

# 말초혈액 내 NK cell 측정을 통한 암환자의 종양 면역 기능 평가 가능성 고찰

장성일<sup>1</sup> · 최정은<sup>1</sup> · 이연월<sup>1</sup> · 조종관<sup>1</sup> · 유화승<sup>1</sup> \*

## Evaluation of Anti-tumor Immunity in Cancer Patients through Peripheral Blood Natural Killer Cell Measurements: A Review

Jang Sung-Il<sup>1</sup> · Choi Jung-Eun<sup>1</sup> · Lee Yeon-Weol<sup>1</sup> · Cho Chong-Kwan<sup>1</sup> · Yoo Hwa-Seung<sup>1</sup> \*

<sup>1</sup>East-West Cancer Center, Dunsan Oriental Hospital of Daejeon University

**Aim :** Natural killer (NK) cells are cytotoxic lymphocytes that lyse certain tumor- and virus-infected cells without any prior stimulation or immunization. This article aims to review the significance of evaluating peripheral blood NK cells to predict anti-tumor immune function and prognosis in cancer patients.

**Methods :** PubMed was used to create a database for this review. Search words of cancer, natural killer cell, prognosis were used to retrieve related articles. References of the collected articles were also reviewed.

**Results :** Current evidence indicates that decreased or absent NK cell count or activity is mostly associated with the development or progression of cancer. In patients with various types of cancer, NK cell activity was mostly associated with the cancer prognosis and survival despite some conflicting results.

**Conclusion :** The data shows the evaluation of anti-tumor immunity in cancer patients through natural killer cell measurement still remains a controversial matter. However, it is clear that the NK cell activity plays an important role in cancer and is associated with prevention of both early stage and metastatic cancer.

**Key words :** natural killer cell; NK cell; anti-tumour immunity; cancer

\*These authors contributed equally.

### I. 서론

한의학에서의 종양치료는 예로부터 내경<sup>1)</sup>의 ‘邪之所湊，其氣必虛’，‘正氣存內，邪不可干’ 이론에 근거하여 扶正培本法을 중요시하였다. 이는 생체의 음양, 기혈, 경락, 장부의 생리기능을 조

정, 증강하고 생체내의 항병능을 충분히 발휘하여 암세포를 소멸 또는 억제한다는 것으로, 인체내의 면역력 증강을 암 치료의 중요한 원칙으로 보고 있는 것이다<sup>2)</sup>.

현대의 한방 종양치료 또한 이러한 원칙에서 크게 벗어나지 않아 실제 임상에서의 치료는 양방에서의 항암치료의 부작용을 줄이고 면역력을 증가시키는 방향으로 초점이 맞춰져 있다.

한방 종양치료에 대한 연구 경향을 살펴보자면, 윤<sup>3)</sup> 등이 2000년부터 2010년까지 발표된 한방 종양치료에 대한 연구 현황을 보고한 논문

\* 교신저자 : 유화승, 대전광역시 서구 둔산동 1136번지 둔산한방병원 동서암센터(Tel: 82-42-470-9132, Fax: 82-42-470-9006, E-mail: altyhs@dju.kr)  
투고일 : 2012년 5월 4일 수정일 : 2012년 8월13일  
게재일 : 2012년 8월14일

서 한약물의 항종양 효과에 대한 연구가 62.4%로 압도적으로 많은 수를 차지하였으며, 면역기능 관련 연구는 9.5%로 두 번째로 많은 빈도수를 보인 것으로 나타났다. 하지만 부작용이 현저히 적다는 장점이 있을지라도 종양을 축소시키는 능력 자체만을 고려하였을 때는 한약물이 양방 항암제에 대하여 이점이 있는지를 평가할 수 있는 도구는 아직 명확치 않다. 또한 실제 임상에서 한방 치료는 한약물 투여만으로 이루어지는 것이 아니라 침치료, 뜸치료는 물론, 경우에 따라서는 한방물리치료, 호흡정신요법, 대사활성요법 등 여러 가지 치료들이 통틀어 이루어지고 있으며<sup>4)</sup>, 이를 통해 인체 스스로가 암에 대항할 수 있는 힘, 즉 면역력을 증가시켜 치료하는 것이 한방 암 치료에 있어서 매우 중요한 목표라고 할 수 있다.

