 4. Protein levels and cell counts in peripheral blood
and pleural fluid

	Protein (g/l)	White blood cells (cells/mm ³)	Differential count	
			polocyte(%)	lymphocyte(%)
Malignant group				
Peripheral blood	6.1±0.73	8,839.6±4,989.7		
Pleural fluid	4.3±1.67	1,083.3±872.85	19.2±24.02	77.3±23.31
Control group				
Peripheral blood	6.3±0.41	9,193.3±5,346.55		
Pleural fluid	5.6±7.07	8,050±10,956.73	49.6±43.64	48.4±41.06

mean±SD

4. IGF-I, II의 정량

악성과 양성 흉막염 환자들의 혈청, 흉막삼출액과 뇨
에서의 IGF-I의 농도를 측정하여 비교하였다. 혈청과 흉
막삼출액에서는 악성 종양군이 대조군에 비하여 높은
경향을 보였으나 의의는 없었으며 뇨에서는 대조군에
비하여 2.7배의 감소를 보였다. 뇨에서는 대조군이 더
높게 나왔다. 추출 부위에 따른 IGF- I 수치는 흉막삼출
액, 혈장, 뇨 순으로 높았다. 그러나 IGF- II의 농도는 혈
청과 흉막삼출액 및 뇨에서는 악성 종양군이 대조군과
비하여 낮은 경향을 보였다(Table 5., Fig. 1, 2).

Table 5. IGF-I and II levels in serum, pleural fluid and urine between malignant and control group

Groups	Insulin-like growth factors, ng/ml	
	IGF - I	GF - II
Malignant		
	Serum	86.6±68.60
	Pleural fluid	112.9±59.96
Control		
	Serum	80.5±117.51
	Pleural fluid	97.1±45.07
	Urine	23.0± 43.50

