

악성종양환자의 호중구기능에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이 순 남 · 박 이 갑

=Abstract=

Neutrophil Function and the Effect of Chemotherapy on Neutrophil Function in Patients with Cancer

Soon Nam Lee, Lee Gap Park

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

It has been recognized for a long time that human malignant diseases are associated with immune deficiency states. Impaired phagocytic function, low levels of plasma opsonins, impaired bactericidal activity of granulocytes and macrophages, deficiency of myeloperoxidase, reduced migration of polymorphonuclear leukocytes and granulocytopenia have all been found in malignant condition primarily or secondarily.

Especially neutrophils are crucial to the body's defenses against infection. Defects in phagocytes can contribute to the local establishment and systemic spread of serious bacterial infection.

The authors studied neutrophil function in 40 control and 15 patients with acute myelogenous leukemia, 10 with non-Hodgkin's lymphoma, 40 with stomach cancer, 10 with hepatoma, 10 with pancreas cancer and 25 with other organ tumor to prove the mechanism of increased risk and the severity of infection using a battery of simple and reproducible neutrophil function tests as adherence to nylon wool fiber, migration under agarose method and nitroblue tetrazolium reduction test.

The results obtained are as follows :

1) On adherence to nylon wool fiber, the adherence was significantly decreased in patients with acute myelogenous leukemia, but increased in patients with lymphoma.

In patients with other solid tumors, there were no significant differences from those of controls. After chemotherapy with Cisplatin and 5-FU, the adherence was significantly decreased than that of prior to therapy.

2) On migration under agarose, the chemotactic differential was significantly decreased in patients with acute myelogenous leukemia but increased in patients with hepatoma and pancreas cancer. Presence of factors of those increment was suspected. After infusion of Cisplatin, chemotactic differential was decreased significantly but after infusion of 5-FU, it was decreased but there was no significance.

3) On NBT reduction test, NBT reduction was diminished in patients with acute myelogenous leukemia but increased in patients with hepatoma and pancreas cancer.

It is assumed that some unidentified factors would be present to enhance chemotaxis and NBT reduction in patients with hepatoma and pancreas cancer. After infusion of Cisplatin, NBT reduction was significantly decreased, but after infusion of 5-FU it was decreased but not significantly.

In patients with acute myelogenous leukemia, neutrophil functions were much impaired but in patients with solid tumors, there were no neutrophil function defects.

After chemotherapy with Cisplatin and 5-FU, neutrophil functions were much compromised and this would predispose to increased risk of infection.

서 론

악성종양환자에서 감염의 발생빈도 및 중증도는 건강인에 비해 높은 것은 잘 알려진 사실이다. 이는 악성종양환자의 면역기능의 장애에 의하여 탐식작용의 감소, 혈장 opsonin의 결여, 호중구나 단핵구의 기능감소로 방어기전의 장애가 있거나 항암제 및 방사선치료등에 의한 이차적인 방어기전의 손상때문이다^{1,3)}.

각종 종양환자의 감염에 대한 방어기전 연구는 주로 임파구나 단핵구에 관한 연구에 집중되었으며 일차적인 방어기전의 수행세포인 호중구에 관한 연구는 비교적 드문편이며 관심의 대상이 되지 못하였다. 그러나 악성종양환자에서 산발적인 호중구기능의 이상이 보고되어 있으며^{1,4,6)} 그 결과는 연구자에 따라 상당한 차이를 보이고 있어 이는 그 방법이 용이하지 않고 재현성이 없어 어떠한 방법도 호중구의 다양한 기능을 종합적으로 대표하지는 못하기 때문이다. 조혈계암환자에서는 호중구 및 단핵구의 기능검사에 관하여 많은 연구들이 있으나⁴⁾⁵⁾, 비조혈계암에서는 단핵구의 기능에 대한 연구는 있으나⁷⁾ 호중구 기능에 관한 연구는 드물며 최근 MadFadden⁸⁾이 항암제의 영향에 대한 실험을 보고하여 항암제에 의한 호중구 기능의 변화를 증명하였다.

근래에 악성종양 이외의 타 질환에서 그 질환의 병인규명을 위하여 또는 면역상태를 평가하는 척도로서 호중구의 기능검사가 시행되고 있으며 그 검사방법의 발달과 더불어 연구가 활발히 진행되고 있다.

그러므로 저자들은 조혈계암 및 비조혈계암환자에서 감염을 일으키는 원인중의 그 일부분으로 추정되는 호중구의 기능변화를 측정하기 위하여 비교적 용이

하고 재현성이 좋은 호중구의 종합적인 기능검사를 시행하였다.

즉 악성종양환자에서 호중구의 기능이 변화하는지 또 변화한다면 종양의 종류에 따라 차이가 있는가의 여부 및 cis-Diammine dichloroplatinum(II) (Cisplatin, cis-platinum, C-DDP)와 5-Fluorouracil (5-FU)을 투여한후 호중구기능에 미치는 영향을 규명하기 위하여 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

A. 연구대상

서울대학병원 내과에 입원한 악성종양환자중 처음 진단을 받았거나 6개월 이내에 치료받은적이 없는 급성골수성백혈병 15예, 악성 임파종 10예, 위암 40예, 간암 10예, 췌장암 10예, 기타장기암 25예등 총 110예와 대조군으로는 혈소판환혈을 위해 내원한 건강인 40예를 대상으로 하였으며 양군 모두 호중구의 기능에 영향을 미치는 감염, 노독증, 당뇨병 같은 질환이 없거나 alcohol, epinephrine, steroid, 소염제등의 사용 경력이 없었다.

대조군과 환자군의 연령의 중앙치는 40세, 42~54세였으며 남녀비는 각각 1.9 : 1과 1.6 : 1이었다(표 1).

