

□ 원 저 □

폐암환자에서 인체 부갑상선 호르몬 관련 단백질에 대한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소

장 준 · 김세규 · 임승길 · 이홍렬 · 김성규 · 이원영

= Abstract =

Human Parathyroid Hormone-Related Peptide Measurement in the Lung Cancer Patients

Joon Chang, M.D., Se Kyu Kim, M.D., Sung Kil Lim, M.D., Hong Lyeol Lee, M.D.,
Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.Department of Internal Medicine and Institute of Chest Diseases,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Parathyroid hormone-related protein(PTHrp) was first identified as the cause of hypercalcemia in malignancy. Hypercalcemia can be found in malignancy, especially in the epidermoid carcinoma of the lung, even without extensive metastases to the bones. The application of sensitive assays for PTHrp may help in the early diagnosis of lung cancer, in the monitoring of treatment and in the detection of recurrence.

Method: Serum PTHrp was measured by radioimmunoassay detecting the N-terminal 1~34 peptide of human PTHrp(PTHrp 1-34) in 63 histologically confirmed lung cancer patients and 22 healthy controls.

Result: Serum PTHrp(mean±S.E.) was 312 ± 68.9 pg/ml in 63 lung cancer patients and 158 ± 38.2 pg/ml in 22 controls($p > 0.05$). PTHrp was 356 ± 103.9 pg/ml in 34 epidermoid carcinoma patients, 281 ± 148.7 pg/ml in 15 adenocarcinoma patients and 316 ± 140.8 pg/ml in 9 small cell carcinoma patients. In epidermoid carcinoma patients, PTHrp was 570 ± 472.3 pg/ml in stage II($n=3$; $p < 0.05$ vs controls), 166 ± 22.4 pg/ml in stage IIIa($n=9$), 282 ± 113.3 pg/ml in stage IIIb($n=12$) and 668 ± 367.9 pg/ml in stage IV($n=9$; $p < 0.05$ vs controls). PTHrp was significantly increased in 8 epidermoid carcinoma patients with bone metastases(1526 ± 811.2 pg/ml; $p < 0.0005$ vs controls). Hypercalcemia was observed in an epidermoid carcinoma patient whose PTHrp value was 244 pg/ml.

Conclusion: The serum PTHrp was increased in advanced epidermoid carcinoma patients even without hypercalcemia. The measurement of PTHrp may be not helpful in the early diagnosis of lung cancer. But the lung cancer should be suspected in the marked elevation of PTHrp. It may be of value in detecting patients of advanced diseases with bone metastases or patients who might develop the malignancy associated hypercalcemia.

Key Words: Parathyroid hormone-related protein, Lung cancer

본 연구는 1995년도 연세대학교 의과대학 교수연구비의 부분 보조로 이루어졌음

서 론

악성 종양에서 골전이 없이 발생한 고칼슘혈증의 연구영역에서 서로 다른 세 그룹이 1987년에 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone; PTH)과 유사한 구조와 기능을 가진 펩타이드를 코딩하는 cDNA의 분리를 성공하여 부갑상선호르몬 관련 단백(parathyroid hormone related protein; PTHrp)이 주목받게 되었다¹⁾.

악성 종양환자에서 PTHrp가 고칼슘혈증을 유발시킬 수 있음이 밝혀졌고, 악성 종양 특히 편평상피세포 폐암에서 골전이 없이 고칼슘혈증이 종종 관찰되므로 PTHrp가 암의 진행정도 및 예후와 관련이 있을 가능성이 있다. 정상 칼슘혈증인 폐암 환자에서 신장인성(nephrogenic) cAMP가 높게 증가되는 경우가 발견되므로 혈중 PTHrp를 측정하는 예민한 검사법을 이용하면 편평상피 폐암의 조기진단, 치료반응의 추적, 재발의 발견 등에 도움을 받을 가능성이 있다²⁾.

