

Autoimmune Target 검사로 항 Proliferating Cell Nuclear Antigen 항체와 항 중심소체 항체가 동시에 검출된 소세포폐암 1예

A Case of Small Cell Lung Carcinoma with Coexisting Autoantibodies against Proliferating Cell Nuclear Antigen and Centriole Detected Using the Autoimmune Target Test

이지영 · 김신규

Z-Young Lee, M.D., Think-You Kim, M.D.

한양대학교의료원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Approximately 60-70% of small cell lung carcinoma (SCLC) cases are diagnosed at extensive stage, thus tumor markers for its early detection are needed. Autoantibodies associated with malignancy are present before radiographic detection. Autoantibodies detected using the autoimmune target (AIT) test in patients with some tumors have shown the possibility of autoantibodies to be used as a tumor marker. To overcome the limitations of antinuclear antibody (ANA) test using HEp-2 cell line, the AIT test was developed using human macrophage cell line, IT-1, as a substrate, which showed positive identification of various autoantibodies with a higher level of sensitivity. We report a case of SCLC with autoantibodies against proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and centriole in a 70-yr-old man who had a history of heavy alcohol consumption and a 50 pack-yr history of smoking. Results of computed tomography of the chest and abdomen showed a lung mass and multiple metastases. Extensive stage SCLC was confirmed using sputum cytology and lymph node aspiration biopsy. Anti-PCNA (1:1,280) and anti-centriolar (1:320) patterns were detected using the AIT test. Neuron-specific enolase was elevated (38.2 ng/mL). There was no evidence of systemic autoimmune rheumatic disease or chronic hepatitis. This is the first case report in which coexisting autoantibodies against PCNA and centriole associated with SCLC were detected using the AIT test. This case provides some evidence that autoantibodies may be used as a tumor marker for SCLC.

Key Words: Autoimmune target test, Autoantibodies, Centriole, Proliferating cell nuclear antigen, Small cell lung carcinoma

서론

폐암은 2010년 국내에서 진단된 암 중에서 네 번째로 많이 발생하며[1] 암에 의한 사망률이 가장 높은 암이다[2]. 그 중 소세포폐암

(small cell lung carcinoma)은 폐암으로 인한 사망 중 25%까지 차지하며[2] 5년 생존율이 제한기에서 6-12%, 확장기에서 2%로 다른 폐암에 비해 예후가 좋지 않다[3]. 폐암이 높은 사망률을 보이는 이유 중 하나는 암에 의한 증상이 드물고 정립된 선별검사가 없어, 조기진단이 어렵고 환자의 반 이상이 암이 상당히 진행된 상태로 진단되기 때문이다[3]. 이에 암보다 선형해서 나타나는 자가항체[4]를 폐암의 표지자로 이용하고자 하는 시도가 계속되고 있다[5-8]. 특히 소세포폐암은 진단 시 60-70%의 환자에서 확장기로 이미 진행한 상태이므로[3] 조기진단의 필요성이 더욱 증가하고 있다.

HEp-2 세포를 이용한 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 검사의 문제점을 해결하기 위해 개발된 autoimmune target (AIT) 검사는 비종양성대식세포에서 유래된 IT-1 세포주를 기질로 사용하여 간접면역형광법으로 환자의 혈청에서 자가항체를 검출한다. AIT 검사에서 검출된 자가항체는 일부 악성종양의 표지자로서의

Corresponding author: Think-You Kim

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8975, Fax: +82-2-2298-1735, E-mail: tykim@hanyang.ac.kr

Received: September 24, 2013

Revision received: October 8, 2013

Accepted: October 14, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2014, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가능성을 보였다[9]. 본 저자들은 AIT 검사로 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)와 중심소체에 대한 자가항체가 동시에 검출된 소세포폐암 증례를 보고하고자 한다.