B. 연구방법

호중구의 각각 다른 고유기능을 측정하는 방법으로는 nylon wool fiber를 이용한 부착능검사(adherence test), migration under agarose법에 의한 화학주성(chemotaxis) 검사와 nitroblue tetrazolium(NBT) 환원에 의한 탐식작용 측정으로 호중구의 종합적인 기

Table 1. Characteristics of control and patients with cancer

Group	Number	Age		Sex		Stage			
		Median	Range	M	F	I	II	III	IV
Control	40	40	18-54	26	14				
Acute myelogenous leukemia (AML)	15	42	18-64	8	7				
Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)	10	54	16-59	7	3		2	5	3
Stomach cancer	40	50	27-72	24	16		5	28	7
Hepatoma and pancreas cancer	20	45	36-68	14	6		8	10	2
Other organ tumor*	25	51	32-69	15	10				
Total	150								

*: Lung Cancer (13) Cervix Cancer (5) Hypernephroma (1) Colon Cancer (3)
 Esophageal Cancer (2) Melanoma (1)

능검사를 시행하였다.

채혈은 대조군 및 환자군에서 heparin을 10u/ml 농도로 첨가하여 채혈하였다. 항암제의 투여가 호중구의 기능에 미치는 영향을 측정하기 위해서는 Cisplatin과 5-FU 2제의 복합화학요법을 받은 10명의 위암환자를 대상으로 치료전과 Cisplatin 60mg/m²를 제1일에 정주한 후 혈중농도가 최고치에 도달하는 30~45분경에, 그리고 5-FU 1000mg/m²를 5% 포도당용액 1000ml에 혼합하여 10~12시간동안 지속정주를 제1~5일까지 5일간 주입한 직후에 상기방법과 동일하게 채혈하였으며 모든검사는 3번 반복시행 하였고 그 각각의 방법은 다음과 같다.

1. 호중구 부착능 검사

Silicon을 입힌 21cm길이의 Pasteur pipette에 scrubbed nylon wool fiber(3 denier, 4cm Type 200, Fawall Lab, Morton Grove, IL.) 70mg을 면봉으로 pipette의 shoulder 중앙에서부터 15mm가 되게 넣는다(제 1도).

시험관대에 시험관을 담고 pipette을 고정시킨후 37°C incubator에 보관하였으며 채혈된 혈액중 3ml를 각 1ml씩 3개의 pipette의 침단에 동시에 통과시켜 10분 경과후 아래의 공식에 의거하여 산출 평균하였다.

$$\% \text{ PMN adherence} = 100\% -$$

$$\left[\frac{\text{PMN/ml in effluent sample}}{\text{PMN/ml in original sample}} \right] \times 100\%$$

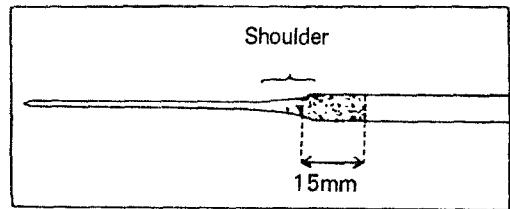


Fig. 1. Nylon fiber column packed in pasteur pipette.

2. 화학주성검사

호중구의 화학주성은 migration under agarose법으로 시행하였고 agar평판은 Nelson등⁹⁾의 방법을 수정한 cline¹⁰⁾의 방법을 이용하여 제작하였으며 그 방법은 아래와 같다.

Agarose(Type IV, Sigma, St. Louis, Mo.) 750mg을 3차증류수 50ml에 비등수조에서 녹인후 48°C로 식혀 항온수조에 보관하고 medium 199×10(Gibco, Grand Island, NY) 100ml, heat inactivated fetal calf serum (HIFCS, Gibco) 10ml, 1% glutamine 1ml, penicillin/streptomycin 용액(1% PC 500U, SM 500U/ml, Gibco) 1ml, NaHCO₃(Sigma) 0.09g과 28ml의 3차증류수를 혼합하여 48°C까지 높인후 두용액을 혼합하여 조직배양접시(60×15mm, Falcon, Oxnard, Calif.)에 6ml씩 넣어 평평하게 굳도록 하였다.

Agarose배지가 굳어지면 4°C 냉장고에 30~60분간 보관한후 2.5mm의 소공(well)을 2.5mm간격으로 3개 뚫어 1개조로 하였고 1개의 agarose 평판당 6개조로 그림과 같이 뚫었다(제 2도).

화학주성유인물(chemoattractant)은 5% zymosan

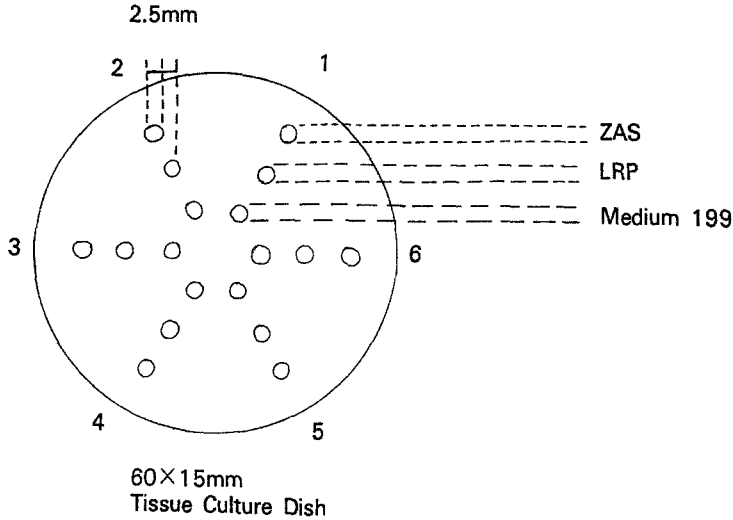


Fig. 2. Dimensions of tissue culture dish.

activated serum(ZAS)를 사용하였다.