이에 저자들은 조직학적으로 진단된 폐암 환자군 및 대조군의 혈중 PTHrp를 방사면역학 검사로 측정하여 폐암의 조기 진단을 위한 종양 표지자로서의 활용 가능성을 조사하고, 고칼슘혈증이 동반되지 않은 폐암 환자에서 각 세포형, 병기, 골 전이 유무에 따른 hPTHrp의 혈중치와 혈청 칼슘 및 인, 24시간 요중 칼슘 및 인의 배설량과의 관계를 조사함으로써 이의 생리적 혹은 병태생리적 역할을 관찰해 보고자 하였다.

대상 및 방법

조직학적으로 진단된 폐암환자 63예(편평상피암 34예, 선암 15예, 미분화 소세포암 9예, 미분화 대세포암 1예, 미분화 미분류 세포암 4예)와 건강 대조군 22예를 대상으로 하였다. 폐암환자는 남자 53예, 여자 10예(평균 연령 58.8세) 이었으며, 대조군은 남녀 각각 11예(평균 연령 40.6세) 이었다.

폐암군 및 대조군에서 혈청 human PTHrp, calcium, phosphorus, 24시간 뇨중 calcium, phosphorus를 측정하였다.

혈청 PTHrp 측정은 human PTH-related protein의 1

번-34번 아미노산을 측정하는 방사면역학적 검사 kit(Peninsula Laboratories, Belmont, California, U.S.A.)를 이용하였다. 이 검사는 각 검사물내에 함유된 PTHrp와 ¹²⁵Iodine tyr⁰-PTH-related peptide 1-34가 일정양의 항PTHrp 1-34 항체에 대하여 경합 반응하는 것을 ¹²⁵Iodine tyr²-PTH-related peptide 1-34, rabbit antiserum specific for PTH-related peptide 1-34, goat anti-rabbit IgG serum을 사용하여 gamma counter로 측정하였으며, 정량의 human PTHrp 1-34 standards로 얻은 표준곡선을 이용하여 각 검체의 PTHrp 값을 계산하였다.

통계적 유의성은 각 군간에 유의한 차이가 있는지 Student unpaired t-test로 검증하였다.

결 과

혈청 PTHrp(평균±S.E.)는 대조군(n=22) 158±38.2 pg/ml, 전체 폐암군(n=63) 312±68.9pg/ml으로 폐암군에서 높은 경향이이지만 유의한 차이는 없었다. 각 세포형에 따라서는 편평상피세포암군(n=34) 356±103.9 pg/ml, 선암군(n=15) 281±148.7pg/ml, 소세포암군(n=9) 316±140.8pg/ml, 대세포암(n=1) 65.0pg/ml, 미분화 미분류 세포암군(n=4) 114±77.9pg/ml로 편평상피세포암군에서 높은 경향이나 각 군 및 대조군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig. 1).

편평상피암의 병기에 따른 혈청 PTHrp(평균±S.E.)는 제 I 병기(n=1) 143pg/ml, 제 II 병기(n=3) 570±472.3pg/ml, 제 IIIa 병기(n=9) 166±22.4pg/ml, 제 IIIb 병기(n=12) 282±113.3pg/ml, 제 IV 병기(n=9) 668±367.9pg/ml로 제 II 병기와 제 IV 병기에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(p<0.05; Table 2).

골 전이가 있는 편평상피암(n=8)의 경우 혈청 PTHrp는 1526±811.2pg/ml로 대조군에 비해 유의하게 높았으나(p<0.0005), 골전이가 없는 군은 대조군과 차이가 없었고, 혈청 및 24 시간 뇨중 calcium, phosphorus의 차이도 관찰되지 않았다(Table 3). 고칼슘혈증은 편평상피암 1예에서 관찰되었으며 이 예에서 PTHrp는 244 pg/ml로 높지않았다.