mean ± SD

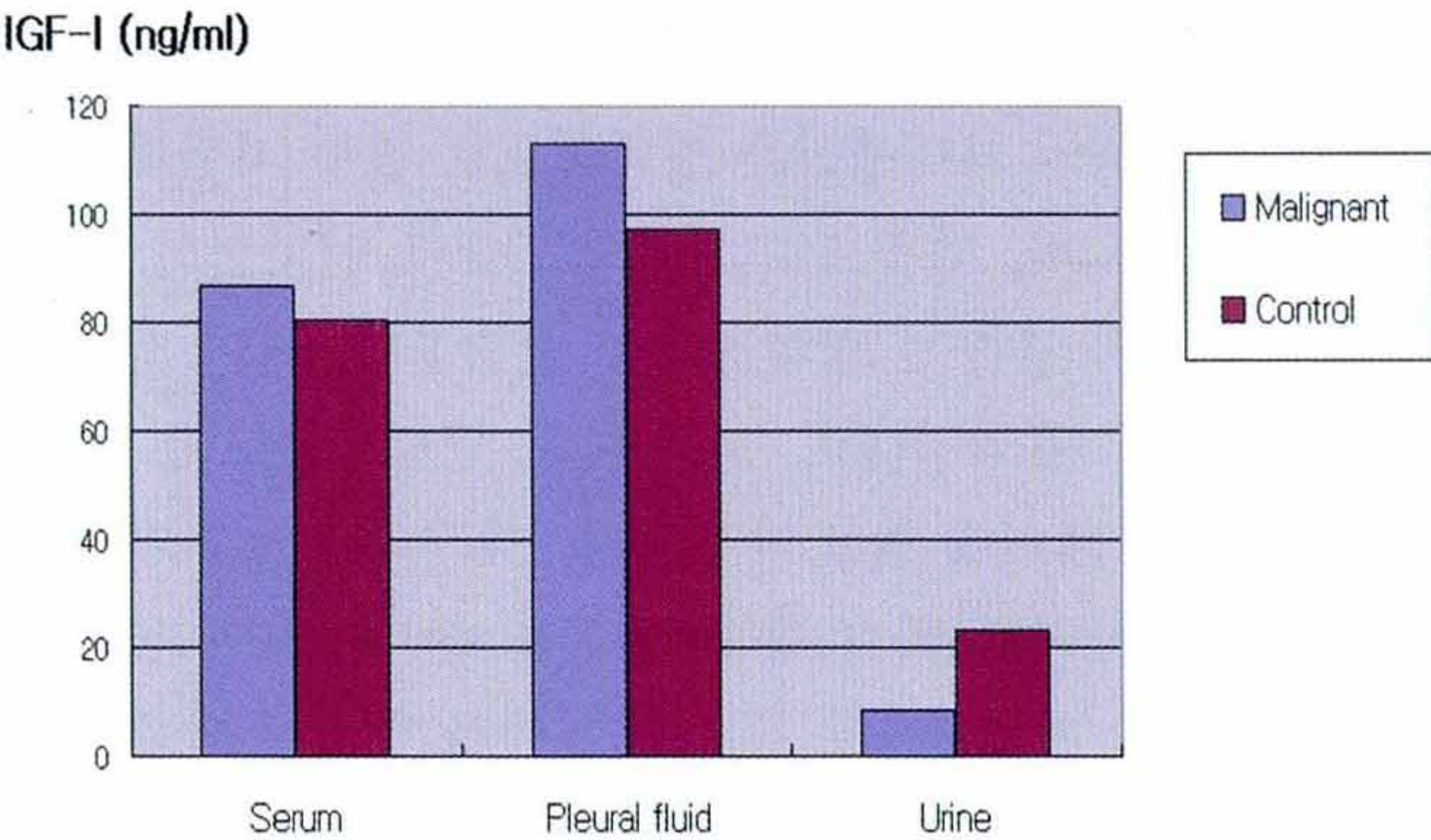


Fig. 1. Profiles of IGF- I in serum, pleural fluid, and urine in malignant and control group

