

위암에 대한 고찰

— 서양의학 논문 중심으로 —

慶熙大學校 韓醫科大學 脾胃內科學 教室
黃奎東 · 柳逢夏 · 朴東源 · 柳基遠

I. 緒 論

신생물이란 개체를 구성하는 정상세포가 여러가지 자극에 의하여 유전자의 형질전환이 발생하고 그 결과 세포의 형태학, 생물학, 화학, 물리학, 면역학적 행동이 변한 변형세포가 유전적으로 대를 이어 무절제한 증식을 함으로써 형성된 변형세포의 집단, 즉 종양(tumor)을 뜻한다¹⁾. 그러나 종양은 아직도 그 발생 원인과 기전이 밝혀져 있지 않고, 또 그 생물학적인 성상(nature)이 복잡하므로 그 정의를 적절하게 내린다는 것은 어렵다. 다만 종양이라는 것은 조직의 자율적인 과잉적 성장이며, 이것은 개체에 대해서 의의가 없거나 이롭지 않을 뿐더러 정상조직에 대해서 파괴적인 것을 말한다는 설이 타당한 것 같다⁴⁾.

암의 발생율은 세계적으로 증가추세에 있으며, 이는 문명이 발달하고 산업이 분업화됨에 따라 발암물질의 종류도 다양해지고 폭로될 기회가 많아졌으며(원인 증가), 평균 수명이 연장되어 암이 발생하는 노인인구가 증가하기 때문이다. 또한 진단기술의 발전으로 발견환자의 수가 많아지는 것도 발생율 증가의 한 원인이라고 볼 수 있다²⁾. 또한 암의 발생 인자는 내적 인자로서 유전적 요인, 인종과 지리적 요인, 연령, 면역학적 인자 등이 있

고, 외적인자로서 화학적 발암인자, 물리적 발암인자, 바이러스성 발암인자 등 많이 밝혀졌으며¹²⁾, 특히 위암은 우리나라에 있어서 전체 암 중에서 남자의 경우 약 30%로 1위를 차지하고, 여자의 경우 자궁경부암에 이어 17.5%로 2위를 기록하고 있다. 위암의 발생 빈도는 위 암종(gastric carcinoma)이 약 95%를 차지하고, 위 임파종(gastric lymphoma)이 약 4%를 차지하고, 위 육종(gastric sarcoma)이 약 1%를 차지하며, 위 유암종(gastric carcinoid)이 극소수를 차지한다⁴³⁾.

암에 대한 치료는 주로 외과적 수술법, 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법 등이 알려져 있지만 이 가운데 어느 것도 궁극적으로 암의 완전한 치유 효과를 보지 못하고 있는 것은 주지의 사실이다.

한의학에 있어서는 항암작용 및 면역반응에 대한 실험적 연구 논문으로서 많은 발표가 있었지만 아직 임상실험을 거쳐 보고된 예는 거의 없는 실정이다. 그것은 한의학이 병명보다는 증후를 중심으로 변증시치하고 또 체질에 따라 약재의 사용이 다를 수 있기 때문이며, 또한 임상실험을 위한 환자의 확보가 어려운 점 등 여러가지 문제점이 있다고 생각한다.

이에 본인은 위암에 대한 양방의 여러 논문을 발췌하여 조기위암, 위암의 진단, 위

암과 면역, 위암과 암유전자, 위암의 치료 등으로 분류하여 분석 고찰한 결과를 정리하는 바이다.

II. 조사대상

위암에 관한 논문 중 1983년부터 1993년까지의 대한 암학회지, 대한 소화기병 학회잡지, 대한 내과학회 잡지, 대한 면역학회지, 대한 외과학회지, 대한 핵의학회지, 카톨릭 대학 의학부 논문집 등 양방 논문을 대상으로 하였다.

III. 조사내용

1. 조기위암

- 1) 조기위암 137예¹⁷⁾
- 2) 조기위암에 관한 임상적 고찰⁴⁴⁾
- 3) 조기위암-임파절 전이와 수술 성적⁴²⁾

2. 위암의 진단

- 1) 위암 진단에 있어서 위액 효소에 관한 연구³⁷⁾
- 2) 소화기계통암의 혈청 Sialic acid에 대한 연구³¹⁾
- 3) 소화기계 악성종양 환자에서 혈청 CEA와 혈청CA 19-9의 임상적 의의에 관한 연구³⁹⁾
- 4) 위암 표식자로서 혈청구리농도 변화에 관한 연구³²⁾
- 5) 한국인 위암조직의 에스트로겐 수용체에 관한 연구²⁶⁾

6) 위암 환자에서 위점막 효소 활성도의 변화¹⁸⁾

7) 위에 발생한 평활근종과 평활근육종의 임상적 고찰 및 내시경 소견¹³⁾

8) 소화기암에 있어서 각종 종양 표지자의 임상적 의의⁷⁾

9) 몇가지 소화기계통 악성종양에서 CA 72-4치에 대하여²⁸⁾

3. 위암과 면역

1) 위암환자에서 세포성 면역능력에 관한 연구¹⁵⁾

2) 위암 환자에 있어서 임파구상해성 인자에 관한 연구³⁵⁾

3) 위암 환자에서 OK-432에 의해 활성화된 말초혈액 임파구에 의한 K-562세포의 용해¹⁶⁾

4) 각종 악성 종양질환에서의 세포성 면역 기능에 대한 연구⁴¹⁾

5) 위암 환자중 수술후 장기생존자의 자연 살해세포능력에 관한 연구¹²⁾

6) 위암 환자에서 세포성 면역 기능에 관한 연구³⁸⁾

7) 위암 환자에 있어서 말초혈 림프구의 Purine Nucleoside Phosphorylase(PNP)활성과 Helper/Inducer T세포 및 Suppressor/Cytotoxic T 세포에 관한 연구²⁷⁾