대조군, 폐암군, 폐암의 세포형 및 폐암의 병기에 따

Table 1. Serum PTHrp, Calcium and Phosphorus Values in Control and Lung Cancer Patients

	No.	PTHrp(pg/ml)	Ca(mg/dl)	P(mg/dl)
Control	22	158±38.2	9.1±0.12	3.9±0.20
Lung cancer	63	312±68.9	8.8±0.06	3.9±0.06
Epidermoid ca.	34	356±103.9	8.9±0.09	3.8±0.08
Adenoca.	15	281±148.7	8.7±0.10	3.9±0.10
Small cell ca.	9	316±140.8	8.8±0.10	4.1±0.15
Large cell ca.	1	65	9.0	4.1
Unclassified ca.	4	114±77.9	9.0±0.17	3.4±0.16

Values are expressed as mean±S.E.

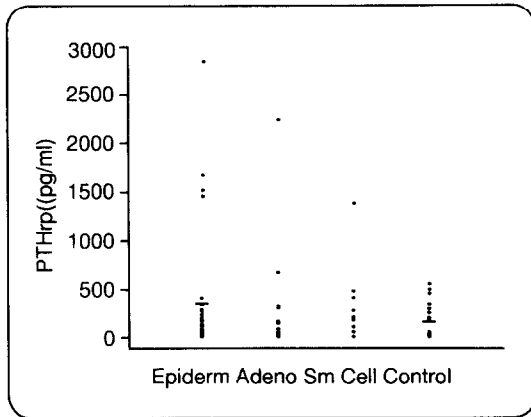


Fig. 1. Distribution of serum parathyroid hormone-related protein(PTHrp) values in 63 lung cancer patients and 22 healthy controls(Epiderm: epidermoid carcinoma; Adeno: adenocarcinoma; Sm Cell: small cell carcinoma).

Table 2. Serum PTHrp, Calcium and Phosphorus Values according to Stages in Epidermoid Carcinoma

	No.	PTHrp(pg/ml)	Ca(mg/dl)	P(mg/dl)
Control	22	158±38.2	9.1±0.12	3.9±0.20
Stage I	1	143	8.9	4.5
Stage II	3	570±472.3*	8.6±0.10	3.6±0.37
Stage IIIa	9	166±22.4	8.7±0.17	3.8±0.13
Stage IIIb	12	282±113.3	9.0±0.12	3.9±0.14
Stage IV	9	668±367.9*	9.0±0.27	3.8±0.14

Values are expressed as mean±S.E.

* p<0.05 when compared with control.

른 각 군간에 혈청 calcium, phosphorus, 24시간 뇨중 calcium, phosphorus에 유의한 차이가 없었다(Table 1~5).

Table 3. Serum PTHrp, Calcium and Phosphorus Values according to Bone Metastasis in Epidermoid Carcinoma

	No.	PTHrp(pg/ml)	Ca(mg/dl)	P(mg/dl)
Control	22	158±38.2	9.1±0.12	3.9±0.20
Bone Metastasis				
Absent	26	50±64.4	8.8±0.08	3.9±0.08
Present	8	1526±811.2*	9.2±0.60	3.6±0.12

Values are expressed as mean±S.E.

* p<0.0005 when compared with control.

Table 4. Urine Calcium and Phosphorus Values in Control and Lung Cancer Patients

	Urine Ca(mg/dl)	Urine P(mg/dl)
Control	196±9.0	510±447.0
Lung cancer		
Epidermoid ca.	173±13.4	602±447.0
Adenoca.	192±19.8	646±121.5
Adenoca.	151±28.3	517±79.4
Large cell ca.	193	672
Unclassified ca.	164±27.4	421±43.9
Small cell ca.	140±31.0	695±124.7

Values are expressed as mean±S.E.

Table 5. Urine Calcium and Phosphorus Values according to stages in Epidermoid Carcinoma

	Urine Ca(mg/dl)	Urine P(mg/dl)
Control	196±9.0	510±447.0
Stage I	245	
Stage II	188±68.3	256±216.5
Stage IIIa	183±43.6	271±177.5
Stage IIIb	203±36.5	799±196.8
Stage IV	183±38.2	769±221.5

Values are expressed as mean S.E.

