

## 폐암 환자의 혈청 Angiotensin Converting Enzyme 활성도의 변화\*

서울대학교 의과대학 내과학교실

정기호\*\* · 최형석 · 유철규 · 이계영 · 김영환  
한성구 · 심영수 · 김건열 · 한용철

= Abstract =

### The Changes of Serum Angiotensin Converting Enzyme Activity in Lung Cancer Patients

Ki Ho Jeong, M.D., Hyung Seok Choi, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Kye Young Lee, M.D.  
Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young Soo Shim, M.D.  
Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Angiotensin converting enzyme is a glycoprotein peptidyl dipeptide hydrolase which cleaves the c-terminal dipeptides of several oligopeptides. It is a membrane-bound protein mainly synthesized by the endothelial cells. Since the lung has the largest capillary bed of any organ in the body, it is here that ACE acts on circulating substrates like angiotensin I and bradykinin. It is well known that ACE correlates with disease activity in sarcoidosis and also there are reports that changes in serum ACE activity are found in many acute and chronic lung diseases. So we planned this study to see if serum ACE activity can act as a prognostic factor in lung cancer.

**Methods:** Forty-one newly diagnosed lung cancer patients were included in the study group. There were 19 patients with squamous cell lung cancer, 13 with adenocarcinoma, and 9 with small cell carcinoma. Patients were excluded from the study if they had high blood pressure, heart disease, liver disease, renal disease, or other lung disease. Serum ACE activity was analyzed according to cell type, staging, mode of treatment, and clinical response to treatment.

**Results:**

- 1) There was no difference in serum ACE activity between lung cancer patients and the control group. Also no difference in serum ACE activity was found according to cancer cell type or staging.
- 2) In patients who underwent curative resection of lung cancer, serum ACE activity was decreased significantly after the operation.
- 3) In patients who were diagnosed as non-small cell lung cancer and were treated with 4 cycles of anti-cancer chemotherapy without clinical improvement, changes in serum ACE activity were not seen after the treatment.
- 4) In patients diagnosed as small cell lung cancer treated with 4 cycles of anti-cancer chemotherapy with clinical improvement, changes in serum ACE activity were also not observed.

**Conclusion:** Serum ACE activity was decreased after lung resection but had no relation to cell type,

\*본 논문은 1991년 서울대학교병원 특진 연구비의 보조로 이루어 졌음.

\*\*현재 인천 중앙 길병원에 재직중임.

staging, or clinical response to treatment in lung cancer patients. Therefore, serum ACE activity is not suitable in predicting clinical outcome of lung cancer patients.

**Key Words:** ACE, Lung cancer, Lung resection, Anti-cancer chemotherapy.

## 서 론

## 대상 및 방법

Angiotensin converting enzyme(이하 ACE로 약함)은 체내의 여러 조직 및 혈청내에 존재하는 glyco-protein peptidyl dipeptide hydrolase 로써 혈압 조절 및 체내 항상성 유지에 있어서 지대한 영향력을 나타내는 renin-angiotensin 계에서 angiotensin I을 보다 강력한 혈관 수축제인 angiotensin II로 활성화시키며, 한편으로는 혈관 이완작용을 나타내는 bradykinin을 분해시키는 효소이다<sup>1)</sup>. ACE는 Skeggs 등이 말의 혈청에서 처음으로 추출한 이래 혈관 내피세포에서 많이 생산된다는 것이 밝혀졌고 그 후 혈관 내피세포 손상의 표식자로 이용 가치가 높다는 것을 알게 되었다<sup>2,3)</sup>. 혈관 내피 세포를 제외하고 소량이나마 ACE가 존재하는 곳은 대식세포<sup>4,5)</sup>와 신장의 근위 세뇨관<sup>6)</sup> 등이 있으며 섬유아세포(fibroblast)에도 존재한다고 알려 있다.

임상적으로는 유육종증 환자에서의 혈청 ACE 활성도와 질병의 활동성 여부는 밀접한 관계가 있는 것으로 밝혀져 유육종증의 진단 또는 치료 효과 판정에 유용하게 사용되고 있으며<sup>6-8)</sup> 악성 종양중에서는 백혈병, 악성 임파종, 다발성 골수종에서 혈청 ACE 활성도의 백혈병, 악성 임파종, 다발성 골수종에서 혈청 ACE 활성도의 측정이 유용하다는 보고가 있다<sup>9)</sup>. 폐암 환자의 경우에도 폐혈관 내피 세포의 손상이 어느 정도 발생될 것으로 생각되며 따라서 혈청 ACE 활성도는 폐암에 의한 폐 손상과 연관이 있으며 혈청 ACE 활성도는 폐암 환자의 경과 관찰 및 예후 예측에 사용할 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 시행하였다.

