

구강내 점막염 치료제로써 표피세포성장인자

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과학교실

이 상 옥

서 론

두경부종양에 대한 방사선치료 시 발생하는 구강내 점막염은 가장 흔한 합병증 중의 하나이며, 특히 방사선치료 방법에 따라 점막염의 발생 강도는 직접적으로 영향을 받는다.¹⁻⁵⁾ 총선량이 많을수록, 일일 조사량이 많을수록 방사선 치료기간이 치료기간 단축될수록 심각한 점막염이 발생한다. 또한 항암제와 병용하는 경우 또는 수술 후 방사선치료하는 경우도 점막염의 악화 요인이 될 수 있다. 일일 1회 조사량이 200cGy로 방사선치료를 시행하는 경우 누적선량이 1000~2000cGy에 도달하면 점막염이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 최근 동시 항암방사선치료의 성적이 기존의 방사선 치료 단독에 비해서 우수한 것으로 밝혀지면서 동시 항암방사선치료에 대한 시도가 증가하고 있다.⁶⁻⁹⁾ 하지만 이 치료 방법을 시도함에 있어서 결정적 문제점은 중증도의 점막염이 발생하여 계획된 치료를 종료하기 어렵다는 점이다.⁹⁻¹¹⁾ 점막염의 발생은 연속적인 다양한 문제를 유발하여 계획된 방사선치료를 시행하는데 장애를 유발하여 궁극적으로 치료 결과에도 악영향을 미친다.^{12,13)} 심각한 점막염이 구강 또는 인후에 발생하는 경우 심한 동통을 유발하고 이런 환자들의 삶의 질이 저하되고 심한 경우 영양결핍으로 사망하는 경우

도 있다.¹⁴⁻¹⁸⁾

현재 임상에서 점막염이 발생하는 경우 동통완화를 위한 진통제가 쓰이고, 이차세균 감염을 막기 위해서 구강세척을 시행하고 있다. 그외 다양한 방법들이 시도되고 있지만 대부분 간접적으로 점막손상회복에 도움을 주는 방법들이다. 하지만 점막손상회복 자체에 영향을 미치는 치료방법은 없는 상태이다.

표피성장인자(epidermal growth factor, EGF)는 1962년 Cohen등이 최초로 생쥐의 악하선에서 발견하여 보고함으로써 세상에 알려 졌다.¹⁹⁾ 이후 Cohen 등이 1975년 사람의 노에서 재 발견되었다.^{20,21)} EGF는 분자량이 6045Da. 이고 53개의 아미노산으로 구성된 단일 사슬 폴리펩타이드로 3개의 이중 결합을 가지고 있는 물질이다.^{22,23)} 이후 EGF는 상피조직의 증식과 각질화에 작용하는 물질임이 밝혀졌다. 이후 EGF는 인체 내 다양한 조직에 존재하면서 조직을 구성하는 세포의 증식에 관여하는 것으로 알려졌다.²⁴⁻²⁷⁾ 특히 EGF는 피부, 점막, 각막 등의 상피세포 재생에 관여하는 중요한 성장인자로 알려져 있다. EGF는 인체의 체액과 조직에 전반적으로 다양하게 분포되어 있는데, 외부로 분비되는 체액에 해당하는 침, 모유, 소변, 정액, 눈물 등에 특히 높은 농도로 존재하는 것으로 알려져 있다.^{24,26-33)} 재조합표피