고 찰

악성 종양의 체액성 고칼슘혈증(humoral hypercalcemia of malignancy: HHM)는 폐암중 편평상피암에서 호발하며, 악성 종양에서 고칼슘혈증이 있는 경우 35%에서 폐암이 발견된다. 종래에는 PTH가 종양으로부터 이소성 생성(ectopic production) 되기 때문으로 추정했으나 PTH와 생물학적 활성이 유사하면서도 방사면역학적으로 상이한 물질들의 기여 가능성이 시사되었다.

1987년 고칼슘 혈증이 있었던 편평상피세포폐암의 cell line BEN에서 PTHrp가 발견되어³⁾, 이의 구조와 DNA cloning, 작용 기전 등의 연구가 활발해지고 PTHrp가 HHM의 증개물질일 가능성이 제시되었다. Powell 등⁴⁾은 고칼슘혈증의 임상증상을 동반한 대부분의 종양 환자에서 PTH의 과다한 생산을 관찰할 수 없었으나 종양 조직 추출물로 실험시 *in vitro*에서 적극적인 칼슘흡수를 관찰할 수 있었고, 원발성 종양의 적절한 치료후 고칼슘혈증의 호전을 관찰할 수 있었다. 악성 종양에서 고칼슘혈증은 원발성 부갑상선 기능항진증과 같이 신장에서 인의 흡수가 낮아 저인혈증이 동반되고 요중 cAMP배설이 증가되어 있지만⁵⁾, 원발성 부갑상선기능항진증과 달리 악성종양의 고칼슘혈증에서 PTH는 억제되어 있다. 생화학적으로 원발성 부갑상선 기능항진증과 유사한데 PTH가 억제되어 있다는 것은 종양에서 분비되는 특정 물질이 PTH를 모방할 가능성도 시사한다. 이에 대한 연구 결과 고칼슘혈증을 일으킨 종양에서 PTH 유사물질을 찾는 bioassay기법이 개발되던 중 PTHrp를 분리하고 규명하게 되었다⁶⁾. 분자학적 cloning으로 밝히기에 의하면 PTHrp와 PTH의 아미노산 배열은 amino-말단에서 유사하여 초반 13개 중 8개의 아미노산이 동일하며, 이 domain이 PTH 수용체의 활성화에 필요하다. 이 부위 이상에서는 PTH와 PTHrp간에 배열상 공통점이 거의 없다. 아미노산 18~34의 1차 수용체 결합 domain에서도 PTH와 PTHrp의 1차적 배열은 유사성이 없다. 그러나 결합 domain은 두 펩타이드에서 공통 α -helical 2차 구조를 갖고 있다⁶⁾.

84개의 아미노산으로 이루어진 PTH에 비교하면 PTHrp는 139, 141, 173개의 아미노산의 세가지 형태가 있으며 이 세가지 isoform의 139번 아미노산까지는 그 배열이 동일하다. 이 isoform은 alternative RNA splicing으로 생성되며, 분비 비율이나 정상 생리 혹은 종양의 체액성 고칼슘혈증에서의 상대적 중요성은 분명치 않다⁶⁾.

인간의 PTHrp는 제12번 염색체 상에 단일 복제 유전자(single-copy gene)로 존재한다. 인간의 PTHrp는 전사촉진제(promoter)가 3개, exon이 8개이고, alternative exon splicing이 복잡한 양상이어서 PTH 유전자보다 훨씬 복잡하다. 그러나 단백질 구조와 유전자 구성의 유사성으로 보아 공통의 시조유전자(ancestral gene)에서 기원했다고 추정한다⁶⁾.

PTHrp와 PTH는 동일 수용체에 대등한 친화성을 보이며, 매우 유사한 생물학적 활성을 나타낸다⁷⁾. 두가지 모두 고칼슘혈증, 신장에서의 인 흡수 감소에 따른 저인혈증, 신장에서의 1,25-dihydroxy vitamin D생성의 증가 등을 유발한다⁷⁾. 그렇지만 PTHrp가 유발한 고칼슘혈증 환자에서는 혈청 1,25-dihydroxy vitamin D가 원발성 부갑상선 기능 항진증보다 상당히 낮다⁵⁾.

