

## - 초청강연 -

### 암의 화학적 예방 (chemoprevention)

충북대학교병원 치료방사선과

박 우윤 교수

암은 현재 한국인의 사망원인 중 1위를 차지한다. 통계청이 발표한 2000년 한국인의 사망원인을 살펴보면 사망자의 24%가 암에 의한 것이며, 암에 의한 사망율은 해마다 증가하고 있다. 최근 분자생물학과 약리학의 발전으로 인해 1차적 또는 2차적 암 예방에 있어서 이른바 'chemoprevention (화학적 예방)'의 역할에 대한 관심이 증대되고 있다. '화학적 예방'은 암화를 억제 또는 역전시키고 침윤성 암으로 진행되는 것을 예방하기 위해 특정 영양소나 기타 화학물질을 사용하는 약리학적 조작(intervention)을 말한다. 이러한 암 조절 전략은 2개의 기본 개념, 즉 암의 다단계(multistep) 발생 과정과 지역 암화(field carcinogenesis)를 바탕으로 하고 있다. 암화는 최초의 변화(initiation)로 부터 수년 또는 수십년에 걸쳐 진행되는 특정 유전자와 형질 변이의 축적을 특징으로 하는 다단계의 과정이다. 지역 암화는 애초 두경부 종양에서 'field cancerization'이라는 개념으로 도입되었지만 이후 여러 상피세포암에도 적용될 수 있음이 밝혀졌다. 즉, 편평상피암이 발생할 위험이 높은 환자는 넓은 범위에서 육안적, 현미경적 또는 분자수준의 암화된 조직을 가지고 있다는 것이다. 따라서 화학적 예방의 요체는 넓은 지역에 걸쳐 암화 과정 내의 각 단계별 조절 또는 억제이다. 최근 발달된 분자생물학의 기법을 이용하여 암의 initiation(개시)과 progression(진행)에 관여하고 따라서 화학적 예방의 잠재적 표적이 될 수 있는 유전적 인자 또는 기타 세포의 구성 성분을 찾을 수 있게 되었다. 대장암을 비롯한 여러 암에서 암화 과정의 모델들이 제시되어 왔으며, 이들 유용한 모델부터 중간 생물학적 표지인자(biomarker)를 발견하여 이를 화학적 예방의 잠

재적 목표로 활용할 수 있을 것이다. 암의 화학적 예방에 관심을 갖게 된 초기에는 발암물질 대사의 이상과 이에 따른 DNA 변이 즉, initiation 이 특히 화학적으로 유발된 암화의 중요한 기전이므로 발암물질의 대사와 initiation 의 조절이 많은 관심을 끌었으나, 최근에는 암 전구세포가 암세포로 변화되는 것을 억제하는 항증식(antiproliferative) 또는 항진행(antiprogessive) 효과를 가진 물질의 발견에 보다 많은 관심을 갖게 되었다. 이러한 화학적 예방 제제에는 세포의 신호전달 조절제, 암유전자 활성의 억제제, 폴리아민대사의 억제제, 세포간 간극결합 신호전달의 증진제, 혈관생성억제제, 항산화제제 등이 있다. 최근 암 예방 및 치료의 유망한 방법의 하나로 apoptosis(아포프토시스; 세포사멸) 를 식이 또는 약리적으로 조절에 관심이 높아지고 있다. 정상조직에서 항상성(homeostasis)의 유지는 세포증식과 apoptosis 를 통한 세포사망 간의 균형을 나타낸다. 반면 종양에서는 apoptosis 의 억제 또는 이상 조절에 의해 세포 손실을 보다는 세포증식율이 높아진다. 많은 종류의 화학적 예방 제제 및 치료제가 암전구 또는 암세포에서 apoptosis 의 유도에 의해 항증식 작용을 하며, 몇몇 비타민이나 식물성화학물질도 이러한 방식으로 암세포의 성장을 억제하거나 지연시키는 성질을 갖고 있다. cyclooxygenase-2 (COX-2) (사이클로옥제나지-2) 의 선택적 억제를 통한 prostaglandin(프로스타글란딘) 합성 억제도 화학적 예방에 적용될 수 있는 유망한 방법의 하나이다. prostaglandin 은 암화 특히 대장암의 발생에 중요한 역할을 하며, aspirin, piroxicam, sulindac 등 비스테로이드성 항염증제 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 가 실험적 발암에서 방어효과가 있는 것으로 알려져 있다. aspirin 이나 다른 NSAIDs 를 정기적으로 섭취한 사람의 경우 대장암의 발생 위험이 낮다는 것도 역학적으로 입증되었다. 몇몇 NSAIDs 는 apoptosis 를 유도하여 암세포의 성장과 증식을 억제하는 것으로 보고되고 있다. 식품 또는 약용식물에 존재하는 많은 종류의 페놀성 화합물은 강력한 항산화 및 항염증작용을 갖고있고, 사람 암세포주에서 apoptosis를 유도하는 것으로 알려져 있어 암

