

고형암 환자에서 종양 진행 예측인자로서 혈중 비타민 B₁₂의 유용성

오혜경¹, 이지영², 윤성우², 어완규³, 한성림^{1,4}

¹서울대학교 생활과학대학 식품영양학과, ²강동경희대병원 한방암센터 한방내과, ³강동경희대병원 혈액종양내과, ⁴서울대학교 생활과학연구소

Prognostic Role of Serum Vitamin B₁₂ in Solid Tumor Patients

Hye Kyung Oh¹, Jee Young Lee², Seong Woo Yoon², Wan Kyu Eo³, Sung Nim Han^{1,4}

¹Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Seoul National University, Seoul, Korea

²Department of Internal Korean Medicine, Korean Medicine Cancer Center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

³Department of Hematology/Medical Oncology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

⁴Research Institute of Human Ecology, College of Human Ecology, Seoul National University, Seoul, Korea

Background: Serum vitamin B₁₂ has been suggested as one of the cancer diagnostic markers and predictors for survival in cancer patients. In this study, we investigated the relationship between vitamin B₁₂ and tumor progression.

Methods: Solid tumor patients who had serum vitamin B₁₂ levels and radiologic test follow-up were included in the study. A total of 55 patients were included. Receiver operating characteristic analysis was performed to determine the cut-off value of vitamin B₁₂ for tumor progression. Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard model for time to progression (TTP) were performed. Subgroup analysis was performed on patients with or without liver lesion (hepatocellular carcinoma and liver metastasis).

Results: The cut-off value of vitamin B₁₂ for tumor progression prediction was 691.4 pg/mL, the sensitivity was 57.1% and the specificity was 59.3%. Patients with vitamin B₁₂ ≥ 691.4 pg/mL had shorter median TTP (2.1 months vs. 3.4 months, *P*=0.011). In subgroup analysis of patients without liver lesion, median TTP was significantly shorter in patients with vitamin B₁₂ ≥ 691.4 pg/mL (1.6 months vs. 6.3 months, *P*=0.021), while there was no significant difference in TTP among the patients with liver lesion. Higher vitamin B₁₂ level (≥ 691.4 pg/mL) was an independent prognostic factor for tumor progression (adjusted hazard ratio 2.4, 95% confidence interval 1.2-4.8, *P*=0.019).

Conclusions: Serum vitamin B₁₂ level can be used as a predictor of tumor progression in patients with solid tumors especially in patients without liver lesion. Additional large scale prospective studies are required to confirm this.

Korean J Health Promot 2017;17(4):282-288

Keywords: Vitamin B₁₂, Biomarkers, Neoplasms, Disease progression

서론

비타민 B₁₂ (cobalamin)는 DNA 합성과 신경 기능 유지에 필수적인 비타민으로 결핍시 거대적아구성 빈혈, 신경전달결핍장애 등이 나타난다. 비타민 B₁₂의 결핍은 노인들에서 10-20%의 이환율을 보인다.^{1,2)} 비타민 B₁₂에 대한 연구는 결핍증과 관련된 연구가 주로 진행되어 왔으며 혈중 비타민 B₁₂ 수치가 상승한 경우에 대해서는 현재까지 관련

■ Received: August 30, 2017 ■ Accepted: October 13, 2017

■ Corresponding author: Sung Nim Han, PhD

Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Korea
Tel: +82-2-880-6836, Fax: +82-2-884-0305
E-mail: snhan@snu.ac.kr

임상지침이 제정된 바 없다. 그러나 결핍증을 진단하기 위해 비타민 B₁₂ 검사를 시행한 환자 중 결핍증은 11%에서 보고되는 반면, 수치가 상승한 환자군은 15%로 결핍증보다 더 높은 빈도로 혈중 비타민 B₁₂의 상승이 관찰된다는 연구 결과가 보고되었고,³⁾ 주로 고형암, 혈액암, 간질환, 신장질환과 같은 중증 질환 환자에서 혈중 비타민 B₁₂ 농도의 상승이 보고됨에 따라 그 의학적 중요성에 대하여 관심이 모아지고 있다.⁴⁾