이와 같이 한방 종양치료가 면역력 증강에 초점이 맞추어져 있다고 한다면, 실제 환자들을 치료하고 경과관찰을 함에 있어서 면역력을 측정하는 지표의 필요성이 대두되어 질 수 있다. 종양의 재발 혹은 전이 상태나 크기의 변화 등은 다양한 영상검사를 통해 쉽게 알 수 있으며, 경우에 따라서는 혈액 내 종양표지자를 검사하여 종양의 상태를 파악할 수도 있다<sup>5)</sup>. 그러나 환자의 면역력을 측정하는 방법은 아직까지 황금률(gold standard)이 명확히 규정되어 있지 않다. 예를 들어 면역기능과 관련이 있는 혈액 내 과립구, 림프구, 대식세포 등은 감염 등 영향을 받는 다른 인자들이 무수히 많아 종양과 관련된 판단 기준으로 적합하지 않다<sup>6)</sup>.

Natural killer cell (NK cell)은 사전에 항원감각 없이 암세포나 바이러스 감염세포를 살상할 수 있는 림프구 집단이다<sup>7)</sup>. NK cell은 바이러스나 세포내 세균으로 감염되거나, DNA가 손상되거나, 악성세포로 전환되는 등 스트레스를 받은 세포의 표면에 일반적으로 발현되는 분자들을 인식하여 수리가 불가능한 손상을 받은 세포와 종양세포를 제거한다<sup>8)</sup>. 여러 면역 관련 세포들 중 NK cell이 이렇게 암세포에 대하여 일차적으로 살상 작용을 함이 알려졌는데, 이를 통해 NK cell의 암 세포에 대항하는 면역기능 평가 척도로

서 활용 가능성을 생각해 볼 수 있다.

이에 저자는 실제로 암환자에게서 측정된 NK cell이 종양관련 면역 기능의 평가 척도 및 예후 인자로서 활용이 가능할 것인가에 대하여 문헌고찰을 통해 알아보하고자 하였다.

## II. 연구 방법 및 자료 수집

자료 수집 방법으로는 주로 전자데이터 검색을 사용하였으며, 그 외 단행본으로 출간된 서적 중 관련서적을 선택하여 필요한 범위를 요약 및 발췌하였다.

전자데이터는 2011년 10월 1일 PubMed에서 cancer, natural killer cell, prognosis로 검색하여 총 1,581편의 논문 중 말초혈액 NK cell의 예후인자에 대한 임상연구논문 23편을 검색할 수 있었다. 또 상기 수집된 논문의 참고 문헌을 통하여 관련된 논문 또한 참조하였다.

## III. 결과 및 고찰

NK cell은 커다란 과립 림프구의 뚜렷한 형태적 특징을 가지는 림프구의 일종으로 생물학적으로 중요한 기능을 수행한다. 이들은 세포 표면 표현형이나, 싸이토카인 프로파일, 그리고 항원 감각 없이 종양세포와 바이러스에 감염된 세포를 포함하는 다양한 표적 세포에 대하여 자발적으로 세포독성을 나타내는 능력이 있다는 점에서 T 림프구나 B 림프구와 구별된다<sup>9-11)</sup>.

NK cell은 두 가지 방법으로 표적세포를 인지하는 것으로 알려져 있다. 첫째, NK cell은 다른 세포의 이상을 구분할 수 있는 수용체를 가지고 있어서, 종양과 바이러스 감염 세포에서 발현되는 비정상적인 표면 항원을 인식하는 것은 물론, Major histocompatibility complex (MHC) class I 분자의 발현이 감소된 것 역시 인지할 수 있다. 한편, 일부 종양세포와 특정 바이러스에 감염된 세포는 표면에 항원을 발현하여 면역반응을 유발하는데, 이 때 항원이 발현된 세포의 표면에 여러 항체들이 결합하게 된다. NK cell은 세

포막에 항체 분자의 특정 부위를 인식할 수 있는 수용체를 가지고 있어 이를 이용하여 항체에 결합하고 이어서 표적세포를 파괴한다. 이것이 두 번째 방법이며 항체 의존 세포매개 세포독성 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)의 대표적인 예이다<sup>12)</sup>.

NK cell은 그 수나 활성도를 측정함으로써 평가되는데, 인체에서 NK cell의 수나 NK cell의 활성도는 말초혈액에서 측정할 수 있다. 이 때 NK cell의 수 측정은 말초 혈액 내 단핵구 (peripheral blood mononuclear cells)를 단일 세포유래 항체 (monoclonal antibodies)와 함께 염색하여 표시된 NK cell을 유세포분석을 통해 그 비율을 측정하는 방법으로 이루어진다. 이 수치는 differential lymphocyte count에 비교하여 절대 (absolute) NK cell 수로 전환될 수 있다. NK cell의 활성도는 말초 혈액 내 단핵구를 동위원소 표시된 표적세포 (예: K562 백혈병 세포)와 함께 시험관에서 짧은기간 배양하여 그 살상능력을 평가하는 방법을 통해 이루어진다<sup>11)</sup>.