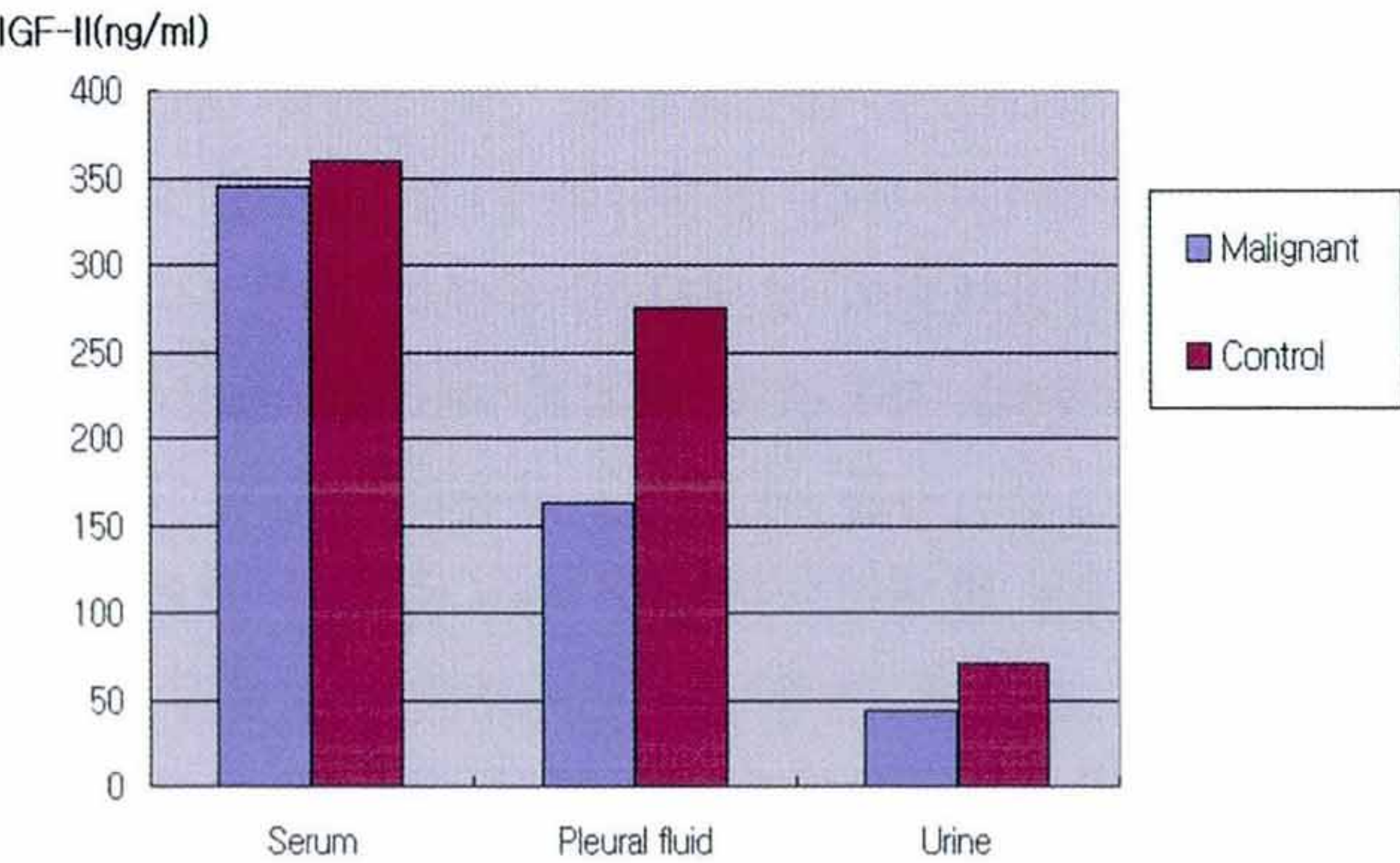


Fig. 2. Profiles of IGF- II in serum, pleural fluid, and urine in malignant and control group

폐암의 조직학적 유형에 따른 IGF - I, II의 수치에서 IGF-I은 흉막삼출액에서 선암과 소세포암 사이에 통계

적 차이를 보였고, 선암이 155.9±53.78으로 소세포암 73.4±51.60보다 더 높게 나왔다(P<0.03).

IGF- II는 흉막삼출액에서 편평상피세포암과 소세포암 사이에 차이를 보였고 편평상피세포암이 202±53.39로 소세포암 121.8±37.95보다 더 높게 나왔다 (P<0.02)(Table 6).

Table 6. IGF-I and IGF-II levels in serum, pleural fluid and urine among histology of lung cancer

Histology	No. of Cases	GF-I I (ng/ml)	IGF-II (ng/ml)
Adenocarcinoma	10		
		Serum	129.3±80.96
		Pleural fluid	155.9±53.78*
Small cell carcinoma	5		
		Serum	76.9±57.95
		Pleural fluid	73.4±51.60*
Squamous cell carcinoma	3		
		Serum	94.0±67.50
		Pleural fluid	97.0±49.86

* P<0.03: IGF - I in pleural fluid of adeno carcinoma VS small cell carcinoma

† P<0.02: IGF - II in pleural fluid of squamous cell carcinoma VS small cell carcinoma

mean ± SD

또한 비소세포암과 소세포암과의 비교에서는 두 군 사이에 IGF-I, II의 차이는 혈청과 뇨에서는 IGF-I은 소 세포암의 혈청과 뇨에서 낮은 경향을 보이거나 의의는 없었으며 IGF-II는 소세포암과 비소세포암의 혈장과 뇨에서 약간의 차이가 있으나 통계적 의의는 없었다. 그러나 흉막 삼출액의 IGF-I, II는 모두 비소세포암에 비해 소 세포암에서 의의있는 감소를 보였다(P<0.04)(Table 7).

비소세포암의 병기별 농도 수치 비교는 AJCC stage III와 stage IV 사이에서 흉막삼출액의 IGF- I 이 차이가 있었고 stage III가 stage IV보다 높았다(P<0.04).

IGF- II는 뇨에서 stage I 와 stage IV시기에 차이가 있었

고 stage I에서 더 높았다($P<0.009$) (Table 8). 소세포암의 병기별 비교에서는 모든 검체에서 IGF-I, II 모두 limited stage에서 더 높았으나 증례수가 작아 의미를 부여하기 어렵다.