특히 비타민 B₁₂와 암과의 관계에 있어서, 혈액암, 간암, 췌장암, 위암, 신장암, 폐암 등의 1년 이내 표준화 발생비 (standardized incidence ratio)가 비타민 B₁₂ 혈중 수준이 601-800 pmol/L (813-1084 pg/mL)인 환자군에서 3.4배, 800 pmol/L (1,084 pg/mL)을 초과하는 환자군에서 6.6배로 나타나 비특이적 종양 진단의 표지자로서 비타민 B₁₂의 가능성을 시사하였다.⁵⁾ 또한 대규모 코호트연구에서 혈중 비타민 B₁₂가 200-600 pmol/L (271-813 pg/mL)인 환자군과 비교하여 30일 사망률이 601-800 pmol/L (813-1084 pg/mL)인 환자군에서 1.9배, 800 pmol/L (1084 pg/mL)을 초과하는 환자군에서 2.7배 높았으며, 1년 이내의 사망률 역시 각각 1.6배, 1.9배 높아 혈중 비타민 B₁₂ 수준이 높을수록 30일 사망률과 1년 이내 사망률이 증가하는 양상을 보였다.⁶⁾ 간암 환자를 대상으로 한 생존분석연구에서는 비타민 B₁₂ 혈중 농도 699 pg/mL를 초과하는 경우, 그 이하인 환자군보다 사망에 대한 위험도가 2.9배 증가하는 등⁷⁾ 암 환자의 생존 예후인자로서 비타민 B₁₂의 활용 가능성이 제기되었다.⁸⁾

그러나 이렇듯 비타민 B₁₂와 종양과의 관련성에 대한 연구가 다각도로 진행되었지만, 종양 자체의 직접적인 진행에 대한 예측인자로서의 역할을 살펴본 연구는 없었다. 또한 비타민 B₁₂와 암과의 관련성을 조사한 현재까지의 연구에서는 공통적으로 비타민 B₁₂가 높은 군에서 암의 발병률이 높거나 생존 기간이 줄어드는 등 불량한 결과가 나타났으나,⁵⁻⁸⁾ 각각의 연구마다 비타민 B₁₂의 기준치가 달라, 이를 임상현장에서 바로 적용하는 것에는 무리가 있다. 이에 본 연구에서는 비타민 B₁₂ 검사와 영상의학적 검사를 시행한 고형암 환자를 대상으로 비타민 B₁₂가 종양 진행의 예측인자로 활용될 가능성이 있는지와 그 cut-off value를 제시하고 예측의 유효성을 평가해보고자 한다.

방 법

1. 연구 대상

2006년부터 2015년 6월까지 강동경희대병원에 내원한 암 환자 중에서 비타민 B₁₂ 검사와 영상의학적 검사를 시행하였고 첫 검사일을 기준으로 100일 이내에 두 가지 검사

의 재검이 이루어진 환자를 대상으로 하였으나, 30일 이내에 초기 재검이 이루어진 환자는 종양 진행 평가에 제한이 있으므로 제외하였다. 조직학적으로 암을 확진받은 자를 대상으로 하였으며, 혈액암과 림프종 환자군을 제외한 고형암 환자만을 대상으로 하였다. 비타민 B₁₂의 혈중농도에 영향을 줄 수 있는 비타민 B₁₂ 치료를 받은 환자는 연구에서 제외하였다. 내원한 고형암 환자 중 비타민 B₁₂ 검사를 재검사한 환자는 96명이었으나, 같은 기간 동안 영상의학적 검사가 이루어지지 않은 40명 및 비타민 B₁₂ 치료를 받은 1명의 환자를 제외한 총 55명의 환자를 분석 대상으로 삼았다. 본 연구는 강동경희대병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB approval number KHNMC0H 2017-07-006).

환자들의 나이, 성별, 원발암, 각 암종별 병기(stage), 간암 혹은 간전이로 인한 간의 병변 여부(liver lesion), 복막전이 여부, 생체활력도, 현재의 치료력을 차트분석을 통해 수집하였다. 각 암종별 병기는 American Joint Committee on Cancer 기준으로 평가하였고, 환자의 생체활력도는 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)를 기준으로 평가하였다.

2. 연구 설계

첫 번째 영상검사와 두 번째 영상검사를 비교하여 종양 진행을 평가하였다. 종양 평가 결과에 따라 비타민 B₁₂ 농도의 변화를 살펴보고, 첫 번째 혈액검사 수치를 기준으로 종양 증식에 대한 비타민 B₁₂의 적정 cut-off value를 구하였다. 종양 진행 기간(time to progression, TTP)은 첫 번째 영상검사일을 기준으로 종양이 진행될 때까지의 기간으로 정의하여 조사하였다. 최종 조사일은 2017년 2월 28일을 기준으로 하였다. 본 연구를 통해 얻은 cut-off value를 기준으로 첫 번째 검사의 비타민 B₁₂ 농도에 따라 cut-off value 이상인 군과 미만인 군으로 나누어 각 군 간 TTP를 비교하였다. 간의 병변 여부는 비타민 B₁₂ 농도에 영향을 줄 수 있으므로 간의 병변을 가진 환자군과 그렇지 않은 환자군을 나누어 추가적으로 TTP에 대한 소그룹분석을 시행하였다.