NK cell의 수 및 활성도의 정상 범위는 각 실험실 별로 차이가 있을 수 있으나, 정상인을 대상으로 측정한 결과 활성도는 middle range 80%에 55~350 lytic unit (LU)/20/107 effector cell이며, 정상인에게서 측정된 NK cell 수의 평균은 순환 림프구의 약 5~20% 라고 밝혀지고 있다<sup>11,13)</sup>.

NK cell은 초기 및 전이암 예방에 있어 중요한 역할을 하며, 따라서 NK cell 매개 세포독성의 결함은 인체 종양형성의 초기 단계에 영향을 미치는 것으로 알려져있다<sup>14,15)</sup>.

이들 NK cell이 암환자의 종양 관련 면역 기능의 평가 척도로서 활용이 될 수 있으려면 실제 검사 결과와 임상 결과 및 예후와의 사이에 유의한 관련성이 있어야 할 것이다.

NK cell과 종양과의 관계에 대한 연구를 살펴 보자면, 우선 악성 종양 환자 및 정상 대조군 혹은 양성질환 환자의 NK cell의 수치 및 활성도를 비교한 연구가 초기의 연구에서부터 최근에 이르기까지 다양한 암종에 대하여 이루어졌음을 알

수 있다.

유방암 환자들을 대상으로 한 연구에서는 몇몇 환자들 K562 세포에 대하여 NK cell 활성도가 저하되어 있음이 밝혀졌다<sup>16)</sup>. 악성과 양성 유방 질환환자를 대상으로 NK cell 활성도를 관찰하여 비교하였을 때, 악성 환자에서 NK cell 매개 세포 용해가 유의하게 저하되었으며, 진행성 환자 (stage II, III, IV)에서 조기 환자 (stage I)에 비해 유의하게 활성도가 낮았고, 종양의 확산과 NK cell 활성도의 저하가 연관성이 있었다<sup>17)</sup>. 또, 림프절 병변이 있는 환자와 없는 환자의 NK cell 활성도를 비교하였을 때 각각 18%, 31%로 림프절 병변이 있는 환자에서 낮게 나타났다<sup>18)</sup>. 수술 및 항암치료 후의 유방암 환자에서 NK cell 활성도는 유의하게 감소하였으며, 이때 NK cell 활성도 수준과 종양의 최대직경 사이에는 반비례 관계가 있었다<sup>19)</sup>.

한 연구에서는 유방암 환자들은 NK cell의 수와 기능의 감소를 포함하여 숙주의 몇몇 면역 이상이 바뀐다고 제시하였는데, 이러한 결손은 clinical stage의 진행을 야기하는 것으로 보인다고 하였다<sup>20,21)</sup>.

정상인 대조군과 taxane-based chemotherapy를 시작하기 전의 진행성 유방암 환자 사이에는 NK cell과 lymphokine activated killer (LAK) cell의 독성 감소, interleukin (IL)-2, granulocyte-macrophage colonystimulating factor (GM-CSF), interferon (IFN)- $\gamma$ 의 감소, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 와 IL-6의 증가 등 몇몇 면역 체계 관련 변수가 확연한 차이를 보임이 관찰되었다<sup>22)</sup>.

stage I melanoma 환자를 대상으로 한 연구에서는 조직학적 형태와 NK cell 활성도를 측정한 결과 NK cell 활성도를 측정하는 것이 melanoma 환자의 중요한 추가적인 예후인자가 될 수 있음을 제안하였다<sup>23)</sup>.

진행성 폐암 환자를 대상으로 한 연구에서는 항암치료로 인한 NK cell 활성도 및 ADCC의 변화를 측정, 분석하였는데, 예후가 나쁜 환자들의 경우 치료 전에도 수치가 유의하게 낮았다. 또한

치료 후의 수치를 살펴보았을 때, 예후가 불량하며 진행성 병변(progressive disease) 상태의 환자 7명은 치료 후의 수치가 치료 전으로 회복되지 않았고, 반면 안정성 병변(stabilized disease) 상태의 환자 8명의 경우 일정 시간이 지난 후 치료 전 상태로 회복되었다. 이를 통해 NK cell 활성도와 ADCC가 진행성 폐암 환자에 있어 유용한 예후인자가 될 수 있음을 시사하였다<sup>24)</sup>.

식도, 기관지, 유방, 자궁경부, 자궁내막암 환자를 대상으로 관찰한 연구에서도, 안정적이거나 임상경과가 좋아지는 환자 8명 중 5명에서 NK cell 활성도가 증가하였으며, 임상경과가 불량한 3명 중 2명에서는 NK cell 활성도의 감소하였다<sup>25)</sup>.