8) 위암 환자에 있어서 말초혈의 T세포 Subset와 Natural Killer(NK)세포에 관한 연구⁴⁰⁾

4. 위암과 암유전자

1) 한국인 위선암 조직에서의 세포성 암유전자의 발현³⁴⁾

2) 위암에서 c-erbB-2 암유전자 발현에 관한 연구³³⁾

5. 위암의 치료

1) 위암환자에 시행한 위전절제술에 대한 임상적 고찰¹⁰⁾

2) 위암 환자의 위전절제술 및 근위부위아전절제술의 예후¹⁴⁾

3) 위선암 환자의 위전절제술에 대한 임상적 고찰²⁹⁾

4) 악성종양환자에서 재조합 감마인터페론(LBD-001)의 제1상 임상실험⁹⁾

5) 진행된 위장관암에서 저용량의 경구용 Leucovorin과 5-Fluorouracil의 항암 효과²¹⁾

6) 인체 위암세포주에 대한 5-Fluorouracil과 재조합 Interferon-gamma의 병합투여 효과에 대한 연구¹⁹⁾

7) 인체 위암 및 대장암 세포주들에서 Cisplatin과 5-Fluorouracil의 병합투여 효과에 관한 연구⁶⁾

8) 진행 소화기 암환자에 대한 복강내 5-Fluorouracil 투여²²⁾

9) 진행성 위암에 대한 5-FU, Adriamycin, Cisplatin 및 OK-432를 이용한 병용 화학면역요법의 치료효과³⁶⁾

IV. 결과 및 고찰

신생물이란 개체를 구성하는 정상 세포가 여러 가지 자극에 의하여 유전자의 형질전환이 발생하고 그 결과 세포의 형태학, 생물학, 화학, 물리학, 면역학적 행동이 변한 변형세포가 유전적으로 대를 이어 무절제한 증식을 함으로써 형성된 변형세포의 집단, 즉 종양

(tumor)을 뜻한다¹⁾. 그러나 종양은 아직도 그 발생 원인과 기전이 밝혀져 있지 않고, 또 그 생물학적인 성상(nature)이 복잡하므로 그 정의를 적절하게 내린다는 것은 어렵다. 다만 종양이라는 것은 조직의 자율적인 과잉적 성장이며, 이것은 개체에 대해서 외의가 없거나 이롭지 않을 뿐더러 정상조직에 대해서 파괴적인 것을 말한다는 설이 타당한 것 같다⁴⁾.

암의 발생인자는 내적 인자로서 유전적 요인, 인종과 지리학적 요인, 연령, 면역학적 인자 등이 있고, 외적인자로는 화학적 발암인자, 물리적 발암인자, 바이러스성 발암인자 등 많이 밝혀져 있다^{1,2)}.

암의 발생율은 세계적으로 증가추세에 있으며, 이는 문명이 발달하고 산업이 분업화됨에 따라 발암물질의 종류도 다양해지고 폭로될 기회가 많아졌으며(원인 증가), 평균수명이 연장되어 암이 발생되는 노인인구가 증가하기 때문이며, 또한 진단기술의 발전으로 발질환자의 수가 많아지는 것도 발생률 증가의 한 원인이라고 볼 수 있다²⁾. 특히 위암은 우리나라에 있어서 전체 암 중에서 남자의 경우 약 30%로 1위를 차지하고, 여자의 경우 자궁경부암에 이어 17.5%로 2위를 기록하고 있다. 위암의 발생빈도는 위 암종(gastric carcinoma)이 약 95%를 차지하고, 위 임파종(gastric lymphoma)이 약 4%를 차지하며, 위 육종(gastric sarcoma)이 약 1%를 차지하고, 위 유암종(gastric carcinoid)이 극소수를 차지한다⁴³⁾.

1. 조기위암

1) 조기위암 137예¹⁷⁾

1969년 5월부터 1982년 12월말까지 총

137예의 조기위암 환자를 대상으로 하였으며, 남녀비는 1.8:1이었고, 평균 연령은 47.2세였으며, 혈액형은 A형이 46명으로 제일 많았고, B형이 23명, O형이 33명, AB형이 14명이었다. 임상증상은 심와부 통증을 느낀 환자가 69명이었고 심와부 동통을 느낀 환자가 36명이었으며, 아무런 증상없이 정기 검진에서 발견된 경우는 4예가 있었다. 침윤 심도는 점막층이 55예(42.6%) 점막하층이 74예(57.4%)였으며 임파선 전이는 22예(17%)에서 있었다. 가장 많은 조직학적 유형은 IIc(40%)였으며 세포형은 인환 세포형이 가장 많았다(39%). 이들 대부분은 위소만부 및 전정부에 위치하였으며 크기는 1~2cm가 30%를 차지하였다. 5년 이상 지난 24예 중 30예(83%)에서 추적이 가능하였으며 이들의 5년 생존율은 점막층이 100%, 점막하층에서 91%로 모두 합쳐 95%의 5년 생존율을 나타낸다.