3. 비타민 B₁₂ 측정 및 영상분석

비타민 B₁₂의 측정은 혈청을 이용한 면역분석법(immunoassay)으로 ADVIA Centaur[®] XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)를 사용하였다. 영상의학적 검사의 경우 computed tomography (CT) 혹은 magnetic resonance imaging 검사를 대상으로 하여 첫 번째 검사와 두 번째 검사를 비교하여 종양의 변화를 평가하였다. 영상

의학과 전문의의 판독을 기준으로 저자들이 협의하여 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1⁹⁾을 기준으로 종양 측정의 합이 20% 이상의 증가를 보인 경우를 진행성 병변(progressive disease, PD), 최소 30%의 감소를 보인 경우를 부분관해(partial response, PR), 진행성 병변과 부분관해 사이를 안정상태(stable disease, SD), 종양의 완전 소실을 보인 경우를 완전관해(complete response, CR)로 정의하였고, 치료 후 경과관찰 중이나 재발의 증거가 없는 경우를 무병상태(no evidence of disease, NED)로 정의하였다.

4. 통계분석

결과는 n (%) 혹은 평균±표준오차로 나타내었다. Wilcoxon's signed rank test를 통해 비타민 B₁₂ 농도 변화의 유의성을 확인하였다. Cut-off value는 예측의 정확도를 검증하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curves를 사용하였다. 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 계산하였고, 양성 예측도(positive predictive value) 및 음성 예측도(negative predictive value)를 계산하였다. 또한 Kaplan-Meier curve를 통해 TTP를 분석하였고, 그룹별 TTP의 차이는 log-rank test로 검증하였다. 또한 비타민 B₁₂가 종양 진행과 관련된 예측인자인지 확인하기 위해 Cox proportional hazard model을 사용하였다. 통계는 PASW version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 통계적인 유의성은 *P*값이 0.05보다 작은 것을 기준으로 삼았다.

결 과

1. 환자군의 특징

환자군의 특징은 표 1에 요약하였다. 주로 위암과 간담도암 환자가 많았으며 그 외에 폐암과 대장암 환자 등이 포함되었다. 전이암 환자가 42명(76.4%), 현재 항암 치료 중인 환자가 34명(61.8%)이 있었다. 또한 간의 병변이 있는 환자가 29명(52.7%), 목막전이 있는 환자가 12명(21.8%)을 차지하였다. 대부분의 환자는 ECOG PS가 1-2로 양호하였다. 100일 이내에 이루어진 종양 평가시에 RECIST 기준으로 진행성 병변은 28명(50.9%)의 환자에서 관찰되었고, 안정 상태를 유지하고 있는 환자는 20명(36.4%), 부분관해를 이룬 환자는 1명(1.8%)이 있었으며, 완전관해를 이룬 환자는 없었다. 6명의 환자(10.9%)는 무병 상태를 유지하였다(1명의 환자는 관찰기간 동안 진행성 병변이 발견되었다). 첫 번째 검사의 비타민 B₁₂ 평균은 840.0±70.0 pg/mL,

두 번째 검사의 비타민 B₁₂ 평균은 1,050.4±135.2 pg/mL였다.

2. 혈중 비타민 B₁₂ 수준과 종양 진행의 예측도

환자들의 병기별 비타민 B₁₂ 검사의 평균 농도를 비교한 결과, IV기 환자의 경우(n=42) 혈중 비타민 B₁₂ 농도가 1,040.1±110.6 pg/mL로 가장 높았고, III기 환자의 경우(n=5) 724.0±192.6 pg/mL였으며, II기 환자는(n=1) 568 pg/mL, 무병 상태의 환자(n=7)는 587.1±138.4 pg/mL로 나타났다. 비타민 B₁₂의 혈중 수치 변화는 진행성 병변군(n=28)에서는 42.3% 증가(428.3±192.9 pg/mL 증가)로 그 변화가 유의미하였으나, 안정 상태군(n=20)과 부분관해와 무병 상태를 유지하고 있는 군(n=7)에서는 그 변화가 유의미하지는 않았다(Table 2). ROC 곡선을 통해 얻은 비타민 B₁₂의 종양 진행 예측과 관련한 cut-off value는 691.4 pg/mL였고,