두경부암 환자중 NK cell 활성도가 60 LU 보다 낮은 환자에서 60 LU 이상인 환자에 비해 원격 전이가 더 발생한 경향이 있었다<sup>26)</sup>.

위암 환자에서도 NK cell의 활성도는 병기와 증상의 위중한 정도, 종양의 크기와 파종에 연관이 있었으며, 활성도가 높은 그룹과 낮은 그룹의 5년 생존율에도 통계적으로 유의한 차이가 있었다<sup>27,28)</sup>.

대장암 환자에서 NK cell 및 몇몇 CD8+,

CD4+ T cell을 포함하는 CD57+ cell 수의 증가는 생존율 증가와 관련이 있었으며, 이 연구에서 stage III 결장암 환자 중 CD57+ cell 수가 많은 환자와 적은 환자의 5년 생존율은 각각 80%와 13%로(P=0.0008) 큰 차이를 보였다<sup>29,30)</sup>.

비뇨기계암 환자에서도 정상대조군에 비해 말초혈액 NK cell 수의 확연한 감소가 관찰되었으며<sup>31)</sup>, 방광암 환자에서 NK cell 활성도 수준과 임상병리학적 stage와의 관련성도 보고되었다<sup>32)</sup>. 침윤성 방광 이행세포암 환자와 정상인을 비교한 연구에서도 방광암 환자 그룹에서 T lymphocyte와 NK cell의 비율이 유의하게 낮았으며, 항암치료에 반응이 있는 환자의 치료 전 T lymphocyte와 NK cell level이 반응이 없는 환자에 비해 유의하게 높았다<sup>33)</sup>.

상기 내용들을 종합하여 정리하자면 말초혈액 내 NK cell의 수 혹은 활성도는 기본적으로 악성 종양 환자에서 정상인보다 저하되어있는 경향이 있고, 초기 암 보다는 진행성 암 혹은 질병 진행 상태가 더 심한 환자에서 더 저하되며, 각종 암종의 확산, 예후, 생존율, 치료에의 반응과도 관련이 있었다.

이상의 긍정적인 결과들을 보인 연구들을 정리해보면 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Studies of NK cell Activity as a Prognostic Factor for Cancer Progression

Title	Category	Sample size	Year
Natural cytotoxicity of peripheral blood lymphocytes and regional lymph node cells in breast cancer in women	Breast cancer	83	1981
Human breast cancer and impaired NK cell function	Breast cancer	33	1983
Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer	Breast cancer	75	1987
Relationship of natural killer cytotoxicity to clinical and biochemical parameters of primary human breast cancer	Breast cancer	121	1984
Competitive prognostic value of clinicopathologic and bioimmunologic factors in primary breast cancer	Breast cancer	55	1986
Cell mediated immune status in carcinoma breast	Breast cancer	36	1991
Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes	Breast cancer	30	2002

Relationship between natural killer cell activity and histological features of lymphocyte infiltration and partial regression of the primary tumor in melanoma patients	Melanoma	194	1982
Effect of chemotherapy on natural-killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in carcinoma of the lung	Lung cancer	15	1982
Prospective study of natural cytotoxicity in peripheral blood of patients with nonlymphoid solid malignancies	Esophageal, bronchogenic, breast, cervical, endometrial cancer	47	1984
Patterns of recurrence from head and neck cancer. An immunologic perspective	Head and neck cancer	183	1987
Observation on natural killer cell activity in gastric cancer patients and effect of nonspecific immunopotentiator administration on its postoperative reduction	Gastric cancer	79	1985
Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis	Gastric cancer	156	2001
The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma	Colorectal cancer	157	1997
Natural killer cell activity in patients with urologic cancer	Urologic cancer	62	1987
Clinical significance of natural killer activity in patients with transitional cell carcinoma of the bladder	Bladder cancer	96	1990
The prognostic value of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma treated using neoadjuvant M-VEC chemotherapy	Bladder cancer	30	1999

그러나 이러한 다수의 연구에도 불구하고 NK cell의 측정이 암 환자의 중앙 면역 능력 및 예후를 대변할 수 있을 것인가에 대하여서는 논란의 여지가 있다. 상기 연구들과 반대의 결론이 도출된 연구들을 살펴보면 다음과 같다.

한 연구에서는 유방의 양성 질환 환자와 악성 종양 환자 사이에 NK cell의 활성도가 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다<sup>34)</sup>. 유방암에 있어서 NK cell 활성도가 아니라 lymphokine-activated killer (LAK) cell이 액와 림프절 침범 개수와 관련이 있다고 보고한 연구 결과도 있었다<sup>35)</sup>.