2) 조기위암에 관한 임상적 고찰⁴⁾

1980년 1월부터 1988년 12월까지 만 9년간 원자력병원 외과에서 수술로 확인된 조기 위암 140예에 대하여 분석하였는데, 조기위암의 빈도는 전체 위암환자의 12.6%를 차지했으며, 남녀 비율은 1.8:1이었고 50대(34%), 40대(27.9%), 60대(20.7%)순이었고, 혈액형은 A형(42.1%)로 가장 많았으며, 주요 증상은 심와부동통과 불쾌감이 105예였으며 소화불량이 46예, 체중감소가 4예, 전혀 증상이 없었으나 검사결과 위암으로 진단된 환자는 2예가 있었다. 가장 흔한 발생부위는 위하부의 소만부(29.3%), 위체부의 소만부(25%)순이었고, 위암의 침윤정도는 점막층까지 침윤한 경우가 43예(30.7%) 점막하층까지 침윤한 경우가 97예(69.63%)였다. 조기위암의 가장 흔한 육안적 형태는 IIc형(59.7%)

이고 다음이 IIc+III(17.9%)순이었고, 임파절 전이는 23예(16.4%)에서 양성이었다. 조직학적 분류에서 분화성 선암 20예, 중등도 분화성 선암 38예, 미분화성 선암 62예, 인환형 20예이었고, 병소의 크기는 1.5cm이하가 25예, 1.5~3.0cm까지가 40예, 3.0cm 이상이 75예였다. 조기위암환자 140예의 치료는 96.4%에서 위아전절제술을 시행했고 3.6%에서 위전절제술을 시행했으며, 임파절전이가 양성인 경우는 보존적 항암요법을 병용하였다. 전체 환자의 5년 생존율은 96%이었다.

3) 조기위암-임파절 전이와 수술 성적⁴⁾

1983년 1월부터 1992년 12월까지 전북대학교 의과대학 외과학교실에 입원 수술후 병리조직학적으로 조기위암으로 진단된 84예를 대상으로 하였다. 연령별로 50대가 32예(38.1%)로 가장 많았고 다음이 60대로 23예(27.4%)였으며, 남녀의 비는 2.1:1이었다. 침윤정도를 보면 점막층에 국한된 경우가 25예(29.8%)였고 점막하층까지 침범된 경우가 59예였으며 각각의 임파절 전이는 1예(4%)와 8예(13.6%)였다. 병소는 하부(antrum)에 60예가 발생하여 제일 많았고 중부(body)에 위치한 종양은 11예였다. 수술은 80예(95.2%)에서 근치적 위아전 절제술 및 제2군 임파절 광청술을 실시하였고, 이중 31예에서는 위십이지장 문합술(B-I anastomosis)을, 49예(61.3%)에서는 위공장 문합술(B-II anastomosis)를 실시하였으며, 종양의 위치가 중부나 상부에 위치하여 근치적 분문층 위절제술을 실시하였는데 점막층과 점막하층이 각각 2예씩이었다. 수술 결과 점막층에 국한된 경우 5년 및 10년 생존율은 각각 100%였고, 점막하층에 침윤된 경우에는 5년 생존율이 92.8%, 10년 생존율이 81.2%였다. 또 임

파절 전이가 없었던 경우에는 5년 생존율이 95.8%, 10년 생존율이 87.1%였고, 임파절 전이가 있었던 경우에는 5년 생존율과 10년 생존율이 모두 85.7%였다.

조기위암은 1962년 일본 소화기학회에서 임파절 전이와는 관계없이 암의 침윤정도가 점막층내 또는 점막하층에 국한된 것으로 정의된 이래 진행암과의 현격한 예후 차이 때문에 중요시되고 있다⁴⁴⁾. 위의 3편의 논문을 종합해보면 대체로 남자가 여자보다 2배 가량 많았는데, 이는 남자들이 여자들보다 술이나 담배등에 많이 노출되고 또한 공해나 직업 등 환경적 요인으로 인해 암에의 노출이 비교적 많기 때문이라고 생각되며, 위암환자의 혈액형 중 A형이 비교적 많았는데 이는 위암이 유전성을 갖고 있다는 것을 암시한다고 볼 수 있다. 실제로 A형 혈액 인구에서는 위암의 발생이 낮은 지역에서도 20% 이상의 높은 발생빈도를 보이고 있다. 그러나 실제 위암 환자의 약 4%에서만 가족력이 있는 것으로 보아 위암의 유전성은 확실치가 않다¹⁾.

조기위암의 호발 부위는 위 소만부와 전정부로 나타났으며, 조직학적 유형은 IIc형이 많았는데, 1926년 Borrmann이 제창한 분류법 중 Borrmann II형은 가장자리는 수북하게 융기되나 중심부에 큰 궤양을 가지며 중앙의 경계가 비교적 예리한 경우를 말하는데, 특히 IIc형은 궤양의 중심부가 함몰되어있는 상태를 말한다^{1,30)}. 조기위암의 치료는 1차적으로 수술을 시행하게되는데 대체로 위아전절제술을 시행하며 임파절 전이가 있을 때에는 임파절 광철술 또는 보존적 항암요법을 병행하며^{42,44)}, 위암 수술후 5년 생존율이 진행 위암에서는 20~30%인데¹⁷⁾ 반해 조기위암은 위의 결과에서 92% 이상으로 나타난 것을 보아 위암의 조기발견이 치료 및 예후에 커다

란 차이를 줄을 알 수 있다. 그런데 위의 논문에서 보듯이 조기위암의 증상이 심와부동통 및 불쾌감, 소화불량, 체중감소 등 흔히 일상생활에서 느낄 수 있는 것들이기 때문에 위장에 대한 정기검진이 선행되어야만 위암으로 인한 사망률을 줄일 수 있다고 생각된다.