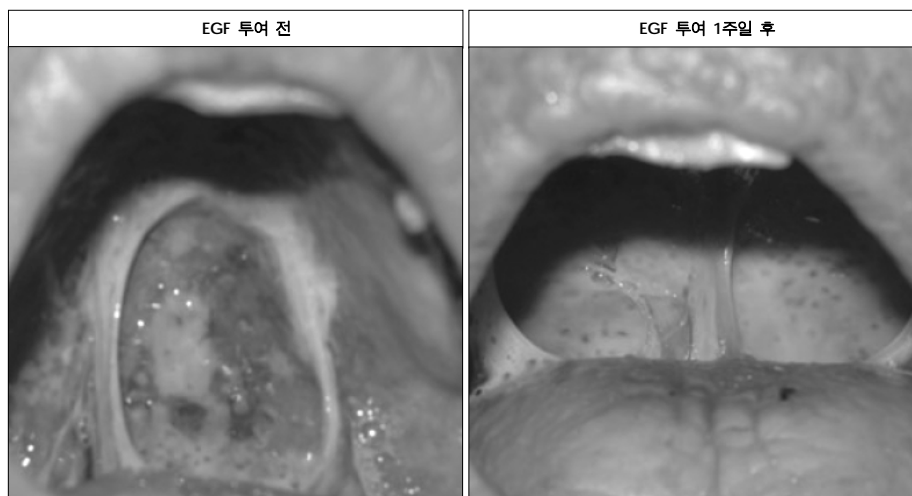


Fig. 1.

Table 1. Response rates in each treatment group. Response rate was defined as the ratio of the patients who did not develop oral mucositis \geq rtog grade 2 at weeks 4 and 5 of radiation therapy

	Placebo (n=27)	EGF 10 μ g/mL (n=26)	EGF 50 μ g/mL (n=25)	EGF 100 μ g/mL (n=25)	P value*
Response rate, N (%)	10 (37.0)	15 (57.7)	16 (64.0)	13 (59.1)	.0737
P value [†]		.0647	.0246	.0606	

*P value reflects multiple comparisons in which the response rate in each study group was compared to the response rate of the placebo group.

[†]P value reflects a one-sided evaluation of differences between response rates in the placebo group and each study group

성장인자(recombinant human epidermal growth factor : rhEGF)는 당뇨병성 족부궤양 같은 만성 상처에 대한 치유 효과가 이미 증명되어 방사선에 의해 유발되는 구내염의 치료에도 그 효과가 기대된다.³⁴⁾

본 론

당뇨병 족부궤양 치료제로 쓰이고 있는 EGF 스프레이 제제의 방사선 구내염 치료 효과를 확인 해보기 위해서 예비 임상 시험을 2005년 6월부터 동년 8월까지 서울아산병원 방사선종양학과에 근치적 목적의 방사선치료를 받은 환자중에서 RTOG grade 3이상인 환자를 대상으로 시행하였다. EGF를 구강과 구인두에 5회 도포 하였고, 이와 같은 방법으로 1일 2회 투약하였다. 일주일 간격으로 점막염의 상태를 평가하였고 EGF의 투여는 방사선치료 종료 시까지 지속하였다. 연구에 포함된 환자는 총 11명이었는데 비인강암이 4명, 구인두암이 1명, 구강암 2명, 하인두암 2명, 림프종 2명이었다. 전체 11명중에서 8명은 동시 항암방사선치료를 시행받았다. EGF 투여 직전 구강과 구인두의 방사선 점막염의 정도는 RTOG 분류에 따르면 grade 4가 6명, grade 3가 5명이었다. EGF 투여 후 1주일 시점에서 점막염을 평가하였을 때 모든 환자에서 점막염이 호전되었다. Grade 4였던 6명중에서 3명은 grade 3로, 나머지 3명은 grade 2로 호전되었다. Grade 3이었던 5명중에서 3명은 grade 2로, 나머지 2명은 grade 1으로 호전되었다. 하인두암 1에는 grade 3였으나 EGF 투여 후 grade 1으로 호전되었다.

스프레이 타입의 EGF 외용액제 대한 점막염 적응증 획득을 위한 허가 임상이 국내 6개 병원에서 진행되었다. 현재 임상 3상이 종료된 상태이고 결과는 분석 중이다. 임상 2상은 3개의 용량군을 포함하여 총 4개의 시험군으로 진행되었다. EGF 대한 반응군의 정의를 점막염 RTOG grade가 1이하인 경우를 반응군으로 하였고 4주와 5주에 걸쳐 2회 점막염을 평가하였는데 관찰된 2주 중에서 RTOG grade가 2인 경우가 1회인 경우는 반응군으로 평가하였다. EGF의 농도가 50 μ g/mL에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다 (Table 1). 따라서 임상 3상은 50 μ g/mL과 대조군을 대

으로 비교 임상이 진행되었다.