증례

환자는 70세 남자로 3일 전부터 지속된 혈변을 주소로 입원하였으며 혈변의 원인은 위궤양으로 확인되었다. 입원 중 시행한 단순 흉부방사선촬영에서 폐의 우상엽의 경화(consolidation)와 흉막삼출이 있고 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영에서 폐종괴와 흉막, 림프절 및 부신 등에 전이된 소견이 있었다. 환자는 객담세포검사(sputum cytology)와 림프절의 흡인세포검사로 확장기(extensive stage)의 소세포폐암으로 확진되었다. 2년 전 위궤양으로 인한 토혈과 혈변을 주소로 입원하였으며 당시 단순흉부방사선촬영과 복부초음파검사에서 이상소견은 없었다. 환자는 50 pack-yr의 흡연력이 있었고 하루 한 병의 음주력이 있었다. 혈액검사에서 혈색소 6.4 g/dL, 평균적혈구용적 94.9 fL, 망상적혈구 1.8%로 급성실혈로 인한 빈혈소견을 보였다. 혈청 총단백과 알부민은 각각 4.9 g/dL, 2.7 g/dL로 감소하였고, alkaline phosphatase 48 U/L, AST 49 U/L, ALT 16 U/L이었다. 적혈구침강속도 57 mm/hr, C-반응성단백 5.85 mg/dL, 뉴런특이엔놀라아제(neuron-specific enolase, NSE)는 38.2 ng/mL로 상승하였고 혈청 페리틴은 125.4 ng/mL, 암배아항원(carcinoembryonic antigen)은 1.3 ng/mL이었다. AIT 검사에서 PCNA 형은 역가 1:1,280, 중심소체형은 역가 1:320으로 관찰되었다. B형간염과 C형간염의 혈청학적 검사를 시행하였을 때 만성간염의 소견은 없었다. 환자는 복합항암화학요법(carboplatin, etoposide, ifosfamide)을 6차례 시행한 후 병변이 다소 감소하였으나 진단 10개월 후 뇌전이가 발견되어 항암요법의 변경 및 방사선 치료를 한 차례 시도하였으나 더 이상의 치료를 거부하여 치료를 중단하고 3개월 후 사망하였다.

고찰

PCNA는 34 kDa의 단백질로 여러 종류의 조직과 세포주에서 빠르게 증식하는 일부 세포가 발현하는 항원으로 전신홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus) 환자의 자가항체가 반응하는 특징에 따라 명명되었다[10]. Replication factor C, DNA polymerase δ , DNA polymerase ϵ , flap endonuclease, DNA ligase와 결합하여 DNA의 복제(replication)와 복구(repair) [10] 및 p21, cyclin D, Gadd45와 함께 복합체를 형성하여 세포주기의 조절에 관여한다. 그 외에도 여러 단백질과의 상호작용을 통해 염색사(chromatin)의 대사와 응집, 세포자멸사(apoptosis)에 영향을 주는 것으로 알려

져 있다[11]. PCNA에 대한 자가항체는 간접면역형광법에서 세포주기에 따라 핵의 다형성 형광양상을 보이며, 이는 PCNA가 G1 후기에서 S기 초기동안 발현이 증가하기 때문에 나타나는 특징이다 [10]. PCNA의 이러한 특징을 이용하여 면역조직화적염색으로 세포의 증식속도를 나타내는 지표로 이용되고 있다. PCNA에 대한 자가항체는 전신홍반성루푸스 환자에서 검사방법에 따라 2-8% [12] 검출되지만 전신홍반성루푸스의 진단에 특이적이지 못한 것으로 알려져 있다[10].

중심소체는 미세소관으로 이루어진 세포내구조물로 중심소체 주변물질과 함께 중심체를 이루어 세포분열에 관여한다[13]. 중심소체에 대한 자가항체는 1980년 처음 보고된 후, 경피증환자에서 주로 보고되고 있다[14]. NSE는 glycolytic enzyme enolase의 동종효소 중 하나인 $\gamma\gamma$ -enolase로 신경세포나 신경내분비세포에 존재하며 소세포폐암 환자에서 그 수치가 증가하여 진단에 도움을 주거나 치료효과를 모니터링하는 표지자 중 하나이다[13]. Rattner 등 [13]은 간접면역형광법에서 중심소체형을 보이는 환자의 혈청과 반응하는 항원이 NSE와 동일한 분자량을 가지는 단백질이며, $\gamma\gamma$ -enolase에 대한 항체가 중심소체형을 보인다는 것을 밝혔다.

소세포폐암은 신경내분비세포에서 기원하는 저분화악성종양으로 신생물탈림증후군과 이소성호르몬 분비가 흔하게 나타난다[3]. 소세포폐암 환자에서 ANA 검사를 이용하여 자가항체를 검출한 경우는 소수만이 보고되어 있고[15, 16] 고역가의 자가항체가 고령의 환자에서 나타난 경우에는 전신성자가면역질환(systemic autoimmune rheumatic disease)뿐만 아니라 악성종양에 의한 결과인지 고려해야 한다고 주장하고 있다[17].