백혈구부유액 제작은 Michæelson¹¹⁾, Park¹²⁾의 방법에 의하여 채혈된 혈액을 시험관(Falcon Plastic 15ml)에 넣어 2500 RPM에서 10분간 원심분리하고 leukocyte rich plasma(LRP)를 pipette하여 5% CO₂를 공급하면서 37°C incubator에 수직으로 30~45분간 세워 적혈구를 침전시켰다. 상청액인 LRP를 채취하여 medium 199으로 3회 세척한후 호중구가 2.5×10⁷/ml되게 조정하였다.

화학주성의 측정은 agarose 평판 각조의 3개 소공의 중앙소공에 LRP를, 내측소공에 medium 199을, 외측소공에는 ZAS를 pipette으로 각각 10μl씩 넣었으며 6개조 소공에 대조군 1예와 악성종양환자 5예를 같이 넣어 agarose 평판을 5% CO₂ 및 99% 습도를 유지하면서 37°C incubator에서 3시간 배양한후 agarose 평판을 무수메타놀과 formalin으로 고정하였다. Agarose 배지를 제거한후 조직배양접시를 Wright씨 염색하여 100배 현미경하에서 미세계를 사용하여 호중구의 유주거리를 측정하였다.

중앙소공의 가장자리에서 ZAS으로 유주한 세포집단의 침단까지의 직선거리(A)와 medium 199 방향으로 유주한 직선거리(B)를 측정하여 이 차이(A-B) 즉 화학주성변수(chemotactic differential)를 구했으며 동시에 3개의 평판을 배양하여 평균치를 구했다.

3. 탐식작용의 검사 : NBT 환원검사

탐식작용은 NBT환원검사로 시행하였으며 silicon

입힌 유리시험관에 채혈된 혈액 1ml와 90단위의 heparin을 넣어(100μ/ml) 그중 0.5ml를 취했다.

0.2% NBT 시약을 동량의 phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4)에 넣어 혼합한후 2000 RPM에서 10분간 원심분리하여 상청액 0.5ml를 취해 혈액 0.5ml와 함께 시험관에 넣어 37°C 항온수조에서 15분간 incubation하고 실온에 15분간 방치하였으며 cover glass에 도달한후 Wright씨 염색하여 호중구 100개를 세어 %로 나타내었다.

이상의 결과를 Student t-test로 통계처리하였다.

연구 결과

1. 호중구 부착능 검사

호중구부착능은 대조군의 35.1±8.4%에 비하여 급성골수성 백혈병환자군이 26.3±18.6%로 유의하게 저하되었으며(p<0.01), 급성골수성백혈병환자 15예 중 5예에서 대조군의 최저치보다 저하되었다.

악성임파종에서는 42.6±9.7%로 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 증가되었으며(p<0.05) 10예 중 4예에서 정상범위의 95% 이상이었다.

기타 고형암에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 그 분포는 매우 다양하였다(제 3도).

Cisplatin과 5-FU 복합화학요법을 받았던 위암환자 10예에서 치료전 37.7±9.1%에 비하여 Cisplatin 투여후 26.0±6.2%로 현저히 감소되었고(p<0.01), 5-FU

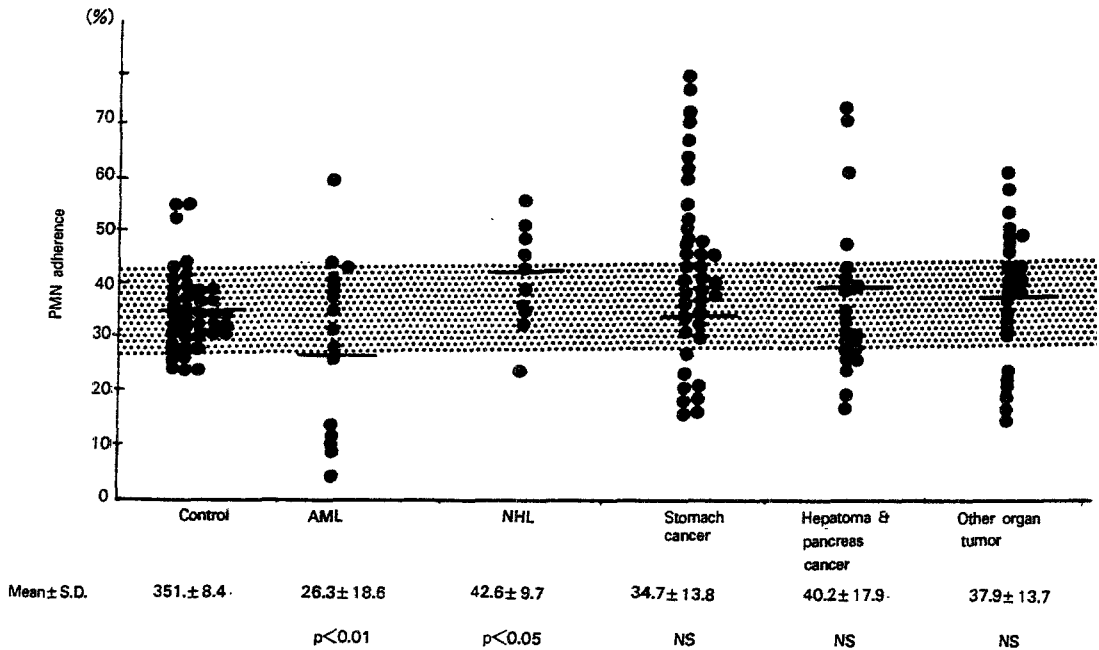


Fig. 3. Percent polymorphonuclear leukocyte adherence in control and patients with cancer. Small dotted area represents normal range \pm 1 S.D.