결 론

아직까지 점막염에 EGF의 치료효과가 입증된 것은 아니다. 하지만 반복된 3번의 국내 임상에서 효과가 검증되어 최종적으로 EGF의 점막염 치료효과 확인될 가능성이 매우 높은 상태이다. 만약 EGF의 점막치료 효과가 외용액제에서 확인 된다면 주사제등 다양한 제형의 개발이 필요할 것으로 예상된다.

References

- 1) Kim JH, Chu FC, Lakshmi V, et al. *Benzylamine HCl, a new agent for the treatment of radiation mucositis of the oropharynx. Am J Clin Oncol.* 1986;9:132-134.
- 2) Prada A, Chiesa F. *Effects of benzylamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. Int J Tissue React.* 1987;9:115-119.
- 3) Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, et al. *Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzylamine hydrochloride rinse. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:1571-1575.
- 4) Barker G, Loftus L, Cuddy P, et al. *The effects of sucralfate suspension and diphenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:288-293.
- 5) Silverman SJ. *Oral cavity toxicity. In: John MJ, Legha SS, Phillips TL, editors. Chemoradiation. Philadelphia:1993. p.511-523.*
- 6) *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med.* 1991;324:1685-1690.
- 7) Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS. *The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. Semin Oncol.* 2000;27:34-38.
- 8) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. *Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890-899.
- 9) Fung K, Lyden TH, Lee J, et al. *Voice and swallowing out-*

- comes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1395-1399.
- 10) Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:2065-2066.
 - 11) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16:1310-1317.
 - 12) Garden AS. Mucositis: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13:267-273.
 - 13) Alden ME, O'Reilly RC, Topham A, et al. Elapsed radiation therapy treatment time as a predictor of survival in patients with advanced head and neck cancer who receive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* 1996;201:675-680.
 - 14) Carter DL, Hebert ME, Smink K, et al. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck* 1999;21:760-766.
 - 15) Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, et al. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28:40-43.
 - 16) Teo PM, Kwan WH, Leung SF, et al. Early tumour response and treatment toxicity after hyperfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol.* 1996;69:241-248.
 - 17) Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1-12.
 - 18) Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 1997;44:123-136.
 - 19) Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962;237:1555-1562.
 - 20) Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem.* 1962;237:1555-1562.
 - 21) Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72:1317-1321.
 - 22) Savage CR, Jr., Inagami T, Cohen S. The primary structure of epidermal growth factor. *J Biol Chem.* 1972;247:7612-7621.
 - 23) Taylor JM, Mitchell WM, Cohen S. Epidermal growth factor. Physical and chemical properties. *J Biol Chem.* 1972;247:5928-5934.
 - 24) Weaver LT, Gonnella PA, Israel EJ, et al. Uptake and transport of epidermal growth factor by the small intestinal epithelium of the fetal rat. *Gastroenterology.* 1990;98:828-837.
 - 25) Cohen S. The epidermal growth factor (EGF). *Cancer* 1983;51:1787-1791.
 - 26) Steidler NE, Reade PC. Histomorphological effects of epidermal growth factor on skin and oral mucosa in neonatal mice. *Arch Oral Biol.* 1980;25:37-43.
 - 27) Waterfield MD. Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet.* 1989;1:1243-1246.
 - 28) Ino M, Ushiro K, Ino C, et al. Kinetics of epidermal growth factor in saliva. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993;500:126-130.
 - 29) Thesleff I, Viinikka L, Saxen L, et al. The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor. *Life Sci.* 1988;43:13-18.
 - 30) Epstein JB, Emerton S, Guglietta A, et al. Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation therapy for cancer. *Oral Oncol.* 1997;33:359-363.
 - 31) Carpenter G. Epidermal growth factor is a major growth-promoting agent in human milk. *Science.* 1980;210:198-199.
 - 32) Heitz PU, Kasper M, van Noorden S, et al. Immunohistochemical localisation of urogastrone to human duodenal and submandibular glands. *Gut.* 1978;19:408-413.
 - 33) Olsen PS, Poulsen SS, Therkelsen K, et al. Effect of sialoadenectomy and synthetic human urogastrone on healing of chronic gastric ulcers in rats. *Gut.* 1986;27:1443-1449.
 - 34) Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg.* 2006;56:394-398; discussion 399-400.