PTHrp가 종양의 고칼슘혈증에서 주요한 원인의 하나임에는 논란의 여지가 없다. PTHrp를 주입하면 임상적 종양 고칼슘혈증의 특성 대부분이 나타나고, 종양 고칼슘혈증에서 혈청 PTHrp가 증가되어 있으며^{8,9)}, 동물에서 인간 종양 세포로 유발한 고칼슘혈증을 PTHrp 항체로 반전시킬 수 있다¹⁰⁾. 이러한 증거들은 PTHrp분비가 단순히 고칼슘혈증에 동반된 것이 아니라, 종양 고칼슘혈증이 발생하는데 필요함을 나타내는 것이다. PTHrp를 분비하여 체액성 고칼슘혈증을 일으키는 종양은 편평상피암, 신장암, 유방암 등이 대표적이다. 이 외에도 PTHrp는 췌장 islet cell tumor, 갈색종(pheochromocytoma)에서의 고칼슘혈증을 간혹 유발시킨다. 인간 T-cell lymphotropic virus에 감염된 악성 림프구에서 PTHrp가 생성되므로 성인 T-세포 백혈병 환자의 혈중에 흔히 발견된다⁶⁾.

정상적으로 혈중 PTHrp는 PTH에 비하여 상당히 낮고, PTHrp가 calcium homeostasis를 조절한다고는 판단되지 않는다. 그러나 PTHrp가 세포나 조직에서 주로

국소적이지만 중요한 정상 생리적 기능을 한다는 것은 명백하다. PTHrp는 태아의 연골, 심장, 신장 원위관, 모공여포, 기타 다수의 상피에 광범위하게 존재한다¹¹⁾. PTHrp가 골격의 정상 발생에 긴요하다는 증거도 있다.

PTHrp가 태아와 성인에서 다수의 내분비조직, 중추 신경계¹²⁾, 자궁¹³⁾, 태반, 혈관 평활근¹⁴⁾ 등에서 표현되며, 혈관 평활근을 이완시키는 작용을 한다. PTHrp가 태아의 부갑상선에도 존재하며 태반 칼슘 활성화형 전달(active transport)의 조절에 중요하다¹⁵⁾. 유즙을 분비하는 유방조직에도 PTHrp가 존재하고, 혈청농도보다 10,000배의 농도인 10^{-8} M 정도로 유즙에 PTHrp가 분비된다. 특히 수유기에 현저한 증가를 볼 수 있는데, 아마도 프로락틴이 전사를 증가시켜 PTHrp의 생성을 증가시킨 것으로 추정한다. PTHrp가 수유 기능을 조절하는 것인지 유즙으로부터 다량의 PTHrp를 섭취하는 신생아에서 어떤 기능을 하는지는 분명치 않다. 상피 keratinocyte에서 PTHrp가 표현되므로 상피의 분화에 관여할 가능성이 있다¹⁶⁾.

PTHrp의 제38번 아미노산 부터 시작되는 PTHrp의 중간부 분절도 분비되며¹⁷⁾, PTHrp 109~138 carboxy-말단 분절은 세포에서 PTHrp를 생성하는 중에 형성되는 것이라기 보다 말초 순환중에 생성될 가능성이 있다. 국내에서도 carboxy-말단 분절에 대한 면역 방사적 검사를 종양 환자에서 측정한 연구가 최근에 보고된 바 있다¹⁸⁾.

중추신경계에서는 특히 대뇌반구, hippocampus 및 소뇌에서 발견되며, 이들 신경세포들은 칼슘 등에 의하여 공통적으로 높은 electrical activity를 보인다고 한다¹⁾.

부갑상선 조직에서는 정상의 경우 약간 표현되지만 부갑상선종 조직에서는 대량 표현된다. 그러나 1차성 또는 2차성 과증식 조직에서는 종양조직 만큼 그 표현이 증가되지는 않는다¹⁾.