투여후에도 역시 $27.2 \pm 8.2\%$ 로 통계학적으로 유의하게 감소되었다($p < 0.05$) (제 4도).

2. 화학주성검사

화학주성변수는 대조군 15.0 ± 8.6 에 비하여 급성골수성백혈병환자군은 11.1 ± 4.3 으로 통계학적으로 유의하게 감소되었으나($p < 0.05$) 15예중 3예에서만 대조군의 95%범위 아래에 있었다.

반면 악성임파종에서는 10.7 ± 7.8 로 감소경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았으며 4예가 대조군의 95%범위 아래에 있었다.

위암환자에서는 17.8 ± 10.5 로 대조군과 유사하였으나 간암 및 췌장암 기타장기암에서는 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.001$, $p < 0.05$). 특히 간암과 췌장암 환자에서는 20예중 13예가 대조군의 95%보다 높은 범위에 있었다. 위암환자에서 Cisplatin 투여후에는 투여전 20.8 ± 7.1 에 비하여 11.8 ± 3.0 으로 통계학적으로 유의하게 감소되었으나($p < 0.01$), 5-FU 투여후에는 19.8 ± 10.8 으로 약간 감소하였으며 통계학적으로 유의하지 않았다(제 5도, 제 6도).

3. 탐식작용검사 : NBT 환원검사

NBT환원은 대조군에서 $10.0 \pm 2.8\%$ 이었고 급성골

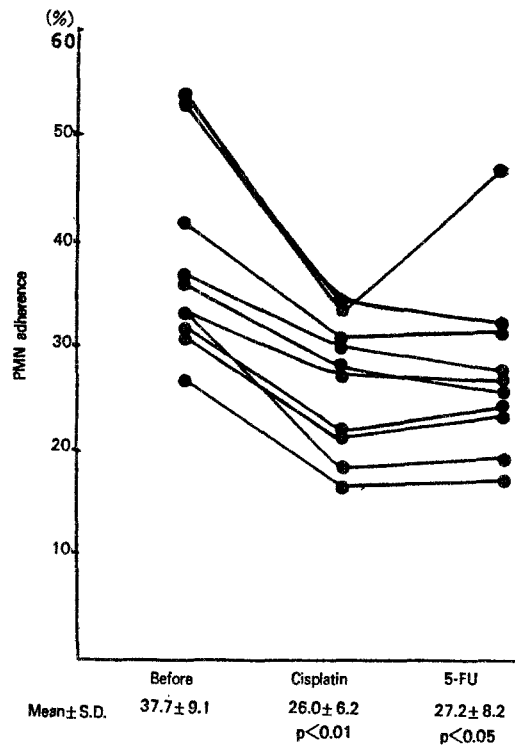


Fig. 4. Percent polymorphonuclear leukocytes adherence before and after chemotherapy.

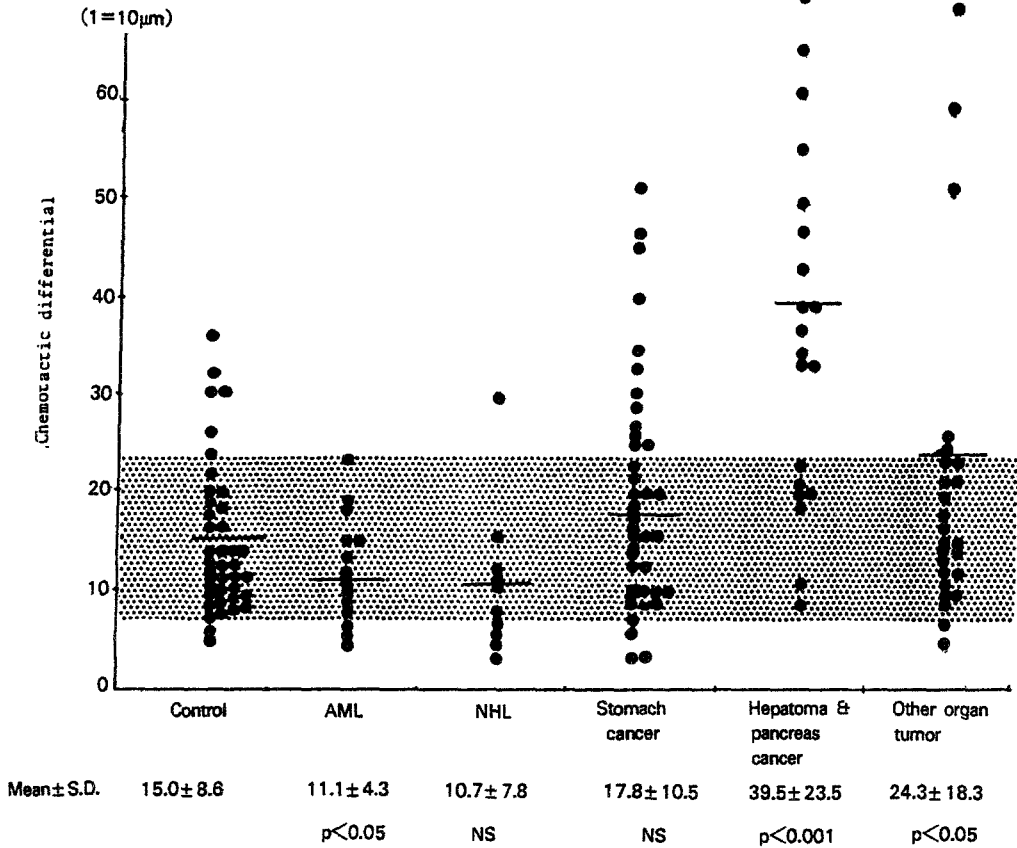


Fig. 5. Chemotactic differential in control and patients with cancer. Small dotted area represents normal range ± S.D.