60명의 유방암 환자를 대상으로 한 연구에서는 K562 백혈병 세포주와 MCF-7 유방암 세포주에 대한 NK cell의 활성도를 측정한 결과 양성질환 환자와 악성 종양 환자 사이에 차이가 없었다<sup>36)</sup>.

stage I, II melanoma 환자를 대상으로 한 연구에서는 중앙 제거술 2~4주 이후 측정된 NK cell 활성도는 무병생존기간 및 사망율과 관련성이 없었다. 따라서 상기 환자들에서 NK activity를 측정함은 예후와 연관성이 없다고 보고하였다<sup>37)</sup>.

15명의 stage III, IV 난소암 환자를 대상으로 수술 및 10주간의 thiotepa 근육주사 전후 말초혈액에서의 NK cell 활성도를 측정한 연구에서는, 수술 및 항암치료 후 NK activity가 감소함을 알 수 있었으나 NK cell 활성도의 감소와 질병 진행과의 상관관계에 대한 증거는 찾지 못하였다<sup>38)</sup>.

폐암 환자와 정상인 대조군을 대상으로 한 연구에서도 NK cell 비율이 폐암 환자군에서 정상군에 비해 높았고, 항암치료 이후 NK cell이 유의하게 감소하는 경향을 보였으나, 항암치료 후

Table 2. Studies Against NK cell Activity as a Prognostic Factor for Cancer Progression

Title	Category	Sample size	Year
Natural killer cell activity in women at "high risk" for breast cancer, with and without benign breast syndrome	Breast cancer	155	1984
Lytic effector cell activity and major depressive disorder in patients with breast cancer: a prospective study	Breast cancer	57	1995
Natural killer cell activities of patients with breast cancer against different target cells	Breast cancer	60	1988
No evidence for an association between natural killer cell activity and prognosis in melanoma patients	Melanoma	297	1983-1984
The effect of surgery and chemotherapy on blood NK cell activity in patients with ovarian cancer	Ovarian cancer	15	1983
Circulating lymphocyte subsets in patients with lung cancer and their prognostic value	Lung cancer	317	2011

NK cell이 증가하였던 그룹과 그렇지 않았던 그룹 간에 평균 생존기간의 유의한 차이는 보이지 않았다<sup>39)</sup>.

이상의 부정적인 결과들을 보인 연구들을 정리해보면 다음과 같다(Table 2). 논란의 여지가 있는 문제는 환자의 예후 및 상태를 평가하기 위한 NK cell 측정 방법에도 있다. 우선 그 측정 및 평가 방법은 위에서 설명한 바와 같이 크게 NK cell 수의 측정과 NK cell 활성도의 측정으로 나누어지는데, NK cell 활성도의 측정은 표적 세포를 대상으로 수 시간 배양하여 평가되는 것이므로 유세포 분석으로 단순히 NK cell의 수를 측정하는 것보다 시행 방법이 번거로우며, 무엇보다 표적 세포가 반드시 필요하다. 따라서 세포 분양에 대한 비용 때문에 NK cell 활성도 측정은 단순 NK cell 수 측정 방법에 비해 비용이 매우 높아질 수밖에 없다<sup>40)</sup>. 따라서 가능하다면 NK cell의 수를 측정하는 것이 더 쉽고 간편하게 접근할 수 있는 방법이라고 하겠다. 그러나 상기 연구 결과들을 살펴보면 대부분 표적세포에 대한 NK cell의 활성도를 측정하는 방법으로 시행된 것이 대부분이고, NK cell 수를 측정한 실험은 상대적으로 그 수가 적어<sup>20,29,31,33,39)</sup> NK cell의 수만 측정하는 것이 의미가 있을지 명확하게 단정 지을

수 없다.

이에 대하여 Whiteside 등은 정상인에서 말초 혈액에서 채취되는 순환하는 NK cell의 수와 NK 활성도는 관련이 있기는 하지만 특별히 강한 관련성이 있지는 않으며, 따라서 질병의 경과 중 혹은 치료 중에 NK cell의 수 및 활성도의 변화 모두를 적절하게 평가할 필요가 있다는 견해를 밝히고 있다<sup>11,41)</sup>. 그는 또한 생리주기의 변화, 운동, 스트레스, 감기 등의 바이러스 감염과 같은 일시적인 NK cell 반응의 경우 NK cell의 수는 NK cell의 활성도와 함께 변화하는 경향이 있으나, 선천 혹은 후천성 면역 결핍, 암, 위중한 바이러스 감염, 자가면역질환, NK cell 저하 증후군, NK cell 증가증, 간질환 등의 질병상태에서 나타나는 지속적인 NK cell 이상 반응의 경우 NK cell의 수 보다는 NK cell의 활성도가 질병의 진행상태를 더 민감하게 반영한다고 하였다<sup>11)</sup>.