### 1. 대 상

1989년 12월부터 1990년 9월까지 서울대학교 병원 내과에 입원하여 병리학적으로 원발성 폐암으로 진단받은 환자 41명을 대상으로 하였는데 이들 중 편평상피세포 폐암 환자 19명, 선암 환자가 13명, 소세포 폐암 환자가 9명이었다. 대조군은 환자군과 비슷한 연령군의 정상인으로 하였으며 두 군 모두에서 기존에 고혈압이나 다른 심장 질환, 간질환, 신장질환이 있거나 폐암을 제외한 기타 폐질환이 있는 사람은 제외하였다. 대조군 및 환자군의 구성은 Table 1과 같다.

### 2. 방 법

#### 1) 혈액 채취 및 보관

환자가 새벽에 잠자리에서 일어나기 전 누워있는 상태에서 아침 공복 혈액을 채취하였으며 채취한 혈액은 원심 분리하여 혈청을 얻은 후 두 개의 용기에 담아 -70°C 냉장고에 보관하였다.

#### 2) 혈청 ACE 활성도의 측정

-70°C 냉장고에 보관한지 2주 이내에 혈청 ACE 활성도를 측정하였고 보관 당시 두 개의 용기에 보관하였던 혈청은 각기 다른 날 ACE 활성도를 측정하여 두 측정치의 평균값을 얻었다. 혈청 ACE의 측정은 Sigma 사의 kit를 사용하였으며 kit에 사용된 ACE의 기질은 Furyl-acryloyl-phenylalany-glycyl-glycine(FAPGG) 이었고 혈청내의 ACE에 의하여 생긴 산물인 Furyl-acryloyl-phenylalanine(FAP)를 spectrophotometric

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Populations

Diagnostic group	Diagnosis	Subject No.	Sex (M : F)	Age (Mean ± SD)
Control		8	8 : 0	58.9 ± 6.5
Primary lung Ca	Squamous cell	19	18 : 1	59.5 ± 4.3
	Adeno Ca	13	11 : 2	58.2 ± 7.9
	Small cell	9	9 : 0	57.3 ± 11.4
	Total	41	38 : 3	58.6 ± 7.3

assay를 통하여 측정함으로써 혈청의 ACE 활성도를 측정하였다.

### 3) 혈청 ACE 활성도의 비교

먼저 대조군과 원발성 폐암 환자군의 혈청 ACE 활성도를 비교하였으며 원발성 폐암군중 세포형및 병기에 따라 비교하고 원발성 폐암 진단후 치료 목적으로 폐절제술을 받은 경우와 항암제를 투여 받은 경우에는 수술 또는 투약 전후의 혈청 ACE 활성도를 비교하였다. 폐절제술을 시행한 경우에서는 수술을 시행한 후 7일에서 10일 사이에 혈청을 채취하여 혈청 ACE 활성도를 측정하였으며 항암제를 투여 받은 경우에는 항암제를 투여하고 3주가 지난후 즉 다음번 항암 요법을 실시하기 직전에 채혈하였다. 항암 요법은 3주를 주기로 시행하였으며 비소세포 폐암의 경우에는 Cis-platinum, Etoposide, Vinblastine을 투여하였으며 소세포 폐암인 경우에는 Cis-platinum, Etoposide 또는 Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine의 병행 요법을 사용하였다.

### 4) 통계 처리

모든 측정치의 유의성은 Mann-Whitney rank sum test를 이용하여 검증하였으며 paired value에 대하여는 Wilcoxon signed rank test를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 대조군과 환자군의 비교

원발성 폐암중 편평상피세포 폐암 환자 19명의 혈청 ACE 활성도는  $36.2 \pm 14.2$  U/L 이었고 선암의 경우에는  $46.0 \pm 14.9$  U/L, 소세포 폐암의 경우  $45.7 \pm 14.1$  U/L로 각각의 경우 모두에서 대조군과 의미있는 차이를 보이지 못하였으며 원발성 폐암 모두에서의 혈청 ACE 활성도의 평균치는  $41.4 \pm 14.3$  U/L로 이 또한 대조군과 차이가 없었다(Table 2).

### 2. 병기에 따른 폐암 환자의 혈청 ACE 활성도

편평상피세포 폐암인 경우 TNM 분류상 I기와 II기에 속하였던 환자는 각각 1명씩 있었으며 이들 환자의 혈청 ACE 활성도는 각각  $55.4$  U/L,  $25.0$  U/L 이었다. 또 IIIa기에 속하였던 환자는 4명이었는데 이들의 혈청 ACE 활성도의 평균치는  $33.4 \pm 4.2$  U/L 였고 IIIb기와 IV기에 속한 환자는 각각 8명, 5명 이었고 이들의 혈청 ACE 활성도의 평균값은 각각  $31.6 \pm 8.8$  U/L,  $44.3 \pm$

$18.5$  U/L로써 각 병기간의 혈청 ACE 활성도는 통계적으로 차이가 없었다.