AIT 검사는 ANA 검사보다 악성종양에 대한 자가항체를 검출하는 데 더 유용할 것으로 보인다. 현혈혈액을 대상으로 한 AIT 검사에서 양성률은 5.1%로 HEp-2 세포를 이용한 ANA 검사의 양성률 45%보다 현저하게 낮았지만, ANA 검사에서 음성결과를 보인 570건의 검체로 AIT 검사를 시행하였을 때 중심소체형 4건을 포함한 275건의 검체는 양성결과였고 이 중에서 62건은 1:320 이상의 역가를 보였다[18]. 소세포폐암 환자 48명을 대상으로 AIT 검사를 시행하였을 때 26명(54.2%)에서 양성 결과를 보였고 이 중 4명만이 1:640 이상의 역가였다[19]. ANA 검사에서 보고되지 않은 형광양상인 microtubule organizing center with microtubule (MTOC-MT) 형은 일부 악성종양의 표지자로서의 가능성을 보이기도 하였다[9]. 이는 AIT 검사를 이용하였을 때 위양성을 줄이면서도 더 다양한 자가항체를 높은 역가로 검출할 수 있고, 비록 낮은 역가라 할지라도 형광양상에 따라 악성종양에 의한 자가항체인지를 고려해야 함을 시사한다. 본 증례는 AIT 검사를 사용하였기 때문에 보고가 드문 두 종류의 자가항체를 함께 검출할 수 있었던 것으로 보인다.

악성종양환자에서 자가항체의 생성기전은 잘 알려져 있지 않지

만 종양이 자가면역을 야기한다는 것은 밝혀지고 있으며[8], 종양 세포의 항원에 대하여 자기(self)/비자기(non-self)를 구분하지 못하여 자가항체가 생성되었거나, 종양이 체내의 면역반응에 의해 파괴되고 괴사되는 과정에서 체내에 노출되지 않았던 항원에 대해 항체가 생성되는 것으로 추측하고 있다. 소세포폐암에서는 신경세포나 신경내분비세포에 특이적으로 존재하는 혈중 NSE가 증가한다. 그러나 본 증례에서는 NSE의 농도가 소세포폐암 환자에서 기대되는 수치보다 낮게 나타났다. 이는 AIT 검사에서 중심소체형으로 보이는 NSE 항체가 혈중 NSE와 중화되어 나타나는 현상으로 보인다. 또한 빠른 증식을 보이는 소세포폐암의 특성상 PCNA와 중심소체 등 세포분열과 세포주기 조절에 관여하는 항원에 분자구조적 문제가 생겼거나 종양의 괴사과정에서 체내에 노출이 증가하면서 그에 대한 항체가 생성되었을 수 있다.

본 증례는 AIT 검사로 PCNA와 중심소체에 대한 자가항체를 동시에 검출한 소세포폐암 환자를 세계 최초로 보고한 증례이다. 폐암세포에서 특이적으로 나타나는 항원을 이용하여 폐암에 대한 자가항체를 검출하여 표지자로 이용하고자 하는 시도는 계속되고 있다[5-8,20]. 더 많은 연구를 통해서 소세포폐암의 진단과 치료반응평가, 재발 및 예후판정에 있어 자가항체검사가 유용할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