최근의 몇몇 review 논문 등을 통해 90년대 이후의 연구들은 NK cell 등의 면역 세포의 예후 인자로서의 가치보다는, 주로 면역 세포를 이용한 암 치료 쪽으로 방향이 잡혀진 상태이며, 이와 함께 치료 효과를 높이기 위해 종양세포가 인체 면역을 피해가는 기전과 면역세포의 세포독성 능력을 향상 혹은 억제시키는 요인 및 기전에 대한

연구, 이를 활용한 실제 임상 면역 치료에 대한 연구 등이 시행되고 있음을 알 수 있었다<sup>15,30,42-44)</sup>.

한편, 말초혈액에서의 NK cell의 수 및 활성도에 대한 연구에서 상반된 결과들이 나오에 따라 종양 침윤림프구(Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL)가 암의 예후에 미치는 영향에 대하여 연구가 이루어지게 되었는데, 비교적 TIL의 침윤이 암의 예후에 긍정적인 영향을 미친다는 방향으로 결과가 도출되었다<sup>29,45-48)</sup>.

본 연구에서는 한방 암치료를 통한 면역력의 변화를 평가하기 위한 척도로서의 NK cell의 활용도에 대하여 고찰해보고자 하였으므로, 검사 방법의 가능성 및 편의성을 고려하지 않을 수 없다. 그러나 종양침윤림프구는 말 그대로 종양 주변부에 침윤되어있는 림프구로서, 측정을 위해서는 종양의 절개를 통해 조직 표본을 얻어내야만 검사가 가능하다는 단점이 있다. 따라서 종양침윤림프구의 측정은 한방의료기관 또는 지역의료기관 등에서 시행하기에는 여러 가지 제약이 있고, 수술 등 치료 이후 영상 검사상 잔존 종양이 보이지 않는 환자에서는 검사가 불가능하기 때문에 본 연구에서는 제외하였다.

상기 고찰 내용을 종합하여 볼 때 결론적으로 NK cell의 측정을 암 세포에 대항하는 면역기능 평가 척도로서 활용할 수 있을지의 여부는 아직까지는 단정 지을 수 없다. 그리고, 본 연구는 단순한 문헌 고찰일 뿐 메타 연구가 제대로 이루어지지 못하였기 때문에, 결론에 있어 얼마만큼의 타당성이 있는지를 명확하게 알 수는 없다는 한계가 있었다.

그러나, 본문에서 논한 임상 연구들을 종합적으로 고찰 하였을 때 부정적인 연구 결과 보다는 긍정적인 연구 결과들이 보다 우세한 경향성이 분명하였다. 또한, NK cell이 초기 및 전이암 예방에 있어 중요한 역할을 한다는 것파, 특히, 낮은 NK cell 활성도는 악성종양의 위험 요소일 뿐만 아니라 재발 예견, 치료의 반응, 무전이 생존 기간의 예후를 판단하는데 있어 유의하다는 것은 본문에서 논한 여러 review 논문을 통해 밝혀진

사실이다. 따라서 이러한 점들을 고려하였을 때 향후 지속적인 연구를 할 만한 가치가 있다고 판단된다.

## IV. 결론

현재까지의 연구들을 토대로 하였을 때 암환자의 종양 면역 능력을 대변하는 척도로서 말초 혈액의 NK cell의 수와 활성도를 모두 측정하는 것이 정확한 결과를 도출해 내기 위하여 가장 좋을 것이라고 판단된다.

그러나 검사의 편의성과 비용, 소요시간 등을 고려하였을 때 한방의료기관에서 NK cell의 수와 활성도 모두를 측정하기에는 현실적으로 제약이 따른다.

비록 NK cell의 수 보다는 활성도가 질병의 진행 상태를 더 민감하게 반영한다는 견해가 있기는 하나, 다수의 암환자들을 대상으로 실질적으로 연구가 이루어진 바는 없다. 때문에, 신뢰할 수 있을만한 규모의 암 환자를 대상으로한 연구에서 말초 혈액의 NK cell의 수를 측정하는 것만으로도 환자의 종양 면역 능력을 평가하는데 의미가 있다는 결과가 도출된다면, 향후 한방의료기관에서 보다 편리하고 폭넓은 연구가 이루어질 수 있을 것이다. 따라서 이에 대한 근거를 마련하기 위해 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. 홍원식 편저. 精校黃帝內經素問. 서울, 동양 의학연구원출판사, p37-38, 55, 57, 78, 82, 118-119, 122, 181, 213, 249, 256, 304, 305, 319, 326, 347-348, 1981.
2. 조종관. 한방임상종양학. 대전, 주민출판사, p140, 2001.
3. Yoon, J., Yoo, H.S., Lee, Y.W., Cho, C.K. An overview of current oriental medicine herbal cancer research in Korea. Chin J Integr Med. 17(4):251-256, 2011.