2. 위암의 진단

1) 위암 진단에 있어서 위액 효소에 관한 연구³⁷⁾

1982년 1월부터 8월 사이에 부산대학교 부속병원 내과에 입원 및 외래환자 중 각종 검사로 진단된 위암 20예, 만성 표층성 위염 15예, 만성 위축성 위염 7예, 양성 위궤양 6예에 대해 위액의 LDH와 β -glucuronidase치를 관찰한 결과, 위액의 LDH치는 위암($891.0 \pm 521.3u/m$) 및 만성 위축성 위염($461.4 \pm 253.0u/ml$)이 만성 표층성 위염($139.7 \pm 52.0u/ml$) 및 양성 위궤양($15.3 \pm 48.2u/ml$)에 비해 유의하게 높았다. 또한 위액의 β -glucuronidase치는 위암($5.3 \pm 2.3 \mu g/ml$)에 비해 유의하게 높았다.

2) 소화기계통암의 혈청 Sialic acid에 관한 연구³¹⁾

소화기계통암 환자 56명과 정상인 22명의 혈청을 재료로 하여 과염소산에 용해된 분획의 단백질과 sialic acid를 정량하고 sialic acid와 단백질의 비를 구하였는데, 암환자에서 sialic acid량 및 sialic acid와 단백질의 비는 정상인에 비하여 유의한 증가를 보였고 단백질량은 유의한 감소를 보였으며, 소화기계통암 환자 중 sialic acid량은 위암과 대장암에서 비교적 높은 수치를 보였고 췌장암에서 가장 낮았으나 sialic acid와 단백질의 비는 유의하게 감소하였다. 또한 간 전이가 있는 위암은

간 전이가 없는 위암에 비해 sialic acid량은 차이가 없었으나 단백질량은 유의하게 증가하였고 sialic acid와 단백질의 비는 유의하게 감소하였으며, 원발성 간암은 전이성간암에 비해 단백질량은 유의한 증가를 보였으며 sialic acid량은 차이가 없었으며 sialic acid와 단백질의 비는 유의한 감소를 보였다.

3) 소화기계 악성종양 환자에서 혈청 CEA와 혈청 CA19-9의 임상적 의의에 관한 연구³⁰⁾

1985년 4월부터 동년 10월까지 원자력병원에 래원한 소화기계 악성종양 환자 113명에 대한 혈청 CEA와 혈청 CA19-9, 그리고 원발성 간암 환자에서는 Alpha fetoprotein을 동시 측정하여 비교 검토한 결과 정상인에서 혈청 CEA의 평균치는 $2.9 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ 였으며 혈청 CA19-9은 $8.4 \pm 5.7 \text{ U/ml}$ 였는데, 113명의 악성종양 환자 중 혈청 CEA는 26%에서 혈청 CA19-9은 45%에서 증가되었고 이중 하나만 증가된 경우는 52%였으며 모두 증가된 경우는 14%였다. 또한 위암 및 대장암 환자에서 혈청 CEA와 혈청 CA19-9을 수술 절제 가능 여부에 따른 예민도를 보면 혈청 CEA는 수술 가능한 경우 22%, 불가능한 경우 47%로서 유의한 차이가 있었으며 ($P < 0.05$), 혈청 CA19-9도 각각 29%, 65%로서 유의한 차이가 있었다 ($P < 0.05$). 원발성 간암 환자에서 Alpha fetoprotein 500 ng/ml 이상인 환자군과 이하인 환자군 사이에서 혈청 CA19-9은 유의한 차이가 없었다. 또한 악성종양 환자에서 혈청 CEA와 혈청 CA19-9 간의 상관관계는 없었다.

4) 위암 표식자로서 혈청구리농도 변화에 관한 연구³¹⁾

1987년 3월부터 1987년 9월까지 고려대학교 의료원에 입원한 환자 중 위암환자 26명,

각종 악성종양환자 55명, 대조군으로 건강인 8명의 혈청구리농도를 측정하였는데, 정상대조군과 진행위암 환자의 평균 혈청구리농도는 각각 $120.25 \pm 25.12 \mu\text{g/dl}$, $153 \pm 39.56 \mu\text{g/dl}$ 였다. 간 전이가 있는 진행위암환자에서 평균 혈청구리농도가 $172.34 \pm 35.42 \mu\text{g/dl}$ 로 정상대조군에 비해 현저히 증가했으며 ($P < 0.05$), stage III 위암의 경우 $143.12 \pm 36.18 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군에 비해 적은 폭으로 증가하였다. 진행위암환자의 76.9%에서 혈청구리농도가 $130 \mu\text{g/dl}$ 이상을 보였으며 간 전이가 있는 경우 77.7%에서 $145 \mu\text{g/dl}$ 이상을 나타내었다.

5) 한국인 위암조직의 에스트로겐 수용체에 관한 연구²⁸⁾

수술로 확진된 위암 환자 38예(남자 25예, 여자 13예), 양성위질환 6예, 정상 위 조직 17예에서 단클론 항체를 이용하여 에스트로겐 수용체를 측정하였는데, 정상 위조직에서의 에스트로겐 수용체 함량은 $5.6 \pm 4.6 \text{ fmol/mg protein}$ (남자 6.0 ± 3.4 , 여자 5.1 ± 5.9)이었으나 양성에는 1예도 없었으며, 양성 위질환의 에스트로겐 수용체 함량은 $14.6 \pm 17.7 \text{ fmol/mg protein}$, 양성율은 16.7%(1/6)이었다. 위암조직의 에스트로겐 수용체 함량은 20.1 ± 41.7 , 양성율은 21.0%(남자 16.0%, 여자 30.8%)로 정상 위 조직 및 양성 위질환의 경우보다 높았다. 또한 위암의 육안 분류상 Borrmann type II에서 에스트로겐 수용체 양성율이 38.5%(5/13)로 가장 높았으며 위암 병소의 크기가 클수록 에스트로겐 수용체 양성율이 증가하는 경향이였다. 또 폐경기 이후 환자의 위암조직에서의 에스트로겐 수용체 함량 및 양성율이 폐경기 이전 환자에 비해 더 높았다.