태반 칼슘이동과 신장에서의 탄산염 이동의 조절에 관여하는 것은 PTH와 유사한 amino-말단이 아니고 PTHrp의 중간부일 가능성이 시사되었다¹⁵⁾.

이렇게 PTHrp는 여러가지 기능을 가진 분자물질일 가능성이 있을 뿐만 아니라 체내 여러 물질에 의하여 그 생성이 영향받는다. 당질코르티코이드(전사억제), 비

타민 D(전사감소), 칼시토닌(전사증가), 프로락틴(전사증가), transforming growth factor β (전사증가), tumor necrosis factor(전사증가), interleukin 2(전사증가), epidermal growth factor(전사증가) 등에 의해서도 PTHrp 생성이 영향을 받는 것과¹⁾ 정상 조직에서도 PTHrp가 분비되는 것이 본 연구에서 정상인과 고칼슘혈증이 없는 폐암 환자군에서 PTHrp 혈청치가 중복되는 것을 설명할 수 있다. 따라서 본 연구 결과 혈청 PTHrp의 측정은 폐암의 조기발견, 병기결정, 예후 등과 연관짓기는 어렵다고 판단되나 그 측정치가 높은 경우 종양관련 고칼슘혈증이나 폐암 특히 편평상피암의 동반 가능성에 대한 주의를 기울여야 한다.

지금까지의 연구결과를 종합하면 PTHrp가 수많은 조직에서 서로 다른 autocrine 또는 paracrine 기능을 할 것으로 추정되며, 악성 종양 환자에서 관찰되는 고칼슘혈증은 PTHrp의 다양한 생리학적 작용 가운데 하나에 의한 병태생리 현상일 것이다¹⁾.

정상 칼슘혈증인 폐암환자에서 신생성 cAMP 증가가 높은 빈도로 관찰되고, 본 연구에서와 같이 PTHrp가 증가 되었어도 정상 칼슘혈증인 폐암환자들이 많은 것은 칼슘의 항상성 조절(homeostasis) 기전을 초월하거나 병발된 다른 요인이 있을 때에 PTHrp에 의한 고칼슘혈증이 나타나기 때문으로 판단된다. 즉 종양 환자에서 혈중 칼슘은 PTHrp 외에도 세포외체액양 등 많은 요인에 의해서 결정되기 때문이다. 그리고 PTHrp가 세포와 조직내에서는 국소적으로 다량 생성되어도 혈중에는 많이 나타나지 않을 가능성, 혹은 다양한 종양과 정상 세포에서 분비되는 혈중 PTHrp의 측정에 보다 특이성이 높은 monoclonal antibody와 현재의 polyclonal antibody 보다 친화성이 높은 anti-peptide antibody를 사용하여 two site assay의 시행이 가능해야 정확히 평가할 수 있을 것이라는 견해도 있다²⁾.

본 연구에서 PTHrp가 제 IV병기 중 골 전이가 있는 편평상피세포암에서 현저히 증가하여, PTHrp가 편평상피세포암에서 질병 진행정도와 암세포 부하(burden)에 관련이 있을 가능성 혹은 PTHrp가 뼈에서 생성되는 것이 밝혀져 있으므로 골 전이와 관련이 있을 가능성이 추정된다. PTHrp가 높은 환자에서는 고칼슘혈증이 없어도 경과중 고칼슘혈증이 발생할 가능성을 유의

하며 관찰하여야 하겠다.

이상의 결론으로 혈중 PTHrp는 대조군에서도 상당량 검출이 되며, 정상 칼슘혈증인 폐암환자에서 다수 검출되고, PTHrp가 높아도 고칼슘혈증이 동반되지 않는 등 PTHrp로 종양의 체액성 고칼슘혈증 기전을 모두 설명할 수는 없으며, 폐암 조기발견의 표지자, 병기 및 예후 예측 인자로는 PTHrp 1-34 측정이 부적합하다고 판단되지만 골 전이가 있는 진행된 예에서 증가하는 경향이므로 병기와 예후 예측인자, 치료 반응 및 재발에서의 응용 가능성 등에 대하여 적극적으로 검토할 가치가 있다. 앞으로 고칼슘혈증 환자에서 보다 많은 예를 시행하고 특이성이 높은 검사법을 개발하는 등의 추후 연구도 필요하다.