선암의 경우에는 I기에 속하였던 환자가 1명, II기가 2명, IIIa기와 IIIb기가 각각 3명, IV기가 4명이었는데 혈청의 ACE 활성도는 각각  $49.1$  U/L,  $44.2 \pm 8.2$  U/L,  $43.1 \pm 6.8$  U/L,  $49.7 \pm 25.8$  U/L,  $45.5 \pm 19.2$  U/L로 각 병기간의 혈청 ACE 활성도는 통계적 의의를 나타내지는 못하였다. 소세포폐암의 경우에는 limited disease가 6명, extensive disease가 3명이었는데 limited disease인 6명의 혈청 ACE 활성도는  $45.6 \pm 17.3$  U/L 이었고 extensive disease의 경우에는  $45.9 \pm 6.9$  U/L로써 두 군간에 통계적인 차이가 없었다.

### 3. 수술후 혈청 ACE 활성도의 변화

환자군중 편평상피세포암 환자 4명과 선암 환자 4명이 근치 폐절제술을 시행 받았는데 이들의 수술 전후 혈청 ACE 활성도는 편평상피세포 폐암 환자의 경우 수술전  $35.8 \pm 13.9$  U/L, 수술후  $12.5 \pm 3.0$  U/L로 의미 있는 감소를 보였고 선암 환자의 경우에도 수술전  $47.1 \pm 5.9$

Table 2. Serum ACE Activities in Each Group of Study Populations

Disease	Subject No.	Serum ACE* (U/L)
Healthy control	8	$41.4 \pm 18.7$
Primary lung Ca		
Squamous cell Ca	19	$36.2 \pm 14.2^{**}$
AdenoCa	13	$46.0 \pm 14.9^{**}$
Small cell Ca	9	$45.7 \pm 14.1^{**}$
Total	41	$41.4 \pm 14.3^{**}$

\* : Mean  $\pm$  SD

\*\* :  $p > 0.05$  compared with control group

Table 3. The Changes of Serum ACE Activities after Surgical Resection of the Lung

Disease	Subject No.	Preop sACE	Postop sACE
Squamous cell Ca	4	$35.8 \pm 13.9$	$12.5 \pm 3.0^*$
AdenoCa	4	$47.1 \pm 5.9$	$15.0 \pm 3.9^*$
Total	8	$41.4 \pm 11.5$	$13.8 \pm 3.9^*$

\* :  $p < 0.01$  compared with preop value

Table 4. Serum ACE Activities Before and after Anticancer Chemotherapy

Disease	Subject No.	Basal	Serum ACE After 2nd cycle	After 4th cycle	Clinical response
Squamous cell Ca	3	33.1 ± 6.9	35.5 ± 8.1	35.2 ± 6.4	SD
AdenoCa	3	43.7 ± 7.8	42.9 ± 6.8	42.1 ± 6.4	SD
Small cell Ca	9	45.7 ± 14.1	44.5 ± 13.4	42.1 ± 12.3	PR

U/L, 수술후 15.0±3.9 U/L로 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 3).

#### 4. 항암 요법후 혈청 ACE 활성도의 변화

원발성 폐암 진단후 항암 요법을 받은 환자는 편평상피세포 폐암 환자가 3명, 선암 환자가 3명, 소세포 폐암 환자가 9명 이었다. 편평상피세포 폐암 환자 3명은 치료전, 항암 요법 2회 실시후, 4회 실시 후의 혈청 ACE 활성도가 각각 33.1±6.9 U/L, 35.5±8.1 U/L, 35.2±6.4 U/L로 차이가 없었으며 이들 환자는 항암 요법중에도 임상적으로 큰 변화가 없는 “불변(stable disease)” 이었다. 선암 환자 3명도 임상적으로 “불변(stable disease)”이었으며 항암제 투여전의 혈청 ACE 활성도는 43.7±7.8 U/L 이었고 항암요법을 2회, 4회 실시후의 혈청 ACE 활성도는 각각 42.9±6.8 U/L, 42.1±6.4 U/L로써 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 소세포폐암 환자의 경우에는 임상적으로 항암제 치료후 “부분 관해(partial remission)” 상태로 호전이 있었음에도 불구하고 치료전, 항암 요법 2회, 4회 실시후 혈청 ACE 활성도는 각각 45.7±14.1 U/L, 44.5±13.4 U/L, 42.1±12.3 U/L로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

## 고 안

현재까지 임상적으로 혈청 ACE 활성도를 가장 유용하게 사용하고 있는 예는 유육종증 환자에서 질병의 활성도 및 치료 효과, 질환의 경과를 알아보기 위한 경우이다. 유육종증에서 혈청 ACE 활성도의 유용성이 밝혀진 이후, 유육종증과 비슷하게 육아종을 만드는 결핵에서도 많은 연구가 되어서 속립성 결핵(miliary tbc)에서 혈청 ACE 활성도가 증가되어 있다는 보고가 있으며<sup>10)</sup> 활동성 폐결핵에서는 혈청 ACE 활성도가 증가되어 있다는 보고와<sup>11)</sup> 이외는 달리 활동성 여부와는 무관하게

모든 결핵 환자에서 대조군과 비교시 혈청 ACE 활성도는 증가되어 있지 않다는 주장도 있다<sup>12)</sup>. 그 밖에 폐결핵 환자에서 항결핵제를 투여하여 임상적으로 호전을 보인 경우에도 혈청 ACE 활성도는 치료 전후 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다<sup>13)</sup>.