Table 1. Characteristics of patients

	Total (n=55)
Gender	
Male	27 (49.1)
Female	28 (50.9)
Age	56.1±1.5
Tumor origin	
Lung cancer	7 (12.7)
Breast cancer	2 (3.6)
Gastric cancer	22 (40)
Colon cancer	6 (10.9)
Hepatobiliary/pancreatic cancer	11 (20)
Genitourinary/Gynecological cancer	5 (9.1)
Others	2 (3.6)
Stage	
NED	7 (12.7)
II	1 (1.8)
III	5 (9.1)
IV	42 (76.4)
ECOG PS	
1	24 (43.6)
2	21 (38.2)
3	9 (16.4)
4	1 (1.8)
Concurrent chemotherapy	
Yes	34 (61.8)
No	21 (38.2)
Liver lesion ^a	
Positive	29 (52.7)
Negative	26 (47.3)
Peritoneal metastasis	
Positive	12 (21.8)
Negative	43 (78.2)

Abbreviations: NED, no evidence of disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Values are presented as number (%) or mean±standard error.

^aLiver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis.

Table 2. Changes in serum vitamin B₁₂ levels according to tumor response

	Serum vitamin B ₁₂ levels (pg/mL)			<i>P</i>
	T1	T2	Change (T2-T1)	
PD (n=28)	944.1±87.7	1,372.4±227.1	428.3±192.9	0.031
SD (n=20)	710.7±113.9	813.2±149.7	102.6±129.4	0.737
PR+NED (n=7)	791.3±273.5	440±56.9	-351.3±229.6	0.499

Abbreviations: PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response; NED, no evidence of disease; T1, first measurement; T2, second measurement.

Values are presented as mean±standard error.

P values by Wilcoxon's signed rank test.

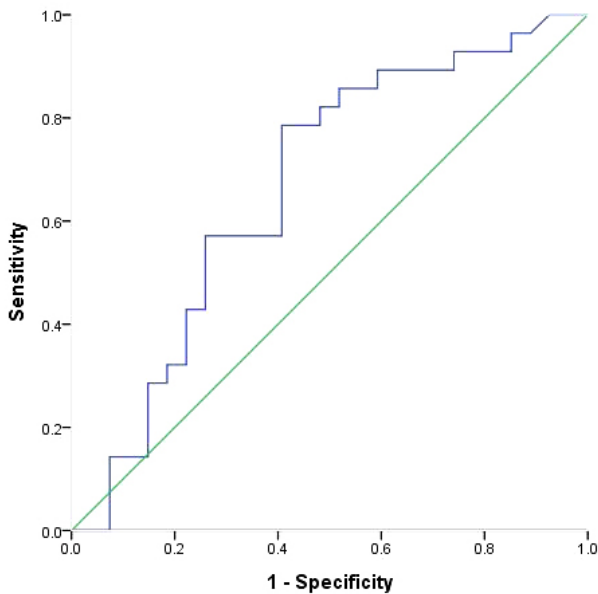


Figure 1. Progression receiver operating characteristic curve for vitamin B₁₂. 691.4 pg/mL was the cut-off value for serum vitamin B₁₂ level related with tumor progression.

민감도는 57.1%, 특이도는 59.3%로 나타났으며, area under the curve 면적은 0.667이었다. 양성 예측도는 59.3%, 음성 예측도는 57.1%를 보였다(Figure 1).

3. 혈중 비타민 B₁₂ 수준과 종양 진행 기간

총 55명의 환자 중 혈중 비타민 B₁₂ 수준이 cut-off value 이상인 군은 27명(49.1%), 미만인 군은 28명(50.9%)이었다. 이 중 9명의 환자는 최종적인 종양 진행 기간의 추적관찰에 실패하였다. 첫 번째 검사일을 기준으로 종양 진행이 나타나는 데 걸리는 시간의 중앙값(median TTP)은 2.5개월이었다. Kaplan-Meier curve를 통해 분석한 결과, 비타민 B₁₂ 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 군에 비해 TTP가 유의미하게 짧았다(2.1 months vs. 3.4 months, *P*=0.011). 비타민 B₁₂ 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 간의 병변을 가진 환자를 제외하였을 경우에도 의미 있게