6) 위암환자에서 위점막 효소 활성도의 변

화

1987년 2월부터 6월까지 서울대학병원에 입원하여 진행성위암으로 확진되어 수술 받은 33명을 대상으로 하여 이들 환자의 위절제술시 위암조직, 병변에서 최소 5cm 이상 떨어진 정상 위점막 및 그 사이 이행부위 점막을 각각 1gm씩 얻어 위암조직의 미소용모막 효소 활성도와 LDH, β glucuronidase 활성도의 변화를 관찰하고 이들 효소의 근원 및 중앙발생예건의 가능성 여부를 규명하고자 실험한 결과 자당분해효소 활성도는 이행부위 점막에서 암조직이나 정상 위점막에 비하여 유의하게 증가되어 있었으며($P < 0.05$), Aminopeptidase N 활성도는 암조직과 이행부위 점막에서 정상 위점막에 비하여 유의하게 증가되었다($P < 0.05$). LDH 활성도는 부위에 따른 차이가 없었으며 β glucuronidase 활성도는 암조직에서 가장 높았고 이행부위 점막에서도 정상 위점막에 비하여 유의하게 높은 활성도를 보였다($P < 0.05$). 부위에 따른 효소 활성도의 차이를 보였던 효소들 중 자당분해효소와 Aminopeptidase N 활성도는 이행부위 점막의 장형화생에 따라 활성도의 증가를 보였으나 β glucuronidase는 장형화생에 따른 효소 활성도의 증가가 없었다.

7) 위에 발생한 평활근종과 평활근육종의 임상적 고찰 및 내시경 소견¹³⁾

1984년 1월부터 1991년 12월말까지 경희대학교 의과대학 부속병원에 내원하여 위내시경검사를 시행했던 환자중에서 수술에 의해서 확진된 위평활근종 19예와 평활근육종 8예를 대상으로 임상적 소견과 위내시경검사 소견을 비교분석하였는데, 남녀비의 차이는 없었으며 성장형태가 대부분 점막하형이었고 종양의 크기는 위평활근종 중에서 장막하형 1예와 dumbbell형 2예를 제외하면 모두 7cm

이하였고 평활근육종은 모두 7cm 이상이였다. 입원 당시 증상과 징후는 둘 다 비슷하였으나 평활근육종에서 복부종괴의 촉진, 체중감소 및 빈혈($Hct < 30\%$)이 평활근종보다 더 빈번하였다. 종양의 위치는 대부분 위체부에서 관찰되었고 분문과 유문에서는 전혀 관찰되지 않았다. 위내시경검사소견상 위평활근육종은 평활근종보다 종괴가 훨씬 더 크고 중심성 궤양의 크기가 더 크고 깊은 궤양이 더 많았으며 궤양저도 더 불균일하였다. 그러나 위내시경검사로써는 장막하형과 dumbbell형의 장막하 성분을 잘 관찰하지 못하였고 위내시경적 생검도 진단에 커다란 도움을 주지 못하는 문제점이 있었다.

8) 소화기암에 있어서 각종 종양 표지자의 임상적 의의⁷⁾

1986년 12월부터 1987년까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원에 입원하였던 환자중 병리조직학적으로 확진된 각종 소화기암 100예, 기타 악성종양 5예, 소화기양성질환 45예와 정상대조군 20예를 대상으로 각종 종양표지자인 AFP, CEA, CA19-9, CA125, 그리고 ferritin을 이용하여 각 질환에 따른 예민도, 특이도 및 이들의 조합이 암 진단을 높일 수 있는지를 평가하여 그 임상적 의의를 비교 검토한 바, 혈청 AFP는 원발성간암에서, CEA는 위암·대장암·직장암·췌장암 및 담도암에서 정상대조군 및 양성 간질환과 비교하여 혈중치와 민감도의 유의한 증가를 보였고($P < 0.05$), CA125는 간·췌장·담도암에서 양성율을 보였으나 유의한 차이는 없었고 특이도는 낮았다. 또한 혈청 ferritin은 원발성 간암에서 양성간질환과 비교하여 혈중치와 민감도의 증가를 보였다($P < 0.025$).

종양표지자중 CEA, CA19-9, CA125 그

리고 ferritin에서 국소암과 전이암에서 유의한 혈중치와 민감도의 증가를 보였다($P < 0.005$).

각종 소화기암에서 민감도와 특이도가 다른 종양표식자를 조합하여 암 진단율을 평가하였을 때 위암에서는 CEA·CA19-9, CEA·CA 19-9·ferritin의 조합, 대장·직장암에서는 단독 CEA만이 높은 민감도를 나타냈으나 특이도의 증가는 없었다. 또한 원발성 간암에서는 AFP·CA125, AFP·ferritin, AFP·CA125·ferritin의 조합, 췌장암에서는 CEA·CA19-9, CEA·CA19-9·CA125의 조합, 담낭암에서는 CEA·CA19-9의 조합이 민감도를 올릴 수 있었으나 특이도를 올릴 수 없었다.

9) 몇가지 소화기계통 악성종양에서 CA72-4치에 대하여²⁸⁾

1991년 월부터 10월까지 고려병원에 입원했던 정상대조군 35명과 양성 소화기질환환자 35명 소화기계 악성종양환자 44명의 혈청 CA72-4수치를 측정하여 정상대조군의 혈청 CA72-4의 평균치는 $1.69 \pm 0.50 \text{U/ml}$ 이었고, 양성소화기질환과 정상대조군 사이의 혈청 CA72-4의 평균치는 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

위암환자군에서 CA72-4평균치의 증가를 보였으며 이중 11명(45.8%)이 암의 상한치인 4U/ml이상의 상승을 보였다. 또한 평균치는 $15.33 \pm 24.55 \text{U/ml}$ 으로 정상대조군과 통계학적으로 유의한 차이를 볼 수 있었으며 진행된 위암군에서 조기위암군보다 현저한 증가를 볼 수 있었다($P < 0.05$). 각종 종양표식자를 혼합하여 사용시 위암진단 양성율이 상승됨을 볼 수 있었다($P < 0.05$).