요 약

연구배경: 악성 종양 환자에서 PTHrp가 고칼슘혈증을 유발시킬 수 있음이 밝혀졌으며, 악성 종양 특히 편평상피세포 폐암에서 골 전이 없이 고칼슘혈증이 종종 관찰되므로 PTHrp가 암의 진행정도 및 예후와 관련이 있을 가능성이 있다. 정상 칼슘혈증인 폐암 환자에서도 혈중 PTHrp를 측정하는 예민한 검사법을 이용하면 편평상피 폐암의 조기진단, 치료반응의 추적, 재발의 발견 등에 도움을 받을 가능성이 있다.

방법: 조직학적으로 진단된 폐암 환자군 및 대조군의 혈중 PTHrp를 방사면역학 검사로 측정하여 폐암 환자에서 각 세포형, 병기, 골 전이 유무에 따른 PTHrp의 혈중치와 혈청 칼슘 및 인, 24시간 요중 칼슘 및 인의 배설량과의 관계를 조사하였다.

결과: 혈청 PTHrp(평균±S.E.)는 대조군(n=22) 158±38.2pg/ml, 전체 폐암군(n=63) 312±68.9pg/ml으로 폐암군에서 높은 경향이지만 유의한 차이는 없었다. 각 세포형에 따라서는 편평상피세포암군(n=34) 356±103.9pg/ml, 선암군(n=15) 281±148.7pg/ml, 소세포암군(n=9) 316±140.8pg/ml, 대세포암(n=1) 65.0pg/ml, 미분화 미분류 세포암군(n=4) 114±77.9pg/ml로 편평상피세포암군에서 높은 경향이거나 각 군 및 대조군 간에 유의한 차이가 없었다.

편평상피암의 병기에 따른 혈청 PTHrp(평균±S.E.)

는 제 I병기(n=1) 143pg/ml, 제 II병기(n=3) 570±472.3pg/ml, 제 IIIa 병기(n=9) 166±22.4pg/ml, 제 IIIb 병기(n=12) 282±113.3pg/ml, 제 IV 병기(n=9) 668±367.9pg/ml로 제 II 병기와 제 IV 병기에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(p<0.05).

골 전이가 있는 편평상피암(n=8)의 경우 혈청 PTHrp는 1526±811.2 pg/ml로 대조군에 비해 유의하게 높았으나(p<0.0005), 골 전이가 없는 군은 대조군과 차이가 없었고, 혈청 및 24 시간 뇨중 calcium, phosphorus의 차이도 관찰되지 않았다. 고칼슘혈증은 편평상피암 1 예에서 관찰되었으며, 이 예에서 PTHrp는 244pg/ml로 높지 않았다.

대조군, 폐암군, 폐암의 세포형 및 폐암의 병기에 따른 각 군간에 혈청 calcium, phosphorus, 24시간 뇨중 calcium, phosphorus에 유의한 차이가 없었다.

결론: 혈중 PTHrp는 대조군에서도 상당량 검출이 되며, 정상 칼슘혈증인 폐암환자에서 다수 검출되고, PTHrp가 높아도 고칼슘혈증이 동반되지 않는 등 PTHrp로 종양의 체액성 고칼슘혈증 기전을 모두 설명할 수는 없으며, 폐암 조기발견의 표지자, 병기 및 예후 예측 인자로는 PTHrp 1-34 측정이 부적합하다고 판단되지만 골 전이가 있는 진행된 예에서 증가하는 경향이므로 병기와 예후 예측인자, 치료 반응 및 재발 등에서의 응용 가능성에 대하여 적극적으로 검토할 가치가 있다. 앞으로 고칼슘혈증 환자에서 보다 많은 예를 시행하고 특이성이 높은 검사법을 개발하는 등의 추후 연구도 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) 임승길: PTHrp 유전자. 내분비학회지 9:5, 1994
- 2) Martin TJ: Properties of parathyroid hormone-related protein and its role in malignant hypercalcemia. Q J Med 76:771, 1990
- 3) Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wetenhatt REH, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD, Martin TJ: Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. Proc Natl