한편 성인성 호흡장애 증후군에서는 폐동맥 췌기압의 증가 없이 폐혈관의 투과성이 증가되어 폐부종이 발생한다고 알려져 있는데 이 경우 폐혈관 내피세포의 손상이 존재할 것으로 생각되며 따라서 혈관 내피세포의 손상에 따라 혈청 ACE 활성도의 감소가 일어난다고 알려져 있다<sup>14-16)</sup>. 그 외 폐혈관 내피세포의 손상을 초래한다고 알려져 있는 oleic acid와<sup>17)</sup> 농약의 일종인 paraquat에 노출시에도 같은 기전으로 혈청 ACE 활성도의 감소가 일어난다고 보고되고 있다<sup>18)</sup>. 또 고산소증<sup>19,20)</sup> 및 저산소증에 의한 폐손상시에도 혈청 ACE 활성도는 저하된다고 알려져 있다<sup>21-23)</sup>.

내분비질환에서는 갑상선 기능 항진증에서 혈청 ACE 활성도가 증가한다고 알려진 바 있으며<sup>24-26)</sup> Gaucher씨 병<sup>27)</sup>, 기타 폐질환증에서는 규폐증, 석면폐증에서 혈청 ACE 활성도가 증가된다고 보고한 논문이 있으며 Wegener's granulomatosis 및 기관지천식<sup>28)</sup>, 포낭성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환<sup>29)</sup>에서는 저하된 값을 보인다고 발표한 논문도 있다. 신장의 세뇨관에서도 ACE가 생성되므로 신장 질환에서도 혈청 ACE 활성도의 변화가 초래될 수 있는데 급성 신부전<sup>30)</sup>과 만성 신질환<sup>25)</sup> 모두에서 혈청 ACE 활성도의 변화가 초래되는 것이 알려져 있다. 또 요독증 환자에서 혈액 투석을 하게 되면 백혈구들이 폐혈관으로 응집되게 되고 폐혈관 내피세포의 손상을 초래하며 혈청 ACE 활성도가 그 정도를 반영한다고 알려져 있다<sup>31,32)</sup>.

이상의 경우에서 혈청 ACE 활성도를 저하시키는데 작용하는 원인은 아직까지 명확하게 밝혀진 바는 없으나 Romer 등은 비특이적인 stress에 의해서도 혈청 ACE 활성도의 저하가 일어날 수 있다고 주장하였고<sup>33)</sup> 대장

절제술, 위절제술 등의 심한 stress 라고 생각되는 수술을 받은 환자에서 수술을 시행한 지 하루만에 혈청 ACE 활성도의 저하를 관찰하였다고 보고한 경우도 있으나<sup>34)</sup> 이러한 심한 질병 상황하에서의 혈청 ACE 활성도 저하의 원인으로는 체내 수분의 부족, 저체온, 저산소증 등이 관련될 것으로 생각되고 있으며 여기에 일시적인 갑상선 기능 저하증도 작용할 것으로 생각되고 있다.

활동성인 유육종증 환자의 혈청에서 ACE 활성도가 증가되어 있는 원인은 유육종증 환자의 조직에서 볼 수 있는 육아종에서 ACE의 생산이 증가되어 일어나는 현상이라고 생각되고 있다.<sup>6,7)</sup> 이와는 조금 달리 성인성 호흡 장애 증후군이나 다른 화학적 물질에 의하여 폐혈관의 내피세포가 손상되는 경우에는 혈청 ACE 활성도가 감소된다. 그러나 위의 두 가지 질병 상태 모두에서 혈청 ACE 활성도는 폐의 손상 정도를 추측하고 질병의 경과 및 예후를 예측하는데 도움이 된다. 이와 같은 이론을 배경으로 하여 폐암 환자에서의 혈청 ACE 활성도가 폐 손상의 정도를 추측하고 향후 질병이 진행될 방향을 반영할 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