수성백혈병환자군에서는 $6.2 \pm 3.2\%$ 로 현저히 감소되었으며 ($p < 0.01$), 대조군의 최저치보다 낮은 예가 15예 중 8예 있었다. 악성림파종환자군에서는 약간 증가되었으나 통계학적 유의성은 없었다.

고형암중 간암및 췌장암환자에서는 현저히 증가되었으며 ($p < 0.001$), 대조군보다 낮은 예는 1예도 없었다. 기타 고형암에서는 대조군의 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(제 7도).

위암환자에서 Cisplatin 투여후에는 $6.5 \pm 4.2\%$ 로 투여전 $11.0 \pm 5.1\%$ 에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소되었고 ($p < 0.05$), 5-FU 투여후에는 $7.0 \pm 3.3\%$ 로 약간 감소되었으나 통계학적 유의성은 없었다(제 8도).

고 찰

악성종양환자는 각종 감염증에 대한 방어기전의 연구는 주로 임파구나 단핵구기능에만 집중되었으며 일차적인 방어기능의 수행세포인 호중구에 대하여는 드물고 또한 관심의 대상이 되지 못하였다. 그러나 감염에 대한 방어기전의 연구로 드물게 호중구기능의 이상이 보고되고 있으며 그 결과는 연구자에 따라 상당한 차이를 보이고 있다¹⁾⁶⁾¹³⁻¹⁵⁾. 이는 그 방법이 용이하지 않고 연구자에 따라 통일된 방법이 없이 다양할 뿐아니라 표준화되어 있지 않고 재현성이 없어서 어떠한 방법도 호중구의 다양한 기능을 대표하지 못하고 있기 때문이다. 근래에 비종양성 타질환인

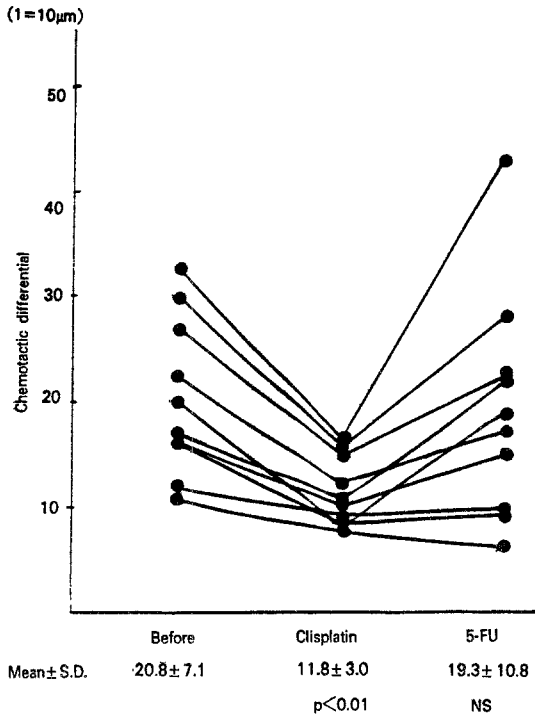


Fig. 6. Chemotactic differential before and after chemotherapy.

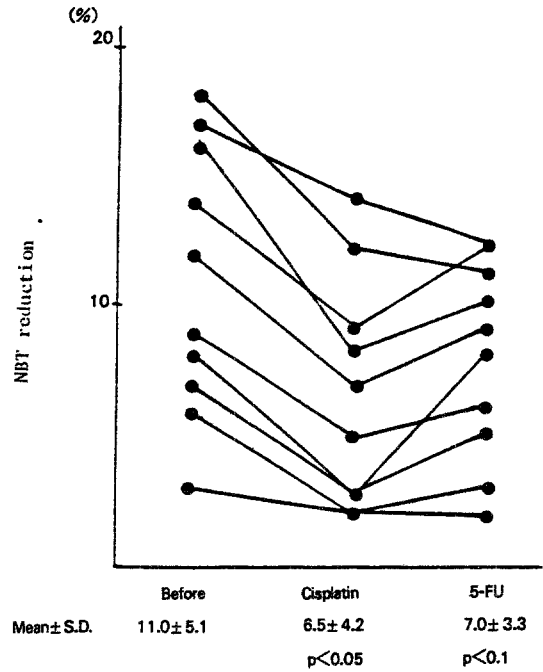


Fig. 8. Nitrobluetetrazolium reduction before and after chemotherapy.