간암예에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있는 상승을 볼 수 있었으며($P < 0.05$), 제한

된 경험에이기는하나 혈청 CA72-4측정은 악성소화기계종양진단에 도움이 될 것으로 사료된다.

위암의 진단방법으로는 방사선검사, 위내시경검사 및 조직생검, 세포진검사, 컴퓨터단층촬영(C-T Scan)를 이용한 위암의 전이 여부검사, 그리고 면역학적 검사로서 carcino-embryonic antigen(CEA), fetal sulfoglycoprotein antigen(FSA)등이 이용되고 있다³²⁾. 이들 검사법은 위암의 진단 또는 위암의 진행정도나 치료효과 판정에 이용되고 있으며, 진단면에서 내시경을 이용한 조직생검 및 세포진검사는 진단의 정확도가 95~99%까지 된다²⁴⁾고 보고하고 있어서 위암 진단은 거의 완전한 단계라고 할 수 있겠다. 그러나 위암의 초기에는 특이한 증상이 없이 증상이 막연함으로 인하여 진단이 늦어지게 되는데, 증상으로는 상부부 불편감, 팽만감(30~80%), 소화불량 등의 초기 국소증상과 식욕부진, 체중감소, 빈혈(후기) 등의 전신증상이 올 수 있으며, 폐쇄로 인한 구토, 출혈로 인한 토혈, 혈변, 연하곤란, 복부종괴, 간비대 임파절 축적 등은 후기증세로 나타나는 경우가 많다³⁾. 위암의 초기증상이 위염의 증상과 유사하기 때문에 오히려 위암의 조기진단이 어려운 실정이며 위암을 진단 받은 대부분의 예에서 이미 진행암으로 이행된 경우가 많아 치료에 난점이 있을 뿐만 아니라 5년 생존율도 좋지 않은 상태이다. 그러므로 위암의 조기진단이나 병의 진행정도, 전이 여부, 치료 후 경과 등을 알 수 있는 특정한 지표가 필요하다. 이 지표를 종양표식자라 하는데 종양표식자는 대개 암세포에 의하여 만들어져 혈액내로 유리되거나 아니면 종양의 직접침윤이나 종양에 의한 대사변화에 의하여 숙주조직에서 생산되기도 한다²³⁾. 이들의 임상적 중

요성은 첫째 개인 또는 단체를 대상으로 특정 암 표지 선별 검사 후 임상적으로 확인할 수 있으며, 둘째 표식자의 혈장농도는 어느 정도의 예후평가, 약물치료효과 및 재발 가능성에 대한 척도로 이용될 수 있고, 셋째 실험적으로 항표지항체(방사능 표지된)를 환자에게 투여한 후 방사선 조사 방식으로 원발병소와 전이병소를 밝혀낼 수 있으며, 넷째 만일 친화력과 특이성이 강한 항체가 발견된다면 여기에 항암제를 결합시켜 전신에 퍼져있는 암세포를 선택적으로 공격할 수 있을 것이다¹⁾. 결국 종양표식자는 임상적으로 종양의 조기진단, 양성과 악성질환의 감별, 질환의 범위 측정, 치료에 대한 종양의 반응 감시 그리고 종양재발의 예측 등의 목적으로 사용되고 있으나, 아직까지 이런 목적들을 모두 만족시키는 이상적인 종양 표식자는 발견되지 않았다²⁾.

현재까지 조사한 바 위암(일부 소화기계통 암 포함)의 진단 목적으로 사용된 표식자로는 위액 효소로서 LDH(lactic dehydrogenase)와 β -Glu(β -glucuronidase), 자당분해효소, Aminopeptidase N 등이, 당단백질로서 sialic acid가, 단백 효소인 ferritin과, 종양태아항원으로서 CEA가, 단세포군 항체를 이용한 CA19-9, CA125, CA72-4가, 호르몬과 관련이 있는 에스트로겐 수용체, 그리고 혈청구리농도 등이 있었다.

효소와 관련된 실험으로 이 등³⁾은 위액의 LDH와 β -glucuronidase치의 측정이 위암을 진단하는데 유용한 검사방법이며 또한 위암의 발생 가능성이 많은 위병변을 검출하는데 유용한 검사 방법이라고 하였으나, 김 등⁴⁾은 LDH의 활성도가 위암조직과 정상조직에서 별다른 차이가 없다고 하였으며 β -glucuronidase활성도는 암조직에서 가장 높고 이행부

위점막에서도 정상 위 점막에 비해서 유의하게 높은 활성도를 보였다고 하였다. LDH(lactic dehydrogenase)는 초성포도산을 유산으로 전환시키는 가역성의 탈수소효소로서 세포질내에 있으며 간을 비롯한 다른 여러 장기에 존재한다⁵⁾. LDH를 위암의 진단에 이용하게 된 것은 처음으로 Hill등이 진행된 악성 암환자의 혈청 LDH치가 상승됨을 보고한 후였는데, 김 등⁴⁾의 실험에서 LDH치가 위암과 정상조직 및 이행부위에서 별다른 차이가 없는 것으로 미루어볼때 혈청 LDH치가 위암과 정상조직 및 이행부위에서 별다른 차이가 없는 것으로 미루어볼때 혈청 LDH치는 위암의 진단에 특별한 도움이 되지 못하는 것 같다. 또한 β -glucuronidase는 세포질의 Lysosome에서 발견되는 가수분해효소로서 발정호르몬의 반응을 촉매해서 그루크론산 복합화합물을 합성하는데, 효소활성도의 증가는 estrogen이나 다른 관련물질에 대한 암조직의 대사성반응(metabolic response) 때문인 것으로 생각된다⁶⁾.