- Acad Sci USA **84**:5048, 1987
- 4) Powell D, Singer FR, Murray TM, Minkin C, Potts JT: Nonparathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N Eng J Med* **289**:176, 1993
 - 5) Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. *N Engl J Med* **303**:1377, 1980
 - 6) Strewler GJ, Nissenson RA: Chapter 12, Parathyroid Hormone-Related Protein, In Favus MJ(Ed.) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2nd Ed., p61, New York, Raven Press 1993
 - 7) Orloff JJ, Wu TL, Stewart AF: Parathyroid hormone-like proteins: Biochemical responses and receptor interactions. *Endocr Rev* **10**:476, 1989
 - 8) Budayr AA, Nissenson RA, Klein RF, Pun KK, Clark OH, Diep D, Arnaud CD, Strewler GJ: Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* **111**:807, 1989
 - 9) Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersback JB, Warrell RP Jr, Olson BR, Wu TL, Mitnick ME: Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* **322**:1106, 1990
 - 10) Kukreja SC, Shevrin DH, Wimbiscus SA, Ebeling PR, Danks JA, Rodda CP, Wood WI, Martin TJ: Antibodies to parathyroid hormone-related protein lower serum calcium in athymic mouse models. *J Clin Invest* **82**:1798, 1988
 - 11) Moseley JM, Hayman JA, Danks JA, Alcorn D, Grill V, Southby J, Horton MA: Immunochemical detection of parathyroid hormone-related protein in human fetal epithelia. *J Clin Endocrinol Metab* **73**:478, 1991
 - 12) Weir EC, Brines ML, Ikeda K, Burtis WJ, Broadus AE, Robbins RJ: Parathyroid hormone-related peptide gene is expressed in the mammalian central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**:108, 1990
 - 13) Thiede MA, Daifotis AG, Weir EC, Brines ML, Burtis WJ, Ikeda K, Dreyer BE, Garfield RE, Broadus AE: Intrauterine occupancy controls expression of the parathyroid hormone-related peptide gene in preterm rat myometrium. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**:6969, 1990
 - 14) Hongo T, Kupfer J, Enomoto H, Sharifi B, Giannella-Neto D, Forrester JS, Singer FR, Goltzman D, Hendy GN, Pirola C, Fagin JA, Clemens TL: Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in primary rat aortic smooth muscle cells accompanies serum-induced proliferation. *J Clin Invest* **88**:1841, 1991
 - 15) Abbas SK, Pickard DW, Rodda CP, Heath JA, Hammonds RG, Wood WI, Caple IW, Martin TJ, Care AD: Stimulation of ovine placental calcium transport by purified natural and recombinant parathyroid hormone related protein(PTHrP) preparations. *Q J Exp Physiol* **74**:549, 1989
 - 16) Kremer R, Karaplis AC, Henderson J, Gulliver W, Banville D, Hendy G, Goltzman D: Regulation of parathyroid hormone-like peptide in cultured normal human keratinocytes. *J Clin Invest* **87**:884, 1991
 - 17) Soifer NE, Dee KE, Insogna KL, Burtis WJ, Matovcik LM, Wu TL, Milstone LM, Broadus AE, Philbrick WM, Stewart AF: Parathyroid hormone-related protein. Evidence for secretion of a novel mid-region fragment by three different cell types. *J Biol Chem* **267**:18236, 1992
 - 18) 강건욱, 이동수, 이경한, 정준기, 이명철, 김노경, 고창순: 악성종양관련 고칼슘혈증에서 C말단 부갑상선호르몬 관련단백의 측정. *대한내과학회지* **49**: 312, 1995