본 연구에서는 과거에 폐암으로 치료 받은 적이 없는, 새로 진단 받은 환자를 대상으로 하였으며 기존에 고혈압 및 다른 심장 질환, 간 질환, 신장 질환이 있었거나 폐암을 제외한 기타 폐질환이 있는 사람은 제외하였다. 이러한 환자들은 ACE를 생산하는 폐 이외의 다른 장기에 손상이 가해졌을 가능성이 있으므로 제외하였으며 기타 폐 질환을 가지고 있는 환자 역시 폐혈관 내피세포에 손상을 받았을 가능성이 있으므로 제외하였다. 혈청 ACE 활성도는 신생아 시기부터 15세 전후까지는 일정한 수치를 보이다가 성인이 되면 성장기때의 수치보다는 낮은 혈청 ACE 활성도를 나타내고 사춘기에는 어린이와 어른의 중간 정도의 활성도를 보인다고 알려져 있으며<sup>35)</sup> 성인에서의 혈청 ACE 활성도는 일반적으로 성별, 인종간 차이를 보이지 않는 것으로 알려져 있으나<sup>36,37)</sup> 차이가 있다고 주장한 논문도 있기는 하다<sup>38)</sup>. 본 연구에서는 대조군은 모두 남자로 하였고 연령군도 환자군과 비슷하게 하였다. 이 실험에서 보고자 하는 혈청 ACE 활성도가 renin, angiotensin, aldosterone 등과 밀접한 연관이 있을 것으로 생각되어, 환자군 및 대조군의 혈액 채취는 수면 직후 누워있는 상태에서 실시하였으며 채취한 혈액에서 혈청을 분리하여 -70°C 냉장고에 보관하였다. 지금까지의 많은 논문에서는 채취한 혈청을 -20°C

에 보관하였으나 혈청 보관 상태에 따른 혈청 ACE 활성도의 변화에 관한 논문에 따르면 ACE 억제제인 captopril로 전 처치를 한 혈청은 냉장고에 보관하지 말고 즉시 ACE 활성도를 측정하여야 하며 captopril로 전 처치를 하지 않은 혈청은 -70°C에서 적어도 8주까지 보관이 가능하다고 하였다<sup>39)</sup>. 이에 따라 본 연구에서는 채취한 혈청을 어떤 전처치도 하지 않은 상태로 -70°C 냉장고에 보관하였으며 보관후 2주 이내에 혈청 ACE 활성도를 측정하였다. 혈청은 두 개의 용기에 나누어 넣어서 냉장 보관하였는데 두 용기의 혈청은 각기 다른 날 ACE 활성도를 측정하여 두 값의 평균치를 구하였다.

본 연구에서 대조군의 혈청 ACE 활성도는  $41.4 \pm 18.7$  U/L 이었으며 폐암 환자 41명의 활성도는  $41.4 \pm 14.3$  U/L로 두 군간에 차이가 없었는데 대조군과 환자군 모두에서 혈청 ACE 활성도는 개인차가 심함을 알 수 있었다. 지금까지의 다른 논문에서는 폐암 환자의 혈청 ACE 활성도는 정상 대조군과 비교시 감소되어 있거나 차이가 없다고 보고하고 있는데 Romer는 26명의 폐암 환자를 대상으로 혈청 ACE 활성도를 측정하여  $22.8 \pm 5.5$  mmol/ml/min 이라는 값을 얻어 정상 대조군의  $24.4 \pm 6.2$  mmol/ml/min과 차이가 없다고 하였으며<sup>40)</sup> Turton 등도 8명의 폐암 환자의 혈청 ACE 활성도를 측정 한 연구 결과 정상 대조군과 차이가 없다고 하였다<sup>28)</sup>. 국내에서도 12명의 폐암 환자를 대상으로 한 연구에서 대조군과 차이를 보이지 않는다는 결과를 발표한 논문이 있었다<sup>41)</sup>. 그러나 폐암 환자 84명을 대상으로 혈청 ACE 활성도를 측정 한 논문에 따르면 대조군의 혈청 ACE 활성도는  $22.8 \pm 6.0$  U/L 인데 반하여 폐암 환자군은  $17.0 \pm 6.7$  U/L로 많이 감소되어 있었다고 하였으며<sup>42)</sup> 폐암 환자 141명을 대상으로 한 Romer에 따르면 혈청 ACE 활성도는 폐암 환자가  $22.1 \pm 6.1$  U/L, 대조군이  $24.4 \pm 6.2$  U/L로 통계적으로 유의한 차이를 보인다고 하였다<sup>43)</sup>. 그의 원발성 폐암 7명, 전이성 폐암 3명을 대상으로 한 논문에서도 폐암 환자는 혈청 ACE 활성도가 감소되어 있다고 하였다<sup>44)</sup>. 한편 저자들은 폐암의 조직형에 따라 혈청 ACE 활성도에 차이가 있는지를 본 결과 조직형간에 차이가 없는 것으로 나타났으며 이것은 지금까지 알려진 바와 차이가 없었다<sup>42,43)</sup>.

본 연구의 환자군에서 폐절제술을 받은 환자는 편평상피세포 폐암 환자와 선암 환자가 각각 4명이었는데 8명 모두에서 수술후 혈청 ACE 활성도가 크게 감소하였다.