송 등⁷⁾은 혈청 sialic acid에 대하여 실험하였는데 sialic acid(N-acetylneuraminic acid)는 단백질과 결합하여 당단백질을 형성하는 탄수화물의 일종이며, α_1 -acid glycoprotein은 당질성분의 약 11%가 sialic acid인 음이온성 당단백질이다⁸⁾. 당단백질은 세포벽을 구성하는 단백질의 대부분을 차지하며 암환자에서 증가하는 것으로 알려져 있다. sialic acid가 비특이적으로 암환자에서 증가하였는데 이는 세포막에 존재하는 당단백질이 암세포에서 감소 또는 상실되어 혈중으로 유리되어 혈중 당단백질의 양이 증가한 것으로 해석된다. 세포배양시 분리된 당단백질은 세포와 세포의 인지, 유착성 유지, 세포막 유지, 세포성장조절 및 수용체로서의 기능을 가지

고 있는데 반해 배양암세포에서는 단백질의 분해 또는 분비로 정상세포에서 가지고 있는 기능이 소실되어 종양세포의 전이를 가능케 하여 세포에서 탈락되어 혈중 상승을 초래하며, 또한 숙주면역감지기능에 장애를 초래하여 면역억제기능을 나타내기도 한다. 한은⁴⁾ 암환자 혈청내 sialic acid 농도를 측정하였는데 암환자군에서 유의한 증가를 관찰하였고 종양의 크기와 비례해서 증가하였으며 진행된 전이암이 국한된 암보다 유의한 차이를 보였으며, 또한 암의 종류에 따라서 악성 임파종, 위장관암, 폐암, 백혈병 및 다발성 골수종 등에서 비교적 높은 값을 보였다. 그리고 혈중 sialic acid의 양이 암환자의 임상 경과와 일치하는 경향을 보여주었다.

권 등⁷⁾은 단백질소인 ferritin의 혈청내 농도를 측정하였는데, 인체내 철의 15~30%가 간에 저장되어 있는데 이들은 ferritin과 hemosiderin의 형태로 존재한다. ferritin은 철과 단백질이 결합한 형태로서 존재하며 혈장내 철의 양이 감소하면 ferritin으로부터 철이 유리된다⁵⁾. 그러므로 ferritin의 혈청농도는 저장철의 양을 비교적 정확히 반영하는 한 지표로 이용할 수 있다. 또한 철 저장량에 관계없이 간질환이 ferritin의 양을 증가시키며 특히 원발성 간암에서 양성간질환과 비교하여 혈중치와 민감도의 증가를 보고하였다.

정 등³⁹⁾, 권 등⁷⁾, 서 등²⁸⁾은 중앙태아항원으로서 혈청 CEA치를 측정하였는데, CEA (carcinoembryonic antigen)는 1965년 Gold들이 대장의 선암 환자에서 처음으로 발견한 분자량 18만 daltons의 복합 당단백이다. CEA는 간에서 대사되며 간의담도 폐색증이나, 간내 담즙 정체, 간세포질환에서 청소율 (clearance rate)이 저하되어 CEA의 혈중농도가 상승될 수 있다. 정상적으로 CEA는 태

생기의 창자, 췌장, 간에서 발견되며 대장암은 물론 그 외의 다양한 양성, 악성질환에서 CEA의 혈중농도 상승이 발견된다. CEA는 대장 및 직장의 암에서 가장 많이 연구된 바암의 screening, 예후의 예측, 치료에 대한 반응측정에 있어서 CEA의 활용이 연구되어 왔다. CEA를 일정간격으로 계속 측정하여 얻을 수 있는 것 중 가장 중요한 것은 대장, 직장암의 재발이나 전이를 발견하는 것이다. 즉 대장, 직장암을 완전히 절제한 뒤에는 상승되었던 혈청 CEA가 급격히 떨어져 수주이내에 정상 수준으로 돌아오는 것이 보통이며, 수술 후 CEA가 지속적으로 상승되어 있거나 점차 상승하면 절제가 불완전했다는 것을 의미한다. 그러나 CEA는 양성질환자나 흡연자 등에서도 증가하는 경우가 있고 종양의 범위 및 예후와는 낮은 상관관계가 있어 CEA의 임상적 응용은 제한되어 왔다²³⁾. 위암환자에서 혈청 CEA 양성율을 정 등³⁹⁾은 28%로, 서 등²⁸⁾은 40.0%로 보고하였고, 권 등⁷⁾은 60.7%의 양성율을 보고하였다. 그러나 대장암에서는 정 등³⁹⁾은 33%, 권 등⁷⁾은 90.9%의 양성율을 보고하였는데 이는 CEA가 위암보다는 대장암에서 유의하며, 특히 정 등³⁹⁾은 수술절제가능여부에 따른 예민도를 측정한 바 수술가능한 경우는 22%, 불가능한 경우는 47%로 보고하였는데 이는 혈청 CEA가 위암의 조기진단에는 적합치 못하고 이미 전이된 진행암에서의 진단에 가능성을 보여준다고 볼 수 있다. 또한 대장암에서 수술절제가능여부에 따른 예민도를 보면 수술 가능한 경우가 25%, 불가능한 경우가 50%로 나타났는데 이 경우는 예가 적어 대조하기가 곤란하다.