TTP가 짧았지만(1.6 months vs. 6.3 months, *P*=0.021), 간의 병변을 가지고 있는 군에서는 유의미한 차이가 없었다(2.1 months vs. 1.8 months, *P*=0.816) (Figure 2). 종양의 진행에 영향을 끼칠 수 있는 성별, 나이, ECOG PS, 항암 치료 여부를 보정하고 시행한 Cox proportional hazard model에 의하면 혈중 비타민 B₁₂ 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 종양 진행에 대한 위험도(hazard ratio, HR)가 유의미하게 높았다(adjusted HR 2.4, 95% CI 1.2-4.8, *P*=0.019). 특히 간의 병변 여부로 나누어 시행한 소그룹분석에서, 간의 병변이 있는 군은 혈중 비타민 B₁₂ 수준에 따른 위험도에 차이가 없었지만(adjusted HR 1.0, 95% CI 0.4-2.5, *P*=0.969), 간의 병변이 없는 군에서는 미미한 위험도의 차이를 보였다(adjusted HR 4.0, 95% CI 1.0-16.0, *P*=0.053) (Table 3).

고 찰

본 연구에서는 혈중 비타민 B₁₂가 종양 진행의 예측인자로 활용될 가능성이 있는지와 그 cut-off value를 제시하고자 하였다. 혈중 비타민 B₁₂ 수준의 종양 진행의 예측에 대한 cut-off value는 691.4 pg/mL였으며, 이 이상인 군의 TTP는 그렇지 않은 군의 TTP보다 유의하게 짧았고, 비타민 B₁₂가 상승한 군은 TTP에 대한 위험도가 높아 비타민 B₁₂는 의미 있는 종양 진행 예측인자로 나타났다.

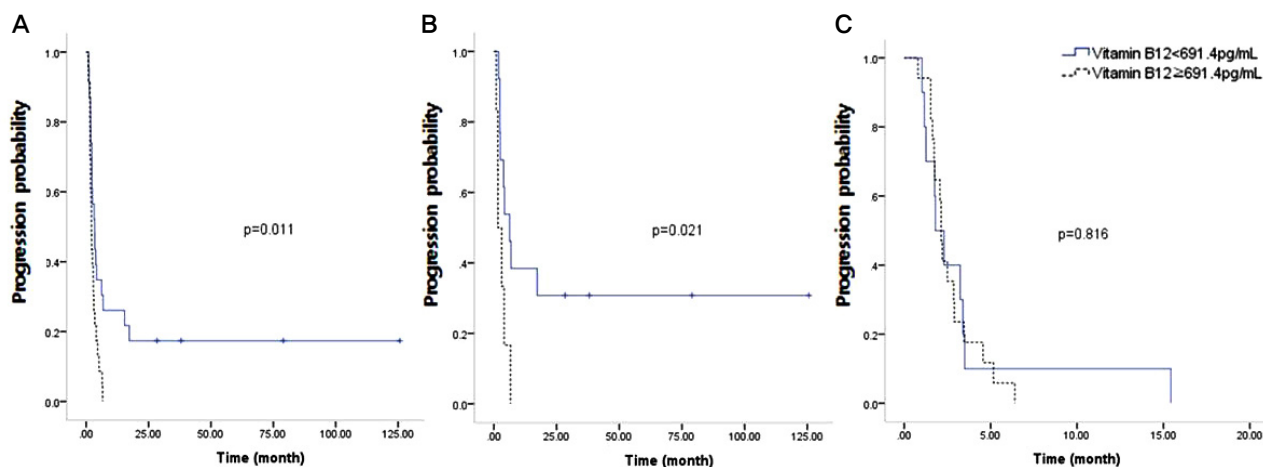
선행연구에서 비타민 B₁₂는 원발암에 대해 특이적이지는 않지만, 종양 진단의 표지자로서의 가능성을 보여주었으며,⁵⁾ 암 환자의 생존 예후인자로의 가능성이 제기된 바 있는데,^{6-8,10)} 공통적으로 비타민 B₁₂가 높은 군에서 불량한 결과를 보여주고 있으나, 연구별로 그 기준치는 상이하였다. Arendt 등⁵⁾의 연구에서는 인구조사를 통해 얻은 200-600 pmol/L (271-813 pg/mL)를 정상 참고치로 설정하여 비교하였으며, Ryg 등¹¹⁾의 연구에서는 1,200 pmol/L (1,626 pg/mL)을 기준 농도로 하여 조사하였다. 현재까지 암 환자를 대상으로 한 연구에서 비타민 B₁₂의 진단적 혹은 종양 진행의 예측을 위한 cut-off value를 제시한 연구는 없었으나, 암 환자 이외의 노인 환자를 대상으로 혈중 비타민 B₁₂ 수준과