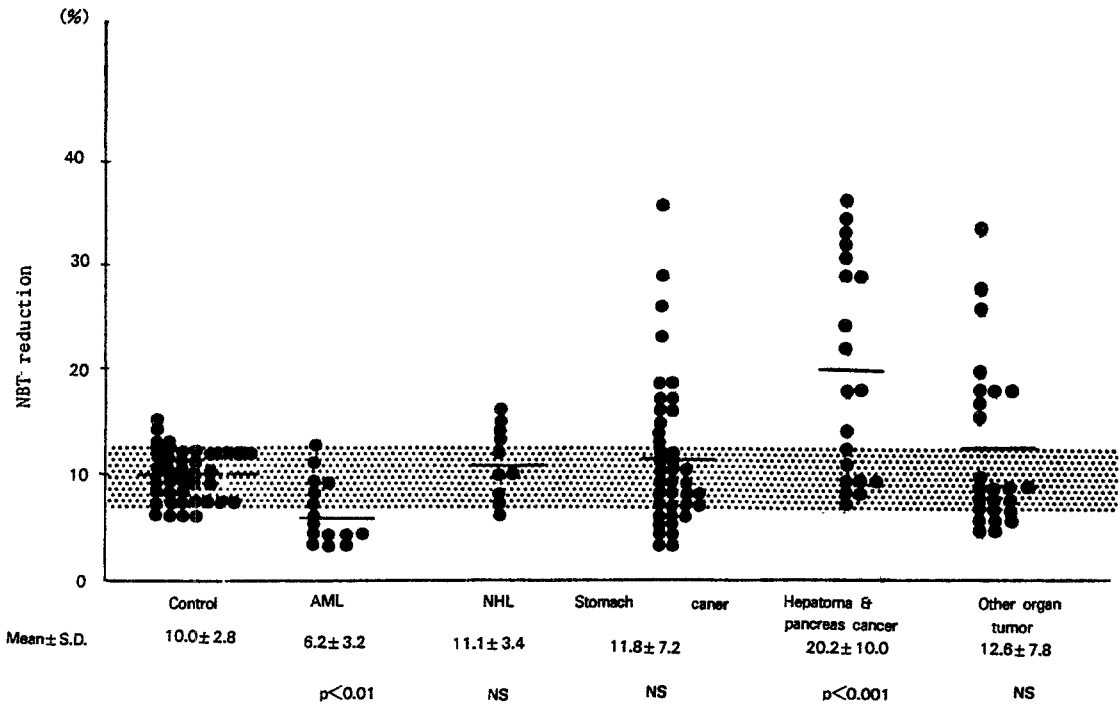


Fig. 7. Nitroblue tetrazolium reduction in control and patients with cancer. Small dotted area represents normal range ± S.D.

치주염, 피부질환, 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 Adult Respiratory Distress Syndrome(ARDS) 등 여러 질환에서 병인규명을 위한 시도 및 면역상태를 평가하는 척도로서 호중구기능검사가 시행되고 있으나 여러 연구자들간에 같은 질환에서도 보고자에 따라 결과의 상당한 차이를 보이고 있다¹⁶⁻²⁰).

본 연구에서는 악성종양환자를 조혈계암과 비조혈계암으로 대별하여 대조군과 비교하였으며 백혈구 부착능은 MacGregor 등^{22,23}이 nylon wool fiber를 사용하여 측정된 결과와 인체 endothelial monolayer를 사용하여 측정된 결과가 동일하다고 하여 nylon wool fiber를 사용하였다. 부착능의 증가는 호중구가 혈관 내에서 빨리 유출되는 경우이고²⁴, alcohol, steroid이나 소염제의 사용시에는 부착능이 감소되므로^{22,25} 본 연구에서는 이러한 경우는 배제하였다.

급성골수성백혈병환자에서 부착능은 감소되었으며 이의 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 Boxer 등²⁵은 prostaglandin I₂ 투여후의 부착능 감소기전은 cyclic AMP 증가에 의한 호중구 세포막에 부착된 칼슘이온의 감소때문이라고 설명하였다.

악성림파종환자에서 부착능은 대조군에 비해 증가되어 Flidner 등⁶의 보고와 유사하였다.

다른 고형암에서는 부착능이 대조군과 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며 암의 종류에 따른 차이도 없어 호중구기능의 첫단계인 부착능은 큰 결함이 없는 것으로 밝혀졌다.

본 연구에서는 Cisplatin과 5-FU 2제복합화학요법을 실시한 위암환자에서 이 두 약제가 부착능의 감소를 초래함을 알 수 있었고 이는 아직까지 Cisplatin이나 5-FU의 영향에 대하여는 다른 보고가 없어 비교할 수가 없었다.

화학주성은 chemotaxis와 random migration으로 대별되며 화학주성유인물을 향한 migration은 화학주성유인물의 선택에 따라 그 정도가 크게 좌우된다. 화학주성유인물로는 생체내의 주된 유인물인 C₅a와 bacterial endotoxin, N-formyl methionyl leucyl phenylalanine(FMLP) 등 polypeptide를 사용하며^{10,26} 본 연구에서는 건강인의 혈청을 zymosan으로 활성화시킨 C₅a를 사용하였다. 화학주성의 연구는 근래 여러질환에서 활발히 연구가 진행되고 있으나 그 결과는 연구자에 따라 동일질환에서도 다르다.

본 연구에서 시행한 migration under agarose 법은

다른 검사방법인 호중구의 유주를 현미경으로 직접 관찰하는 방법이나²⁶⁻²⁸ time lapse chromatography에 의한 측정²⁹, filter system^{12,30}과 skin window technique 등의 방법에 비교하면 장애요인이 적고 시간이 적게 걸리며 조작이 간편하고 재현성이 좋아 이 방법을 선택하였다. 이 방법은 Cutler³¹에 의해 처음 guinea pig 화학주성 측정에 이용되었고 Nelson 등⁹에 의해 인간에 처음 이용되었으며 chemokinesis와 random migration을 동시에 측정할 수 있다는 장점이 있다.^{9,10,32}

본 연구에서 화학주성변수는 대조군에 비해 급성골수성 백혈병환자에서는 유의하게 감소되었으며 임파종 역시 감소되었으나 통계학적 유의성은 없어 Flidner 등⁶의 보고와는 다르다.

고형암증 위암에서는 대조군과 차이가 없었으나 간암, 췌장암환자에서는 증가되어 있었으며 이의 요인은 밝혀져야 할 것이다. 일반적으로 고형암환자에서는 화학주성이 감소되며 쥐의 섬유육종에서 chemotactic inhibitor인 저분자량물질이 분비됨이 보고되었다³³. 또한 lymphokine의 연구가 진전됨에 따라 이중에는 호중구의 화학주성을 억제 또는 촉진하는 인자들로 관여할 것으로 생각된다.