Table 7. IGF-I and IGF-II levels in serum, pleural fluid and urine between non-small cell lung cancer and small cell lung cancer

	No. of Cases	IGF-I (ng/ml)	IGF-II (ng/ml)
Non-small cell carcinoma	13		
Serum		121.2±76.90	406.3±152.51
Pleural fluid		142.3±57.02*	167.3± 37.38 [†]
Urine		8.1±4.26	41.6±16.83
Small cell carcinoma	5		
Serum		76.9±57.95	288.3±130.79
Pleural fluid		73.4±51.60*	121.8±37.95 [†]
Urine		6.9±4.39	53.4±30.11

* $P<0.04$: IGF-I in pleural fluid of Nonsmall cell carcinoma VS small cell carcinoma

[†] $P<0.04$: IGF-II in pleural fluid of Nonsmall cell carcinoma VS small cell carcinoma
mean±SD

Table 8. IGF-I and IGF-II levels in serum, pleural fluid and urine among stage of lung cancer

AJCC stage	No. of Cases	IGF-I (ng/ml)	IGF-II (ng/ml)
I a+b	13		
Serum		121.2±76.90	406.3±152.51
Pleural fluid		142.3±57.02*	167.3± 37.38
Urine		8.1±4.26	41.6± 16.83 [†]
IIIa+b	5		
Serum		76.9±57.95	288.3±130.79
Pleural fluid		73.4±51.60*	121.8±37.95 [†]
Urine		6.9± 4.39	53.4± 30.11
IVa+b	5		
Serum		76.9±57.95	288.3±130.79
Pleural fluid		73.4±51.60*	121.8±37.95 [†]
Urine			

* $P<0.04$: IGF-I in pleural fluid of stage IIIV vs stage IV

[†] $P<0.009$: IGF-II in urine of stage IVS stage IV
mean±SD

고 찰

흉막의 생리학적 특징은 대기보다도 낮은 음압과 존재하지 않는 흉강이라고 말할 수 있다. 이러한 흉강은 장측, 벽측, 횡격막 및 종격측면들을 흉막으로 덮고 있으며 수많은 미세돌기로 덮여 있는 중피세포로 이루어져 있고 수많은 임파통로를 통하여 일일 평균 600-1000ml의 흉수가 분비와 흡수가 동시에 일어나고 있다.¹¹⁾

악성 흉막삼출증으로 인하여 임상적으로는 심한 호흡곤란과 조기 사망의 원인이 될 수 있으며 그 원인으로는 일차적인 질환보다 이차적인 원인 질환이 많다. 가장 흔한 4대 장기로는 폐, 유방, 난소 그리고 림프조직이며¹²⁾ 이외 췌장도 포함될 수 있으며 전이성 악성종양은 어느 것이나 원인이 될 수 있다.

악성 흉막액의 과다생산은 일차적으로 혈중 저단백증과 관련이 있으며, 다음으로는 암세포들의 임파선의 침윤으로 흉수의 흡수가 방해됨으로 발생한다. 이미 생산되어 저류한 흉막강내의 흉막액은 단백 농도의 증가(>3g/dl)와 glucose 농도의 하락이 나타나고 그 자체가 흉막을 자극하게 되어 흉수 생산을 증가시키며 동시에 혈액순환을 저해함으로 흡수를 저해하게 되는 악순환을 하게 되며 암세포의 광범위한 확산으로 인하여 난치의 상태로 된다.^{1,3)}

여러 가지 고식적 치료법으로 흉수천자법, 약물투입이 있다. 외과적 치료법으로 흉관삽입술이 보편적 치료법이며 흉관을 통하여 흉막강 폐쇄를 목적으로 tetracycline, bleomycin radioactives, cisplatin과 talc 등이 있으나 효과적이지 못한 실정이며 가장 적극적 외과치료법으로 흉막절제술이 있으나 약 10%의 사망률과 20%의 이환율로 환자 적응증을 찾기가 어려운 실정이다.¹⁾

암세포는 성장인자를 생산하고 반응하는 능력이 있으며 그 결과 자동 발생적으로 일어나는 증식이 중요한 병리 과정이다. IGFs에 관해서는 자가분비 생산유무, IGFs 수용체 표현유무, 암발생과 성장과의 연관성 그리고 치료 증제를 포함한 관련 연구들이 수행되어 왔으며 동시에 결합단백의 중요성들이 관심의 대상이 되고 있다.¹³⁾ 동시에 현재 IGFs의 흉액, 혈청과 뇨간의 표현량에 관한 연구가 미흡하며, 아직 설명이 부족한 부분이 많은 실정이다.