사망률과의 관련성을 조사한 연구에서는 cut-off value를 400 pmol/L (542 pg/mL)로 제시한 바 있다.¹²⁾ 본 연구에서 비타민 B₁₂의 종양 진행 예측과 관련된 cut-off value는 691.4 pg/mL로 나타났는데, 이는 혈중 비타민 B₁₂의 정상 참고범위(reference interval)와 관련된 연구에서 제시된 값인 133-595 pmol/L (180-806 pg/mL)¹²⁾나 130-670 pmol/L (176-908 pg/mL)¹³⁾ 범위 안에 있어 향후 적정 혈중 비타민 B₁₂ 수준과 관련한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

최근 종양의 진단 혹은 진행의 예측 및 치료의 모니터링을 위한 목적으로 종양 표지자(cancer biomarker, tumor marker)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이상적인 종양 표지자는 혈액이나 소변과 같이 검체를 쉽게 얻을 수 있고, 측정비용이 높지 않으며, 민감도와 특이도가 높은 것이지만 현재까지 임상 현장에서 활용되고 있는 종양 표지자는 모두 그 한계를 가지고 있다.¹⁴⁾ 예를 들어, α -fetoprotein (AFP)는 현재 간암(hepatocellular carcinoma)에 광범위하게 사용되고 있는 종양 표지자이나,¹⁵⁾ 간암 환자의 50%에서도 AFP가 정상범위로 나타났고¹⁶⁾ 민감도가 41-65%로 보고되었으며,¹⁷⁾ 암이 아닌 간경화나 간염에서도 AFP가 높아질 수 있어서 특이도도 낮은 것으로 나타났다.¹⁸⁾ Carbohydrate antigen 19-9의 경우 췌장암, 대장암, 위암에서 발현되나,¹⁹⁾ 암이 아닌 췌장염, 당뇨 등 대사질환에서도 높아질 수 있다.²⁰⁾ 위암의 종양 표지자에 대한 리뷰논문에서도 현재 상용하고 있는 위암 특이적인 종양 표지자의 민감도가 46.6-65% 정도로 나타났다.²¹⁾ 본 연구에서의 비타민 B₁₂와 종양 진행 예측과 관련된 민감도 및 특이도는 기존의 종양 표지자와 유사한 수준이며 향후 비타민 B₁₂와 종양 진행과 관련된 추가 연구 및 활용이 기대된다.

비타민 B₁₂와 종양의 진행과 관련하여 그 기전은 아직까지는 불분명한 부분이 많다. 비타민 B₁₂는 간에서 대사되고

Figure 2. Kaplan-Meier curve for time to progression (TTP). (A) All patients. Median TTP in patients with vitamin B₁₂<691.4 pg/mL and in patients with vitamin B₁₂≥691.4 pg/mL was 3.4 months (95% confidence interval [CI] 1.8-5.0) and 2.1 months (1.9-2.3), respectively ($P=0.011$). (B) Non-liver lesion^a group. Median TTP in patients with vitamin B₁₂<691.4 pg/mL and in patients with vitamin B₁₂≥691.4 pg/mL was 6.3 months (2.9-9.7) and 1.6 months (0.0-3.5), respectively ($P=0.021$). (C) Liver lesion group. Median TTP in patients with vitamin B₁₂<691.4 pg/mL and in patients with vitamin B₁₂≥691.4 pg/mL was 1.8 months (1.0-2.6) and 2.1 months (2.0-2.3), respectively ($P=0.816$). P values by log-rank test.



^aLiver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis.

Table 3. Risk for TTP according to vitamin B₁₂ level

Vitamin B12 level (pg/mL)	Total (n=55)	Liver lesion ^a	
		No (n=26)	Yes (n=29)
≥ 691.4	2.4 (1.2-4.8)	4.0 (1.0-16.0)	1.0 (0.4-2.5)
< 691.4	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
P	0.019	0.053	0.969

Abbreviations: TTP, time to progression; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

P values by Cox proportional hazard model.

^aLiver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis.

^bAdjusted for age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, and concurrent chemotherapy.