항암제가 화학주성에 미치는 영향에 관하여는 이미 methotraxate, 4-OH cyclophosphamide, vinblastin 등에 의해 화학주성이 감소됨이 알려졌고³⁴⁻³⁷, vincristine, daunorubicin, doxorubin에 의해서도 감소됨이 보고되었다⁸.

본 연구에서 cisplatin 투여후에 현저한 감소를 보여 위 약제들과 유사한 결과를 나타냈으나 5-FU에서는 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다.

MacFadden 등⁸은 정상인의 호중구에 항암제를 노출시켜 화학주성의 감소가 항암제의 용량과 유관하다고 보고하였으나 본 연구에서는 환자에서 직접 채혈하여 현재 사용하고 있는 항암제의 혈중농도에서도 화학주성이 감소됨을 알 수 있었다.

탐식작용검사에는 zymosan의 탐식, candida 또는 포도상구균의 탐식, 탐식시의 효소변화 또는 respiratory burst에 의한 산화물질의 측정, NBT 환원검사가 등이 있으나^{26,32,38,39} 용이하게 할 수 있는 장점 때문에 NBT의 자연환원 검사를 택하였다. NBT환원은 대조군에 비해 급성골수성 백혈병환자에서는 감소되었으며 악성 임파종에서는 약간 증가되었으나 통계학적

유의성은 없었고 Fliedner⁶⁾의 악성림프종에서는 증가가 없었다는 보고와는 약간 다르다.

NBT환원은 고형암환자에서 대조군과 비슷하였으나 그중 간·췌장암환자에서는 상승되어 있어 이 역시 요인을 밝혀야 할 것이다.

Cisplatin과 5-FU 2제 복합화학요법군에서 Cisplatin 투여후 NBT환원이 감소됨을 알 수 있었고 5-FU 투여후에도 감소되었으나 통계학적 유의성은 없었다. 이상으로 종합적인 호중구의 기능검사를 시행하여 악성종양환자에서 호중구기능의 변화는 종양의 종류나 항암제의 종류에 따라 영향을 받으므로 이러한 기능변화의 원인을 더욱더 연구하여 규명해야 될 것으로 생각된다.

결 론

각종 악성종양환자 총 110예에서 호중구 부착능 검사, 화학주성 검사, NBT 환원 검사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 호중구부착능은 대조군에 비해 급성골수성백혈병환자에서 통계학적으로 유의하게 감소되었고 임파종환자에서는 통계학적으로 유의하게 증가되었으나 다른 고형암에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

Cisplatin과 5-FU 화학요법후 부착능은 유의하게 감소되었다.

2) 화학주성변수는 대조군에 비해 급성골수성백혈병환자에서 통계학적으로 유의하게 감소되었으나, 간·췌장암환자에서는 통계학적으로 유의하게 증가되었고 다른 고형암환자에서는 대조군과 비슷하였다. 화학주성변수는 Cisplatin 투여후에는 통계학적으로 유의한 감소가 있었으나 5-FU투여후에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

3) NBT 환원검사는 대조군에 비해 급성골수성백혈병환자에서는 통계학적으로 유의하게 감소되었으나, 임파종, 위암과 기타장기암에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 간·췌장암에서는 유의하게 증가되었다.

NBT환원 역시 Cisplatin투여후 통계학적으로 유의하게 감소되었으며 5-FU투여후에도 감소되었으나 통계학적 유의성은 없었다.

이상의 결과로 급성골수성백혈병같은 호중구자체

의 결함이 있는 경우를 제외하고는 고형암에서의 호중구의 기능은 정상이었으며 이중 간·췌장암 환자에서의 화학주성과 NBT환원의 증가요인을 밝혀야 할 것이다.

Cisplatin과 5-FU 화학요법에 의해 호중구기능이 감소됨을 알 수 있었으며 고형암환자에서 화학요법에 의한 호중구의 기능감소가 감염의 감수성을 증가시키는 요인이 될 것으로 생각된다.

References

- 1) McCormack RT, Nelson RD and Bloomfield CD : *Neutrophil function in lymphoreticular malignancy. Cancer* 1979 : 44 : 920-926
- 2) Rodriquez V : *Principles of supportive care in cancer treatment ; Infectious complications and their treatment in principles of cancer treatment, New York McGraw-Hill Co., 1982*
- 3) Pizzo PA and Young RC : *Infections in the cancer patient, in cancer, principles and practice of oncology, Vol II. 2nd. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1985*
- 4) Goldman JM and Th'ng KH : *Phagocytic function of leukocytes from patients with acute myeloid and chronic granulocytic leukemia. Br J Haematol* 1973 : 25 : 299-308
- 5) Humbert JR, Mark and Hathaway WE : *Neutrophil bactericidal activity in leukemia. Cancer* 1976 : 37 : 2197-2200
- 6) Fliedner VV, Salvatori V, Higby DJ, Stutzman L and Park BH : *Polymorphonuclear neutrophil function in malignant lymphoma and effect of splenectomy. Cancer* 1980 : 45 : 469
- 7) Cameron DJ and Stromberg BV : *The ability of macrophages from head and neck cancer patients to kill tumor cells. Cancer* 1984 : 54 : 2403-2408
- 8) MacFadden DK, Saito S and Pruzanski W : *The effect of chemotherapeutic agents on chemotaxis and random migration of human leukocytes. J Clin Oncol* 1985 : 3 : 415-419
- 9) Nelson RD, Quie PG and Simmons RL : *Chemotaxis under agarose ; A new and simple method for measuring chemotaxis and spontaneous migration of human*