악성 흉막삼출증의 대증적 치료원칙은 흉액 제거로 인한 재흡수를 도와주며, 각종 약제 주입으로 흉강을 폐쇄하므로 흉액 생산을 저지하게 된다. 이때 주로 이루어지는 병리현상으로는 섬유화로 인한 흉막의 유착이나 흉막유합(pleurodesis)들이 가장 중요한 변화이다. 저자가 이미 발생되어 있는 악성 흉막삼출증에서의 흉막삼출액, 혈청과 뇨 내의 발현유무와 정량의 농도차이점과 함께 IGF-I과II사이의 농도발현 유무를 먼저 조사해본 이유는 정상군에서는 IGF-I과 II 사이의 농도가 1:2되는 것으로 되어있으나 본 연구에서 악성 종양에서는 1:4의 비율을 보이고 있어 다른 인자에 의해 더욱 발현이 증가되는 것으로 사료되어 앞으로 흉막삼출액의 치료에 응용하기 위해 IGF-I과 II의 정확한 작용기전을 규명하기 위해서이다. 따라서 저자는 이러한 난치의 악성 삼출증을 이해하기 위해 최근 암세포의 성장 인자에 대한 관심이 높아져 있는 시점에서 IGFs의 흉막 표현율을 조사해 보았다.

IGF는 조직재생과 섬유화의 과정에 강력하게 관여하는 것으로 밝혀져 있으며⁵⁾ 또한 IGF-I은 조혈작용도 동시에 있다고 하였다.^{3,14,15)} Abboud 등⁶⁾의 연구에 의하면 murine bone marrow stromal cell에서 IGF-I의 생산 분비됨을 발견하였으며, 1986년 Minuto 등¹⁶⁾은 7례의 epidermoid와 3례의 선암에서 인체 폐암주위 조직액에 비해 폐암조직액에서 현저히 높은 IGF-I 농도($615 \pm 123 \mu\text{g}$ vs. 234 ± 51)를 보고하였고 또한 비소세포 폐암이나 소세포폐암 모두가 세포 배양액에서 자가 분비하는 IGF-I을 RIA 법으로 확인하였다.¹³⁾ 저자들의 성적에서는 조직을 검사하지 못하여 수치와 단위가 다른 것으로 서로 비교하기는 어려우나 흉액내에서는 IGF-I의 농도가 높은 것은 자가분비성 생산으로 기인하는 것 같다.

1997년 Bouc 등⁵⁾은 결핵성 흉막염의 흉막삼출액 내에서 IGF-I를 검사한 결과 혈액내와 흉막삼출액 사이에 농도의 차이가 없는 것으로 IGF-II는 흉막삼출액이 혈청보다 더 낮은 농도로 나왔다고 발표하였다. 그러나 저자의 연구결과와는 두 경우 다 차이가 있는 것으로 나와 다른 결과들과 차이점들을 확실하게 보였다. 즉 이것은 IGF가 흉막삼출액 내에서의 역할이 있을 것으로 추정된다.