이러한 사실은 ACE의 생산 장소인 폐혈관 내피세포가 폐절제술로 감소된다는 사실을 생각하여 볼 때 이해할 수 있는 사실이고 이를 뒷받침하는 예로 폐의 양성 종양이나 사고로 인한 폐손상으로 폐절제술을 시행한 환자에서 수술 전후 혈청 ACE 활성도를 측정하여 보았을 때 폐절제술후 혈청 ACE 활성도가 많이 감소하였다고 보고한 논문이 있다<sup>43,45</sup>). 그러나 본 연구의 경우, 대상 환자 8명의 폐절제술 전후의 혈청 ACE 활성도를 보면  $41.4 \pm 11.5$  U/L,  $13.8 \pm 3.9$  U/L로 폐절제술 시행후 절반 이하로 감소하였는데 이것은 수술로 떼어낸 폐 실질의 양을 감안하거나 이들 환자 모두에서 한 쪽 폐 전체를 떼어내지 않은 것을 감안할 때 수술후 혈청 ACE 활성도가 예상외로 많이 감소한 것을 알 수 있다. 이에 대한 설명은 아마도 수술로 인하여 폐혈관 내피 세포가 제거된 것 이외에 급성 stress에 의하여 비특이적으로 혈청 ACE 활성도가 감소된 것으로 생각하여야 할 것이다.

항암 요법을 실시한 편평상피세포 폐암 환자 5명과 선암 환자 3명의 경우에는 항암 요법을 실시한 후에도 임상적으로 “불변(stable disease)”이었으므로 항암제 투여 전후의 혈청 ACE 활성도에 큰 변화가 없다는 사실과 부합된다고 할 수 있으나 소세포폐암의 경우에는 항암 요법후 임상적으로 “부분 관해(partial remission)” 상태에 도달한 후에도 혈청 ACE의 활성도에는 변화가 없어 혈청 ACE 활성도는 폐암 환자에 있어서 질병의 경과를 잘 반영한다고 볼 수 없다. 그러나 항암제 투여후 임상적으로 호전이 있는 경우 혈청 ACE 활성도가 증가한다고 보고한 논문도 있는데 27명의 소세포 폐암 환자를 대상으로 Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide 또는 Cis-platinum 으로 항암 요법을 시행한 경우 항암제 투여후 15~30주 사이에서 혈청 ACE 활성도가 지속적으로 증가되었으며 그 이후에도 혈청 ACE 활성도는 증가되는 추세를 보였으나 대상 환자의 수가 적어서 통계적인 의의는 없었다고 하였다<sup>45</sup>).

결론적으로 폐암 환자의 혈청 ACE 활성도는 질환의 진행과 관계가 없으며 폐암 환자의 예후 예측의 지표로서 유용하지 못한 것을 알 수 있었으며 폐절제후 혈청 ACE 활성도가 예상외로 많이 감소한 값을 보인 것에 대하여는 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**연구배경 :** Angiotensin-converting enzyme(ACE)은 인체의 여러 조직 또는 혈청내에 존재하는 glycoprotein peptidyl dipeptide hydrolase 로써 여러 종류의 peptides에서 dipeptides를 떼어내는 역할을 담당한다. 이러한 ACE는 주로는 혈관 내피 세포에서 형성되며 인체에서는 폐에 가장 많은 모세혈관들이 존재하므로 ACE가 혈중에 존재하는 기질과 작용하는 곳 또한 폐의 모세 혈관내이다. 임상적으로 ACE는 유육종증의 진단 및 경과 관찰에 이용되며 기타 급성 또는 만성 폐질환에서 혈청 ACE 활성도가 감소된다는 사실이 보고되고 있다. 그러나 한 시점에서의 혈청 ACE 활성도는 폐손상의 유무 및 그 정도를 잘 반영한다고 볼 수는 없으나 시간 간격을 두고 차례대로 측정할 값은 예후와 관련이 있다고 알려져 있다. 이에 저자는 폐암환자를 대상으로 혈청내의 ACE 활성도를 측정하여 이들 환자에 있어서 향후 예후 예측의 지표로서의 가능성을 알아보려고 하였다.

**방법 :** 연구대상은 새로 진단된 폐암 환자로 하였고 대조군으로는 연구 대상군과 비슷한 연령군으로 하되 두 군 모두에서 고혈압, 심장질환, 간질환, 신장 질환 그리고 폐암 이외의 기타 폐질환이 있는 사람은 제외시켰다. 연구대상군은 편평상피세포 폐암환자 19명, 선암폐암환자 13명, 소세포 폐암환자 9명 이었다.

**결과 :**

1) 편평상피세포 폐암환자의 혈청내 ACE 활성도는  $36.2 \pm 14.2$  U/L 이었고 선암 폐암환자는  $46.0 \pm 18.7$  U/L, 소세포 폐암환자는  $45.7 \pm 14.1$  U/L, 대조군은  $41.4 \pm 18.7$  U/L로 폐암환자의 ACE 활성도는 대조군과 차이가 없었으며 폐암의 세포형에 따라서도 차이가 없었고 폐암의 병기에 따라서도 ACE 활성도는 차이가 없었다.