소세포폐암(small cell lung carcinoma)은 60-70%의 환자가 확장기로 진행된 상태에서 진단되기 때문에 조기진단의 필요성이 높다. 암과 관련된 자가항체는 영상학적으로 발견되기 전부터 검출되며 HEp-2 세포를 이용한 항핵항체(antinuclear antibody) 검사의 문제점을 해결하기 위해 비종양성 대식세포에서 유래된 IT-1 세포주를 기질로 사용한 autoimmune target (AIT) 검사로 검출한 자가항체가 일부 악성종양의 표지자로서 가능성을 보였다. 저자들은 AIT 검사로 소세포폐암 환자에서 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)과 중심소체에 대한 자가항체를 동시에 검출한 증례를 보고하고자 한다. 환자는 50 pack-yr의 흡연력과 하루 한 병의 음주력이 있는 70세 남성으로 흉부와 복부 컴퓨터단층촬영에서 폐종괴와 다발전이가 관찰되었고, 객담세포검사와 림프절흡인세포검사로 확장기 소세포폐암으로 확진되었다. AIT 검사에서 PCNA 형은 역가 1:1,280, 중심소체형은 역가 1:320으로 관찰되었다. 뉴런특이에 놀라아제는 38.2 ng/mL로 상승하였고 전신성자가면역질환이나 만성간염의 소견은 관찰되지 않았다. 다양한 종류의 자가항체를 높은 민감도로 검출할 수 있는 AIT 검사로 소세포폐암에 의해 생성된 PCNA와 중심소체에 대한 자가항체를 동시에 검출한 세계 최초의 증례로 이는 소세포폐암의 진단표지자로서 자가항체를 사용하

고자 하는 연구에 도움을 줄 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. The Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2010, Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2012:19.
2. Joshi M, Ayoola A, Belani CP. Small-cell lung cancer: an update on targeted therapies. *Adv Exp Med Biol* 2013;779:385-404.
3. Horn L, Pao W, et al. Neoplasms of the lung. In: Longo DL, Kasper DL, et al. eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill, 2012:737-53.
4. Zhong L, Coe SP, Stromberg AJ, Khattar NH, Jett JR, Hirschowitz EA. Profiling tumor-associated antibodies for early detection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:513-9.
5. Fernandez-Madrid F, VandeVord PJ, Yang X, Karvonen RL, Simpson PM, Kraut MJ, et al. Antinuclear antibodies as potential markers of lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:1393-400.
6. Yao Y, Fan Y, Wu J, Wan H, Wang J, Lam S, et al. Potential application of non-small cell lung cancer-associated autoantibodies to early cancer diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;423:613-9.
7. Blaes F, Klotz M, Huwer H, Straub U, Kalweit G, Schimrigk K, et al. Antineural and antinuclear autoantibodies are of prognostic relevance in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;69:254-8.
8. Woodard KM and Chapman CJ. Lung cancer - can autoantibodies provide an aid to diagnosis? *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:911-23.
9. Sir JU and Kim TY. Anti-MTOC-MT antibody is commonly detected by AIT test in colorectal cancer patients. *Virchows Arch* 2009;455:99-100.
10. Mahler M, Miyachi K, Peebles C, Fritzler MJ. The clinical significance of autoantibodies to the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *Autoimmun Rev* 2012;11:771-5.
11. Maga G and Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J Cell Sci* 2003;116:3051-60.
12. Beyne-Rauzy O, Thebault S, Adoue D, Fortenfant F. Anti-PCNA antibodies: prevalence and predictive value. *Joint Bone Spine* 2005;72:432-5.
13. Rattner JB, Martin L, Waisman DM, Johnstone SA, Fritzler MJ. Autoantibodies to the centrosome (centriole) react with determinants present in the glycolytic enzyme enolase. *J Immunol* 1991;146:2341-4.
14. Hayakawa I, Sato S, Hasegawa M, Echigo T, Takehara K. A case of scleroderma spectrum disorder with anticentriole antibody and pulmonary hypertension. *Clin Rheumatol* 2004;23:266-8.
15. Vermeersch P, De Beeck KO, Lauwerys BR, Van den Bergh K, Devel-

- ter M, Marien G, et al. Antinuclear antibodies directed against proliferating cell nuclear antigen are not specifically associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1791-3.
16. Briasoulis E, Kamposioras K, Tzovaras V, Pafitanis G, Kostoula A, Mavridis A, et al. CENP-B specific anti-centromere autoantibodies heralding small-cell lung cancer. A case study and review of the literature. *Lung Cancer* 2008;60:302-6.
17. Zuber M. Positive antinuclear antibodies in malignancies. *Ann Rheum Dis* 1992;51:573-4.
18. Jearn LH, Kim DA, Kim TY. Limitations of antinuclear antibody tests (HEp-2) are overcome with the autoimmune target test (IT-1) in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1833-4.
19. Mihn DC and Kim TY. Various autoantibodies are found in small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;64:250.
20. Nagashio R, Sato Y, Jiang SX, Ryuge S, Kodera Y, Maeda T, et al. Detection of tumor-specific autoantibodies in sera of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2008;62:364-73.