저장되며, 특정 결합 단백질(binding protein)에 결합하여 순환하고, 세포 내로 이동한다.²²⁾ 혈중 비타민 B₁₂ 농도는 결합 단백질의 농도와 양의 상관관계가 있다는 것이 알려져 있고,^{3,23,24)} 결합 단백질의 농도가 종양에 의해서 증가될 수 있어²⁵⁾ 종양의 활발한 증식으로 인하여 결합 단백질의 혈중농도가 증가함으로써 혈중 비타민 B₁₂ 농도가 상승하였을 가능성이 있다. Sysel 등²⁶⁾의 연구에 따르면, 암조직 및 암세포에서 비타민 B₁₂ 결합 단백질 중 하나인 transcobalamin (TC) II와 TC II receptor가 정상조직 및 정상세포보다 더 많이 발현되는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 암세포의 복제를 위해 비타민 B₁₂ 요구량이 증가하기 때문인 것으로 해석되었다. 그러나 비타민 B₁₂의 농도 증가가 단일 탄소 대사를 증대시키고, 이로 인해서 DNA 메틸화와 복구에 영향을 끼쳐 염색체 불안정성을 유발하고 종양 억제유전자의 발현을 제한하여 종양의 발달에 영향을 끼쳤을 가능성 역시 배제할 수 없다.²⁷⁾ 다만, 간암이나 간에서의 병변이 있는 경우에는 종양의 증식 및 진행으로 인한 직접적인 영향보다는 간으로부터 직접적인 용출의 가능성(hepatic cytolysis)²⁸⁾이 있으니 해석에 주의하여야 한다. 실제로 본 연구에서도 간의 병변이 있는 군에서는 비타민 B₁₂ 상승군과 비상승군 간의 TTP 및 종양의 진행에 대한 위험도에 차이가 관찰되지 않았다.

본 연구의 한계점은 비타민 B₁₂의 섭취량을 측정하지 않았다는 것이다. 하지만 1일 섭취량이 6 µg 수준일 경우까지는 혈중 비타민 B₁₂의 수준(~380 pmol/L, 515 pg/mL)과 비례관계에 있으나, 그 이상을 섭취하였을 경우에는 혈중 수준의 변화가 유의미하지 않았고,¹³⁾ 간암 환자에서 혈중 비타민 B₁₂ 수준에 따른 비타민 B₁₂ 섭취량은 유의미한 차이를 보이지 않았다.⁷⁾ 혈중농도에 영향을 끼칠 수 있는 비타민 B₁₂ 치료군은 분석에서 제외하여 비타민 B₁₂의 과공급에 의한 영향을 통제하고자 하였다. 또한 55명의 적은 수의 환자를 대상으로 하였고, 다양한 원발암을 가진 환자가 포함되어 특정 암에 대한 표지자로서의 기능을 살펴보지 못한 점이 한계점이다.

그러나 본 연구는 고형암에서 비타민 B₁₂가 종양 증식의 예측인자임을 확인한 최초의 연구로 그 예측 기준값을 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 다만, 기전적으로 혈중 비타민 B₁₂의 상승이 종양의 증식을 반영하는 결과인지 비타민 B₁₂ 상승 자체가 종양을 증식시키는 효과를 가지고 있는 것인지 불분명하다. 실험적으로 비타민 B₁₂가 결핍되도록 하였을 경우 림프구의 형성이 저해되어 면역 반응이 저해되고,²⁹⁾ DNA 오편입이 늘어나는 결과가 보고된 바 있으므로,³⁰⁾ 본 연구의 결과를 비타민 B₁₂ 투여가 직접적으로 종양의 증식을 유발할 것이라고 해석하는 것에는 주의하여야 한다. 추후 대규모의 암 특이적인 종양 반응 평가와 결부된

전향적 연구가 진행되기를 기대하는 바이다.

요 약

연구배경: 혈중 비타민 B₁₂는 종양 진단의 표지자이자 생존 예후인자로서의 가능성이 제기되었다. 본 연구에서는 혈중 비타민 B₁₂와 종양의 진행과의 관련성을 조사해보고자 한다.

방법: 비타민 B₁₂ 혈액검사와 영상검사를 반복하여 검사한 고형암 환자를 대상으로 차트리뷰를 시행하였다. 총 55명의 환자가 분석에 포함되었다. ROC 분석을 통해 비타민 B₁₂의 종양 예측과 관련된 cut-off value를 구하고자 하였으며, TTP에 대한 Kaplan-Meier method 및 Cox proportional hazard model 분석을 시행하였다. 간암 혹은 간전이로 인한 간의 병변 여부에 따른 소그룹분석을 시행하였다.