4. Park, H.M., Kim, S.Y., Jung, I.C., Lee, Y.W., Cho, C.K., Yoo, H.S. Integrative tumor board: a case report and discussion from East-West Cancer Center. *Integr Cancer Ther.* 9(2):236-245, 2010.
5. 박재갑, 박찬일, 김노경. *종양학*. 서울, 일조각, p227, 2009.
6. 이귀녕, 권오현. *임상병리과일*. 서울, 의학문화사, p347, 1045-1049, 1060-1066, 1075-1081, 2003.
7. 烏山 一, 강호일 역. *면역학 일러스트 맵*. 서울, 월드사이언스, p52, 2009.
8. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., 김각균 역. *최신면역학입문 3판*. 서울, 이퍼블릭, p34, 2009.
9. Hercend, T., Schmidt, R.E. Characteristics and uses of natural killer cells. *Immunol Today.* 9(10):291-293, 1988.
10. Trinchieri, G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol.* 47:187-376, 1989.
11. Whiteside, T.L., Herberman, R.B. Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1(2):125-133, 1994.
12. 미생물 면역분과학회. *최신면역학*. 서울, 라이프사이언스, p14-15, 2011.
13. Hata, K., Zhang, X.R., Iwatsuki, S., Van Thiel, D.H., Herberman, R.B., Whiteside, T.L. Isolation, phenotyping, and functional analysis of lymphocytes from human liver. *Clin Immunol Immunopathol.* 56(3):401-419, 1990.
14. Melief, C.J., Kast, W.M. Lessons from T cell responses to virus induced tumours for cancer eradication in general. *Cancer Surv.* 13:81-99, 1992.
15. Standish, L.J., Sweet, E.S., Novack, J., Wenner, C.A., Bridge, C., Nelson, A., Martzen, M., Torkelson, C. Breast cancer and the immune system. *J Soc Integr Oncol.* 6(4):158-168, 2008.
16. Cunningham-Rundles, S., Filippa, D.A., Braun, D.W, Jr., Antonelli, P., Ashikari, H. Natural cytotoxicity of peripheral blood lymphocytes and regional lymph node cells in breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 67(3):585-590, 1981.
17. Garner, W.L., Minton, J.P., James, A.G., Hoffmann, C.C. Human breast cancer and impaired NK cell function. *J Surg Oncol.* 24(1):64-66, 1983.
18. Levy, S., Herberman, R., Lippman, M., d'Angelo, T. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 5(3):348-353, 1987.
19. Fulton, A., Heppner, G., Roi, L., Howard, L., Russo, J., Brennan, M. Relationship of natural killer cytotoxicity to clinical and biochemical parameters of primary human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 4(2):109-116, 1984.
20. Hacene, K., Desplaces, A., Brunet, M., Lidereau, R., Bourguignat, A., Oglobine, J. Competitive prognostic value of clinicopathologic and bioimmunologic factors in primary breast cancer. *Cancer.* 57(2):245-250, 1986.
21. Mohanty, I., Nayak, M., Nanda, B.K. Cell mediated immune status in carcinoma breast. *Indian J Pathol Microbiol.* 34(1):1-6, 1991.
22. Tsavaris, N., Kosmas, C., Vadiaka, M., Kanelopoulos, P., Boulamatsis, D. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer.*