의 화학적 예방에 유용하게 사용될 수 있다. 고추와 생강의 매운 맛을 내는 vanilloid 같은 페놀성 화합물은 생쥐에서 피부암의 진행을 억제시키고, TPA, okadaic acid 등의 암 촉진인자에 의해 유도되는 여러 생화학적 과정을 상쇄시키는 능력이 있다. 이들은 또한 암전구와 암세포의 apoptosis 를 유도한다. 포도와 적포도주에 있는 식물성알렉신(phytoalexin) 의 일종인 resveratrol 과 녹차에 함유된 주요 항산화 polyphenol 인 EGCG 는 넓은 범위의 항암효과를 갖고 있는데, 이들은 apoptosis 를 유도하고 세포주기의 정지를 통하여 암세포의 성장과 증식을 억제한다. 천연물에서 얻어지는 대부분의 polyphenol 들은 매우 다양한 작용을 하므로, 이러한 물질들의 임상적 적용에는 작용기전의 정확한 이해에 기초를 두어야 한다. 화학적 예방은 암화와 관련된 분자생물학적 과정에 대한 이해가 증가되면서 우선적으로 이를 이용할 수 있는 매우 매력적인 분야이다. 그러나 어떠한 화학적 예방 제제의 임상적 유용성은 오랜 기간에 걸친 무작위 임상 시험에 의해 입증되어야 한다.

#### .서론

방사선 치료는 다른 분야와 마찬가지로 빠른 속도로 변해 가고 있으며, 이로 인한 치료 성적도 비약적인 향상을 이루고 있다. 치료 기술의 발달, 특히 새로운 치료법이 등장할 때마다 제기되는 의문이 새로운 치료, 혹은 비교 치료 (rival plan)가 우수한 것인지 여부를 어떻게 판단하는가의 문제이다. 기술의 진보임을 입증하기 위하여는 반드시 이 과정을 거쳐야 함은 물론이다. 방사선 치료는 다른 의료 분야와는 달리, 치료의 효과에 대한 예측이 어느 정도 가능한 분야이다. 즉, 치료 계획을 통해 얻은 선량 분포 정보로부터 최종 치료 선량의 결정을 할 수 있다. 이는 개인차를 생각하지 않을 때, 종양에 대한 반응과 정상 조직에 생길 수 있는 부작용 가능성을 예측할 수 있는 지표로 활용할 수 있다는 것을 의미한다. 치료 비교는 새로운 기술, 혹은 다른 기술과의 대비를 위하여만 이루어지는 것은 아니다. 통상적인 치료에서도 더 좋은 치료 조건을 찾기 위한 노력으로 치료 비교가 임상에서 이루어지고 있다. 이렇듯 방사선 치료에 있어서 치료 방법의 비교는 중요한 역할을 하고 있으나, 어떤 방법을 사용하여야 하는 데는 합의에 이르지 못하고 있다. 본고에서는 방사선 치료 비교 방법들을 소개하고 앞으로의 전망을 고찰하고자 한다.