- polymorphonuclear leukocytes and monocytes. J Immunol* 1975 : 115 : 1650-1656
- 10) Cline MJ : *Methods in hematology, Leukocytes function*, Churchill Livingstone, New York, 1981
 - 11) MiChaelsson G : *Increased chemotactic activity of neutrophil leukocytes in psoriasis. Br J Dermatol* 1980 : 103 : 351-356
 - 12) Park, BH : *Chemotaxis of human neutrophil against gravity. Experientia* 1980 : 36 : 473-474
 - 13) Hancock BW, Bruce L, Sugden P, Ward AM and Richmond J : *Immune status in untreated patients with lymphoreticular malignancy-a multifactorial study. Clin Oncol* 1977 : 3 : 57-63
 - 14) Senn HJ and Jungi WF : *Neutrophil migration in health and disease. Semin Hematol* 1975 : 12 : 27-45
 - 15) Steigbigel RT, Lambert LH and Remington JS : *Polymorphonuclear leukocyte, monocyte, and macrophage bactericidal function in patients with Hodgkin's disease. J Lab Clin Med* 1976 : 88 : 54-62
 - 16) Czarnetzki BM, Kownatzki E, Dierich M and Frei PC : *Chemotaxis : Basic aspects of methodology, mechanisms and pathology. Arch Dermatol Res* 1983 : 275 : 359-364
 - 17) Ehrlich A and Mattison TD : *A serum inhibitor of neutrophil chemotaxis associated with hyperglobulinemia E in a patient with lymphoma and recurrent skin infection. Br J Dermatol* 1984 : 110 : 709-715
 - 18) 정종평 : 국소적 유년성 치주염환자의 화학주성능력에 관한 연구. 구강해부학회지 1983 : 7 : 35-41
 - 19) Fowler AA, Fisher BJ, Centor RM, Carchman RA : *Development of the adult respiratory distress syndrome : Regressive alteration of neutrophil chemotactic and secretory process. Am J Pathol* 1984 : 116 : 427-435
 - 20) Johnson CM, Rhodes and Katzmann JA : *Neutrophil function test. Mayo Clin Proc* 1984 : 59 : 431-434
 - 21) Lareau DE, Herzberg MC and Nelson RD : *Human neutrophil migration under agarose to bacteria associated with the development of gingivitis. J Periodontol* 1984 : 55 : 540-549
 - 22) Morley JE, Levine AS, Beyer S, Mooradian AD, Kaiser FE and Brwon DM : *The effects of aging and diabetes mellitus on human red and white cell calmodulin levels (chemotaxis/phagocytosis/calcium) Diabetes.* 1984 : 33 : 77-80
 - 23) MacGregor RR, Spagnuolo PJ and Lentnek AL : *Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisson, and aspirin, measured with an assay system. N Engl J Med* 1974 : 291 : 642-646
 - 24) MacGregor RR, Macarak EJ and Kefalides NA : *Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fiber. J Clin Inv* 1978 : 61 : 697-702
 - 25) Lentnek AL, Schreiber AD and MacGregor RR : *Induction of augmented granulocyte adherence by inflammation, mediation by a plasma factor. J Clin Invest* 1976 : 57 : 1098-1103
 - 26) Boxer LA, Allen JM and Baehner RL : *Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence. J Clin Invest* 1980 : 66 : 268-274
 - 27) Douglas SD and Quie PG : *Investigation of phagocytes in disease, Churchill Livingstone, Edinbergh, 1981*
 - 28) Zigmund SH : *Ability of polymorphonuclear leukocytes of oriented in gradients of chemotactic factors. J Cell Biol* 1977 : 77 : 606
 - 29) Zigmund SH : *Chemotaxis by polymorphonuclear leukocytes. J Cell Biol* 1978 : 77 : 269-287
 - 30) Keller HU : *Motility, cell shape and locomotions of neutrophil granulocytes. Cell Motility* 1983 : 3 : 47-60
 - 31) Ramsay WS : *Analysis of individual leukocyte behavior during chemotaxis. Exp Cell Res* 1772 : 70 : 129
 - 32) Boyden S : *The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med* 1961 : 115 : 453-466
 - 33) Cutler JE : *A simple in vitro method for studies on chemotaxis. Proc Soc Exp Biol Med* 1974 : 147 : 471
 - 34) Gallin J and Quie PG : *Leukocyte chemotaxis, methods, Physiology and clinical implications, Raven press, New York, 1978*
 - 35) Warabi H, Venkat K, Geetha V, Liotta LA, Brownstein M and Schiffman E : *Identification of low molecular weight inhibitor of leukotaxis from fibrosarcoma cells. Cancer Res* 1984 : 44 : 915-922
 - 36) Bandmann U, Norberg B and Rydgren L : *Polymor-*

- mononuclear leukocyte chemotaxis in Boyden chambers, effect of low concentrations of vinblastine. Scand J Haematol 1974 : 13 : 305-312*
- 37) Edelson PJ, Fudenberg HF : *Effect of vinblastine on the chemotactic responsiveness of normal human neutrophils. Infect Immun 1973 : 8 : 127-129*
- 38) Cream JJ and Pole DS : *The effect of methotrexate and hydroxyurea on neutrophil chemotaxis. Br J Dermatol 1980 : 102 : 557-563*
- 39) Gilbert DN, Starr P and Dubanks N : *Inhibition of neutrophil chemotaxis by 4-hydroxycyclophosphamide. Cancer Res 1977 : 37 : 456-459*
- 40) Faden H, Humbert J, Lee J, Sutyla P and Ogra PL : *The in vitro effects of new castle disease virus on the metabolic and antibacterial functions of human neutrophils. Blood 1981 : 58 : 221-227*
- 41) Seidegard J, Depierre JW and Pero RW : *Measurement and characterization of membrane bound and soluble epoxide hydrolase activities in resting mononuclear leukocytes from human blood. Cancer Res 1984 : 44 : 3654-3660*