1921년 Evans와 Long 들¹⁷⁾이 소의 뇌하수체 전엽에서

취의 성장을 조장하는 물질을 발견함이 성장 호르몬을 처음 분리하였으며 이후 목표장기에 직접 작용한다는 개념에서 IGFs에 의한 간접적 성장 촉진 작용을 수행하는 것으로 바뀌게 되었다.¹⁴⁾ IGFs의 생산은 주로 간과 몇 가지의 다른 조직에서 생산되고 말초 혈액 내에 출현하고 부분비성(paracrine) 활동을 하며 성장 호르몬의 중간 조절제로서의 역할을 수행하고 혈액내의 결합단백에 의해 생활성도(bioactivity)의 차이를 나타내고 있다.^{6,18,19)} 혈액내에서 전체량의 약 5% 이하만이 결합단백과의 결합이 없는 유리 상태로 존재하며²⁰⁾ 기관지 상피세포와 소세포암종을 포함한 여타의 많은 암세포형에 대하여 성장에 관여하는 강력한 mitogen역할을 한다고 알려져 있다.⁸⁾

IGF-I과 II는 유사한 물질임에는 분명하나 그 역할과 역가에 있어서는 분명히 다른 것으로 보인다. 저자의 연구결과에서도 동일한 검체에서 차이가 있었으며 대조군과도 차이점을 보인 것과 같다.

IGF-I, II는 insulin과 50%정도 구조가 동일하고 특히 circulating IGF-I, II는 간 및 뇌하수체에서 생산되고 있으며 IGF-I은 성장 호르몬과 종속적으로 작용하나 IGF-II는 성장 호르몬과 독립적으로 작용한다.¹³⁾

저자의 성적에서 IGF-I과 II간의 농도차를 설명할 수 있는 근거가 되는 것 같고 또한 혈액내의 결합하는 단백질의 결합능력과 종류와도 관련이 있을 것으로 추정하나 본 연구에서는 밝히기에는 실험적으로 부족한 실정이다. 악성 흉막 삼출증에서는 IGF-I의 증가가 저명하였고, IGF-II는 오히려 염증성의 재생과정과 악성 흉막삼출증 모두에 증가가 있는 것으로 판단된다.

저자들의 결과에 의하면 뇨내의 IGFs 정량은 혈청이나 흉액 보다는 현저히 적게 나왔으며 이는 ultrafiltrated 된 IGF-I이 신장내의 tubular액 내에서 생활동으로 작용함으로 발생하는 것으로 설명하고 있다.²¹⁾

결 론

IGFs는 악성종양의 치료 및 표식인자로 이용하기 위한 연구가 계속되고 있다. 이에 본 연구는 25례의 악성 종양환자와 9례의 비악성 종양환자의 흉막삼출액, 혈청, 뇨에서 IGFs의 발현을 관찰하기 위해서 시행되었다.

1. 악성 종양환자군과 비악성 환자군의 흉막삼출액, 혈청,뇨에서 IGF-I,II의 농도는 두 군 사이에 차이를 나타내지 않았다. 폐암의 조직학적 유형에 따른 비교에서 흉막삼출액 내의 IGF-I은 선암에서 IGF-II는 편평상피세포암에서 각각 소세포암에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 그러나 혈청,뇨에서는 차이가 없었다.
2. IGF- I,II는 악성 종양군과 대조군 모두의 흉막삼출액, 혈청 및 소변에서 발현되었다.
3. 혈청, 흉막삼출액과 뇨 내의 IGF- I,II 발현은 동일하지 않았을 뿐만 아니라 분명한 차이를 보였다.
4. 악성 종양군의 IGF- I은 흉막삼출액 내에서 높은 발현을 보였고 다음으로 혈청이며 뇨에서 최저의 표현량을 보였다. 반면에 IGF- II는 악성 종양군과 대조군 모두 혈청, 흉막삼출액, 뇨의 순서였다.
5. 폐암의 조직형에 따라 IGF- I의 정량은 비소세포암종은 악성 종양군과 동일한 표현을 보이거나 소세포암종은 혈청과 흉막삼출액의 발현량이 거의 동일하였다. 그러나 IGF- II는 혈청, 흉막삼출액, 뇨의 순서였고 대조군에서 더 높았다.
6. 선암에서 IGF-I은 흉막삼출액 내에서 높은 발현량을 보였고 IGF-II는 혈청 내에서 높은 발현을 보였다. 이것은 혈청과 흉막삼출액에서 IGFs에 대한 결합단백의 비율차이로 인한 bioavailability와 bioactivity의 차이라고 보여진다. 따라서 IGF-I과 II는 구조적으로는 유사하나 발현은 다르다. 임상적으로 암종의 표식인자는 향후 항암치료의 결정에 중요한 역할을 하는데 특히 폐암에서 소세포암과 비소세포암의 구별은 매우 중요하다. 한편 폐암 환자가 흉막삼출증이 동반되었을 경우 폐암 종류 확진을 위한 세침조직검사가 용이하지 않을 수 있기 때문에 임상적으로 항암치료가 늦어지는 경우가 종종 발생한다. 따라서 폐암 환자의 흉막삼출증에서 IGFs가 유의하게 높아 있으면 소세포암이기 보다는 비소세포암이 가능성이 높다고 생각할 수 있다.