2) 편평상피세포 폐암환자 4명과 선암 폐암환자 4명은 폐암의 치료로써 폐절제술을 받았으며 수술 전후 ACE 활성도는 편평세포 폐암환자가 수술전  $35.8 \pm 13.9$  U/L, 수술후  $12.5 \pm 3.9$  U/L로 의미있게 감소하였으며 선암 폐암환자에서는 각각  $47.1 \pm 5.9$  U/L,  $15.0 \pm 3.9$  U/L로 수술후 의미있게 감소하였다.

3) 편평상피세포 폐암환자중 3명과 선암 폐암환자 4

명에 대하여 항암제를 투여받은 3개월에 걸쳐 측정된 ACE 활성도는 유의한 변화가 없었으며 임상적으로도 폐암의 호전은 없었다.

4) 소세포 폐암환자 9명은 3개월동안의 항암제 투여 중 임상적으로는 호전이 있었으나 혈청내 ACE 활성도는 의미있는 변화가 없었다.

**결론** : 이상에서 폐절제술후 혈청내 ACE 활성도는 감소됨을 알 수 있었으나 폐암의 세포형, 병기, 임상적 호전과 혈청내 ACE 활성도는 연관이 없어 혈청 ACE 활성도는 폐암환자의 질병 경과 판정의 지표로써 부적합함을 알 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Soffer RI: Angiotensin-converting enzyme and the regulation of vasoactive peptides. *Am Rev Biochem* 45:73, 1976
- 2) Caldwell PRB, Seegal BC, Hsu KC, Das M, Soffer RL: Angiotensin converting enzyme: Vascular endothelial localization. *Science* 191:1050, 1976
- 3) Johnson AR, Erdoz EG: Metabolism of vasoactive peptides by human endothelial cells in culture. *J Clin Invest* 59:684, 1977
- 4) Friedland J, Setton C, Silverstein E: Angiotensin enzyme induction by steroids in rabbit alveolar macrophages in culture. *Science* 197:64, 1977
- 5) Hinman LM, Stevens C, Matthay RA: Angiotensin Converting activites in human alveolar macrophages: Effects of cigarette smoking and sarcoidosis. *Science* 205:202, 1979
- 6) Lieberman J: A new confirmatory test for sarcoidosis. Serum angiotensin converting enzyme. Effect of steroids and chronic lung disease. *Am Rev Resp Dis* 109:743, 1974
- 7) Lieberman J: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 59:365, 1975
- 8) Rohatgi PK: Serum angiotensin converting enzyme in pulmonary disease. *Lung* 160:287, 1982
- 9) Romer FK, Emmertsen K: Serum angiotensin-converting enzyme in malignant lymphomas, leukemia and multiple myeloma. *Br J Cancer* 42:314, 1980
- 10) Thomas AV, Ansari A, Khurana M, Niden AH: Elevated serum angiotensin converting enzyme in miliary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 19:83, 1979
- 11) 오강렬, 최은영, 유관희, 안관용, 이양로, 박성희 : 폐결핵 환자에서 혈청 Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE) 활성도의 변동에 관한 연구. *대한내과학회지* 30(1):67, 1986
- 12) 황찬교, 안필상, 방문권, 이종건, 김상섭, 김주욱 : 치료전 폐결핵 환자의 기관지 폐포액에서의 Angiotensin converting enzyme에 관한 연구. *결핵 및 호흡기 질환* 35(3):187, 1988
- 13) 기만덕, 우준희, 심영수 : 폐결핵 환자에서 혈청 Angiotensin Converting Enzyme 활성도에 관한 연구. *결핵 및 호흡기 질환* 34(3):240, 1987
- 14) 한동철, 양동호, 김태준, 황성규, 박춘식, 공현호, 심영수, 한용철 : 성인성 호흡 장애증후군에서의 angiotensin converting enzyne. *결핵 및 호흡기 질환* 32(1):46, 1985
- 15) Bedrossian CWM, WooJ, Miller MC, Cannon DC: Decreased angiotensin converting enzyme in the adult respiratory distress syndrome. *An J Clin pathol* 70:244, 1978
- 16) Fourrier F, Chopin C, Wallaert B, Wattré P, Mangalaboyi J, Durocher A, Dubois D, Wattel F: Angiotensin-converting enzyme in human adult respiratory distress syndrome. *Chest* 83(4):593, 1983
- 17) NuKlwa T, Matsuoka R, Takagi H, Ishii Y, AraiT, kira S: Responses of serum and lung angiotensin-converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage induced by oleic acid in dogs. *Am Rev Resp Dis* 126:1080, 1982
- 18) Hollinger MA, Patwell SW, Zuckerman JE, Gorin AB, Parsons G, Glni SN: Effect of paraquat on serum angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Resp Dis* 121:795, 1980
- 19) Backle YS, Hartiala J, Toivonen H: Exposure to oxygen inhibits metabolism of vasoactive hormones in rat isolated lung. *J Physiol* 293:27, 1979
- 20) Dobuler KJ, Catravas JD, Gillis CN: Early detection of oxygen induced lung injury in conscious rabbit. *Am Rev Respir Dis* 126:534, 1982
- 21) Oparil S, Winternitz S, Gould V, Baerwald M, Szipon: Effect of hypoxia on the conversion of angiotensin I to angiotensin II in the isolated perfused rat lung. *Biochem Pharmacol* 31:1375, 1982
- 22) Stalcup SA, Lipset JS, Woan JM, Lenenberqer PM, Mellins RB: Inhibition of angiotensin-converting-enzyme activity in cultured endothelial cells by hypoxia. *J Clin Invest* 63:966, 1979
- 23) Stalcup SA, Lipser JS, Legant BM, Leuenberqer PM, Mellins RB: Inhibition of converting enzyme