- 87(1):21-27, 2002.
23. Hersey, P., Hobbs, A., Edwards, A., McCarthy, W.H., McGovern, V.J. Relationship between natural killer cell activity and histological features of lymphocyte infiltration and partial regression of the primary tumor in melanoma patients. *Cancer Res.* 42(1):363-368, 1982.
  24. Saijo, N., Shimizu, E., Shibuya, M., Irimajiri, N., Takizawa, T., Eguchi, K., Shinkai, T., Tominaga, K., Shimabukuro, Z., Taniguchi, T., Hoshi, A. Effect of chemotherapy on natural-killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in carcinoma of the lung. *Br J Cancer.* 46(2):180-189, 1982.
  25. Stewart, L.D., Ades, E.W. Prospective study of natural cytotoxicity in peripheral blood of patients with nonlymphoid solid malignancies. *Clin Immunol Immunopathol.* 31(1):78-86, 1984.
  26. Schantz, S.P., Peters, L.J. Patterns of recurrence from head and neck cancer. An immunologic perspective. *Am J Clin Oncol.* 10(6):469-474, 1987.
  27. Oshita, H., Saji, S., Sugiyama, Y., Tanemura, H., Sakata, K., Tanaka, S., Ito, T. Observation on natural killer cell activity in gastric cancer patients and effect of nonspecific immunopotentiator administration on its postoperative reduction. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 86(10):1417-1425, 1985.
  28. Takeuchi, H., Maehara, Y., Tokunaga, E., Koga, T., Kakeji, Y., Sugimachi, K. Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 96(2):574-578, 2001.
  29. Coca, S., Perez-Piqueras, J., Martinez, D., Colmenarejo, A., Saez, M.A., Vallejo, C., Martos, J.A., Moreno, M. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 79(12):2320-2328, 1997.
  30. Shunyakov, L., Ryan, C.K., Sahasrabudhe, D.M., Khorana, A.A. The influence of host response on colorectal cancer prognosis. *Clin Colorectal Cancer.* 4(1):38-45, 2004.
  31. Ma, C.P., Yu, D.S., Yeh, M.Y., Chang, S.Y., Han, S.H. Natural killer cell activity in patients with urologic cancer. *Eur Urol.* 13(6):397-400, 1987.
  32. Carballido, J., Alvarez-Mon, M., Solovera, O.J., Menéndez-Ondina, L., Duránte, A. Clinical significance of natural killer activity in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 143(1):29-33, 1990.
  33. Soygür, T., Bedük, Y., Baltacı, S., Yaman, O., Tokgöz, G. The prognostic value of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma treated using neoadjuvant M-VEC chemotherapy. *BJU Int.* 84(9):1069-1072, 1999.
  34. Pross, H.F., Sterns, E., MacGillis, D.R. Natural killer cell activity in women at "high risk" for breast cancer, with and without benign breast syndrome. *Int J Cancer.* 34(3):303-308, 1984.
  35. Sachs, G., Rasoul-Rockenschaub, S., Aschauer, H., Spiess, K., Göber, I., Staffen, A., Zielinski, C. Lytic effector cell activity and major depressive disorder in patients with breast cancer:

- a prospective study. *J Neuroimmunol.* 59(1-2):83-89, 1995.
36. Hamilton, G., Reiner, A., Teleky, B., Roth, E., Kolb, R., Spona, J., Jakesz, R. Natural killer cell activities of patients with breast cancer against different target cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 114(2):191-196, 1988.
37. Hersey, P., Edwards, A., Milton, G,W., McCarthy, W,H. No evidence for an association between natural killer cell activity and prognosis in melanoma patients. *Nat Immun Cell Growth Regul.* 3(2):87-94, 1983-1984.
38. Lukomska, B., Olszewski, W,L., Engeset, A., Kolstad, P. The effect of surgery and chemotherapy on blood NK cell activity in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 51(3):465-469, 1983.
39. Luo, J., Ling, Z., Mao, W. Circulating lymphocyte subsets in patients with lung cancer and their prognostic value. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 14(8):669-673, 2011.
40. 한국세포주은행 <http://cancer.snu.ac.kr/sub/catalog.php?CatNo=27>
41. Whiteside, T,L,, Herberman, R,B. The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 53(1):1-23, 1989.
42. Atreya, I., Neurath, M,F. Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 8(4):561-572, 2008.
43. Mitchell, D,A,, Fecci, P,E,, Sampson, J,H. Immunotherapy of malignant brain tumors. *Immunol Rev.* 222:70-100, 2008.
44. Chu, C,S,, Kim, S,H,, June, C,H,, Coukos, G. Immunotherapy opportunities in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 8(2):243-257, 2008.
45. Ishigami, S., Natsugoe, S., Tokuda, K., Nakajo, A., Che, X., Iwashige, H., Aridome, K., Hokita, S., Aikou, T. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer.* 88(3):577-583, 2000.
46. Takanami, I., Takeuchi, K., Giga, M. The prognostic value of natural killer cell infiltration in resected pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 121(6):1058-1063, 2001.
47. Hsia, J,Y,, Chen, J,T,, Chen, C,Y,, Hsu, C,P,, Miaw, J., Huang, Y,S,, Yang, C,Y. Prognostic significance of intratumoral natural killer cells in primary resected esophageal squamous cell carcinoma. *Chang Gung Med J.* 28(5):335-340, 2005.
48. Türkseven, M,R,, Oygür, T. Evaluation of natural killer cell defense in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 46(5):34-37, 2010.