결과: 비타민 B₁₂의 종양 증식 예측에 대한 cut-off value는 691.4 pg/mL로 나타났으며, 민감도는 57.1%, 특이도는 59.3%로 나타났다. 혈중 비타민 B₁₂ 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자는 그렇지 않은 환자군에 비해 짧은 TTP 기간을 보였다(2.1 months vs. 3.4 months, $P=0.011$). 소그룹분석에서, 간의 병변이 없는 환자군에서 비타민 B₁₂가 691.4 pg/mL 이상인 환자는 그렇지 않은 환자군에 비해 짧은 TTP 기간을 보였으나(1.6 months vs. 6.3 months, $P=0.021$), 간의 병변을 가진 환자군에서는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 높은 혈중 비타민 B₁₂ 수치(≥ 691.4 pg/mL)는 종양 진행에 대한 독립적인 예측인자로 나타났다(adjusted HR 2.4, 95% CI 1.2-4.8, $P=0.019$).

결론: 혈중 비타민 B₁₂는 특히 간의 병변이 없는 환자군에서 고형암의 종양 진행과 관련된 예측인자로 활용될 수 있을 것으로 기대되었다. 추가적인 대규모의 전향적 연구가 진행되기를 기대한다.

중심 단어: 비타민 B₁₂, 생체 표지자, 종양 진행 기간

REFERENCES

- Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003;67(5):979-86.
- Lechner K, Födinger M, Grisold W, Püspök A, Sillaber C. Vitamin B12 deficiency. New data on an old them. Wien Klin Wochenschr 2005;117(17):579-91.
- Arendt JF, Nexø E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. PLoS One 2012;7(9):e45979.
- Arendt JF, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. Clin Chem Lab Med 2013; 51(3):489-96.
- Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma

- vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(23):1799-805.
6. Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiology* 2016;40:158-65.
 7. Lin CY, Kuo CS, Lu CL, Wu MY, Huang RF. Elevated serum vitamin B(12) levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer* 2010;62(2):190-7.
 8. Kelly L, White S, Stone PC. The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol* 2007;18(8):1395-9.
 9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
 10. Tavares F. Is the B12/CRP index more accurate than you at predicting life expectancy in advanced cancer patients? *J Pain Symptom Manage* 2010;40(1):e12-3.
 11. Ryg J, Nybo M, Hallas J. Cancer incidence in persons with elevated cobalamin levels. *Eur J Clin Invest* 2013;43(6):557-61.
 12. Schwettmann L, Berbu S. Reference interval and status for serum folate and serum vitamin B12 in a Norwegian population. *Clin Lab* 2015;61(8):1095-100.
 13. Bor MV, Lydeking-Olsen E, Møller J, Nexø E. A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):52-8.
 14. Salles N, Herrmann F, Sakbani K, Rapin CH, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(5):917-8.
 15. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract* 2013;22(1):4-11.
 16. Wu AH, Sell S. Markers for hepatocellular carcinoma. *Immunol Ser* 1990;53:403-22.
 17. Zhang K, Song P, Gao J, Li G, Zhao X, Zhang S. Perspectives on a combined test of multi serum biomarkers in China: towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage. *Drug Discov Ther* 2014;8(3):102-9.
 18. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 suppl 1):S108-12.
 19. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-feto-protein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):524-32.
 20. Yu J, Zhang S, Zhao B. Differences and correlation of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;4(3):441-9.
 21. Du R, Cheng D, Lin L, Sun J, Peng K, Xu Y, et al. Association between serum CA 19-9 and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *J Diabetes* 2017;9(11):1040-7.
 22. Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, Cardelli P, Giarnieri E, Montagnini M, et al. Measuring intragastric tumor markers in gastric cancer patients: a systematic literature review on significance and reliability. *Anticancer Res* 2017;37(6):2817-21.
 23. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21(3):113-30.
 24. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1632-42.
 25. Lildballe DL, Nguyen KQ, Poulsen SS, Nielsen HO, Nexø E. Haptocorrin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(1):72-9.
 26. Sysel AM, Valli VE, Nagle RB, Bauer JA. Immunohistochemical quantification of the vitamin B12 transport protein (TCII), cell surface receptor (TCII-R) and Ki-67 in human tumor xenografts. *Anticancer Res* 2013;33(10):4203-12.
 27. Donkena KV, Yuan H, Young CY. Vitamin Bs, one carbon metabolism and prostate cancer. *Mini Rev Med Chem* 2010;10(14):1385-92.
 28. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36(8):585-90.
 29. Fenech MF, Dreosti IE, Rinaldi JR. Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis* 1997;18(7):1329-36.
 30. Kapiszewska M, Kalembe M, Wojciech U, Milewicz T. Uracil misincorporation into DNA of leukocytes of young women with positive folate balance depends on plasma vitamin B12 concentrations and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. A pilot study. *J Nutr Biochem* 2005;16(8):467-78.