- activity by acute hypoxia in dogs. *J Appl Physiol* **46**:227, 1979
- 24) 이동수, 정준기, 조보연, 고창순, 이문호 : Graves 병에서 치료경과중 혈청 angiotensin-converting enzyme 활성의 변동에 관한 연구. *대한내과학회지* **28**:828, 1985
  - 25) Silverstein E, Brunswick J, Rao TKS, Friendland J: Increased serum angiotensin-converting enzyme in chronic renal disease. *Nephrol* **37**:206, 1984
  - 26) Yotsumoto H, Imai Y, Kuzuya N, Vchimura H, Matsuzaki F: Increased levels of serum angiotensin converting enzyme activity in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* **96**:326, 1982
  - 27) Silverstein E, Pertshuk LP, Friedland J: Immunofluorescent detection of angiotensin-converting-enzyme (ACE) in Gaucher's cell. *Am J Med* **69**:410, 1980
  - 28) Turton CWG, Grundy E, Firth G, Mitchell D, Rigden BG, Turner-Warwick M: Value of measuring serum Angiotensin-I-converting enzyme and serum lysozyme in the management of sarcoidosis. *Thorax* **34**:57, 1979
  - 29) Sandron D, Lecossier D, Mireau F, Grodet A, Basset G, Battesti JP: Angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other pulmonary disease. A comparison of two methods of determination. *Lung* **157**:31, 1979
  - 30) 김순배, 윤형진, 김윤구, 한진석, 김성권, 이정상 : 급성 신부전 환자에서 혈청 Angiotensin converting enzyme 활성도의 변화. *대한신장학회잡지* **8**(1):47, 1989
  - 31) Nielsen AH, Knudsen F, Kristensen SD: Serum angiotensin-converting enzyme increases during hemodialysis: Evidence for injury of the pulmonary vascular endothelium. *Nephron* **40**:100, 1985
  - 32) Patel R, Ansari A, Khaleeli M: Serum angiotensin converting enzyme activity in chronic renal failure: Association with duration of hemodialysis and serum creatinine concentration. *Dial Transpl* **10**:1001, 1981
  - 33) Romer FK, Schmitz Q: Angiotensin converting enzyme activity in renal disorders: Influence of disease pattern, hemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol* **21**:178, 1984
  - 34) Chernow B, Alexander HR, Smaliridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake CR, Fletcher JR: Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Med* **147**:1273, 1987
  - 35) Rodriguez GE, Shin BC, Abernathy Rs, Kendig EL: Serum angiotensin-converting enzyme activity in normal children and in those with sarcoidosis. *J Pediatr* **99**:68, 1981
  - 36) Rohrbach MS, Deremee RA: Serum Angiotensin Converting enzyme activity in sarcoidosis as measured by a simple radiochemical assay. *Am Rev Resp Dis* **119**:761, 1979
  - 37) Michael S, Rohrbach, Richard A. Deremee: Serum Angiotensin Converting enzyme activity in sarcoidosis as measured. *Am Rev Respir Dis* **119**:761, 1979
  - 38) Beutler E, West C: Sex and age related differences in activity of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* **29**:1570, 1983
  - 39) 김순배, 한진석, 이정상 : Captopril 투여 및 혈청보관 상태에 따른 혈청 Angiotensin-Converting Enzyme 활성도의 변화. *대한내과학회지* **34**(5):630, 1988
  - 40) Romer FK: Angiotensin-Converting enzyme in sarcoidosis. *Acta Med Scand* **206**:27, 1979
  - 41) 양동호, 한동철, 어수택, 박준성 : 기관지폐포세척액 내 Angiotensin Converting Enzyme의 농도에 흡연이 미치는 영향. *대한내과학회지* **31**(1):73, 1986
  - 42) Lieberman J, Nosal A, Schlessner LA, Sastre-Foken A: Serum Angiotensin converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respi Dis* **120**:328, 1979
  - 43) Romer FK: Angiotensin-Converting enzyme and its association with outcome in lung cancer. *Br J Cancer* **43**:15, 1981
  - 44) Ashutosh K, John FHK: Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases. *Thorax* **31**:552, 1979
  - 45) Heck I, Niederle N, Bierbaum W, Fricke G, Kruck F: Angiotensin converting enzyme activity in the course of cytostatic treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Bronchology* **371**, 1981