참고문헌

1. Ichinose Y, Yano T, Asoh H : Intraoperative intrapleural hypotonic Cisplatin treatment for carcinomatous pleuritis. Journal of Surgical Oncology 66:196-200, 1997
2. Ishikawa H, Satoh H, Kamma H : Elevated Sialyl Lewis X-i

- antigen levels in pleural effusions in patients with carcinomatous pleuritis. Internal Medicine 36:685-689, 1997
3. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC : Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. Chest 116(5): 1292-1296, 1999
4. Nakano T, Chahinian AP, Tonomura A : Interleukin 6, its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. British J of Cancer 77(6):907-912, 1998
5. Bouc YL, Belloe A, Philippe C : Insulin-like growth factors and their binding proteins in pleural fluid. European Journal of Endocrinology 137:467-473, 1997
6. Abboud SL, Bethel CR, Aron DC : Secretion of Insulinlike growth factor I and Insulin like growth factor-binding proteins by murine bone marrow stromal cells. J Clin Invest 88:470-475, 1991
7. Condamine L, Vztovsnik F, Friedlander G, Menna C, Garabedian M : Local action of phosphate depletion and insulin-like growth factor-I in vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D by cultured mammalian kidney cells. J Clin Invest 94: 1673-1679, 1994
8. Daughaday WH, Rotawein P : Insulin like growth factor I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. Endocrin Rev 10:69-91, 1989
9. Lee PDK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Benitz WE : Presence of insulin growth factor receptors and lack of insulin receptors on fetal bovine aortic smooth muscle cells. In Vitro Cell Dev 24:921-926, 1988
10. Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD : Measurement of serum ferritin by a two site immunoradiometric assay. Analyt Biochem 61:209-224, 1974
11. Lawrence GH : Problems of the pleural space MPCs Vol. 28 Philadelphia W.B. Saunders co. 1983, 560-572
12. Leff A, Hopewell PC, Costello J : Pleural diffusion from malignancy Ann Intern Med 88:532-539, 1978
13. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyrbjerg A, Friedb KE : The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. Endoc. Rev 21(3): 215-244, 2000
14. Ron GR, Darrell MW, Phillip DL, Raymond LH : Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. J Pediatr 109:428-433, 1986
15. Salomaa ER, Viander M, Saaresranta T, Terho E : Complement components and their activation products in pleural fluid. Chest 114(3):723-730, 1998
16. Minoto F, Del Monte P, Barreca A : Insulin -like growth factor-I content in primary human lung tumors. Cancer Res 46:985-988, 1986
17. Evans HM, Long JA : The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth maturity and oestrus cycles of the rat. Anat Rec 21:62-63, 1921
18. Baxter RC, Martin JL, Beniac VA : High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex. J Biol

악성 종양환자의 혈청, 흉막삼출액 및 뇨의 Insulin-like growth factor-I, II의 발현

Chem 264:11843-11848, 1989

19. Rechler M : Insulin-like growth factor binding proteins. Vit Horm 47:1-114, 1993
20. Zapf J, Hauri C, Waldvogel M, Froesch ER : Acute metabolic effects and half-lives of intravenously administered insulin-like growth factors I and II in normal and hypophysectomized rats. J Clin Invest 77:1768-1775, 1986
21. Wang S, Lapage J, Hirschberg R : Glomerular ultrafiltration and apical tubular action of IGF-I, TGF- β and HGF in nephrotic syndrome. Kidney int 56(4):1247-1251, 1999