단세포군 항체는 우리가 필요로 하는 항체를 분비하는 B세포와 생쥐이 골수종세포

(myeloma cell)를 접합시켜 만든 잡종세포종(hybridoma)에서 생성하는 항체를 말하며, 잡종세포종의 한쪽은 암세포로써 결코 죽지 않는 특성을 가지며 지속적인 항체분비를 하게 된다¹⁾. 단세포군 항체를 이용한 CA19-9와 CA125를 종양표식자로 하는 실험이 있었는데, CA19-9는 직장, 대장암에 특이한 항원을 찾던 도중 Koprowski들이 BALB/C mice에 사람 대장, 직장암 세포를 immunization하여 단세포군 항체인 1116NS 19-9를 개발하였다. CA19-9는 췌장암 환자의 75~93%에서 상승되며 대장, 위, 간담도, 그리고 다른 소화기 암에서 상당히 올라간다²³⁾. 혈청 CA19-9에 대한 측정 결과 정 등³⁹⁾은 위암 환자에서 40%의 양성율을, 권 등⁷⁾은 28.6%의, 서 등²⁸⁾은 22.2%의, 김 등¹¹⁾은 47.1%의 양성율을 보고하였다. 그러나 대장암에서 정 등³⁹⁾은 67%의, 권 등⁷⁾은 27.3%(췌장암에서는 66.7%)의, 김 등¹¹⁾은 66.7%의 양성율을 보고하였는데 이는 혈청 CA19-9는 대장암이나 췌장암 등에서 월등히 높게 나타났다. 또한 수술절제가능여부에 따른 예민도를 측정한바 정 등³⁹⁾은 수술 가능한 경우의 예민도는 29%로, 불가능한 경우는 65%로 보고하였고, 김 등¹¹⁾은 수술가능한 경우 41.7%, 불가능한 경우 60.0%로 보고하였다. 이는 혈청 CA19-9도 위암의 조기진단에는 적합치 못하고 이미 전이된 진행암에서의 진단에 가능성을 보여준다.

혈청 CA125는 당단백으로서 사람 난소의 장액성 낭포선암의 배양세포인 OVCA433을 쥐에 면역시켜 만든 단세포군 항체인 OC125에 의해 인지되는 종양관련항원으로 난소암에 특이성이 높아 82%에서 혈청치가 증가한다. 그러므로 진단과 치료에 많이 이용되며 췌장암, 폐암 등에서도 높은 수치를 나타내고

임신초기 또는 정상월경시에도 증가한다²³⁾. 혈청CA125에 대하여 권 등⁷⁾은 위암에서 25%의 양성율을 보고하였으며, 원발성 간암과 췌장암에서 각각 50%, 40%의 양성율을 보고하였다. 이는 혈청 CA125가 위암보다는 간암이나 췌장암에서 진단적 가치가 높다고 볼 수 있다.

CA72-4는 immunoradiometric assay를 이용하여 MAbs B72.3과 CC49가 인지해내는 TAG-72항원을 추출해내는 것으로, TAG-72항원은 인체의 상피에 암조직이 있을 때 나타나는 고분자량의 당단백질이다²⁸⁾. 단세포군 항체(monoclonal antibody, MAb)를 이용한 MAbs B72.3은 난소, 자궁 내막, 자궁경 내막, 식도 원위부, 위 원위부, 대장, 폐, 유방, 전립선, 췌장, 담도 등의 선암종의 75~100%에서 면역학적 작용을 갖는다⁴⁷⁾. 서 등²⁸⁾은 혈청 CA72-4를 종양표식자로한 실험에서 위암환자에서 45.8%의 양성율을 보고하였으며, CEA(40.0%)나 CA19-9(22%)보다 높았고, 또한 CA72-4와 CA19-9 혼합시 55.6%, CA72-4와 CEA 혼합시 60%로 단독 사용시 보다 높은 양성율을 보였으며, 조기 위암보다 진행된 위암에서 월등히 높게 나타났다고 보고하였다.

종양환자에서 혈청구리농도가 증가하는 이유는 암세포 표면에서 ceruloplasmin대사과정 이상으로 설명되고 있는데, 심 등³²⁾은 위암 표식자로서 혈청구리농도를 관찰한 바 진행 위암환자의 평균 혈청구리농도는 정상 대조군보다 높았으며 특히 간전이 있는 진행 위암환자에서 현저히 증가하였다($P < 0.05$). 그러므로 진행 위암 환자에서 혈청구리농도의 측정은 위암의 진행 정도와 간전이 유무의 보조적 지표가 될 수 있다고 하였다.

스테로이드 호르몬은 세포의 세포질내로

들어가서 고유의 수용체 단백질과 결합하여 핵 속으로 들어가 유전자를 자극하여 단백질 합성에 관여한다²⁵⁾. 한편 표적조직에 출연한 스테로이드 호르몬 수용체는 강한 친화력으로 그 호르몬과 결합하여 조직에 호르몬작용을 매개한다²⁶⁾. 그 결과 표적세포에 호르몬이 어떤 영향을 주게 되고 나아가 병자체의 호르몬 의존성을 나타낸다. 이 수용체는 호르몬 의존성 정상조직과 암조직에서도 검색되는데, 박 등²⁵⁾은 한국 여성의 유방 종괴(양성 및 악성)에서 estrogen수용체 및 progesterone수용체의 양성율이 높으나, 혈액형, 종괴의 크기 및 임파선 전이 정도와 수용체는 별 상관관계가 없다 하였으며, 박 등²⁶⁾은 위암조직에서 estrogen수용체 양성율은 21.0%로 나타났고, 특히 여성 위암조직의 estrogen수용체 함량 및 양성율이 높았으며, Borrmann type II에서 estrogen수용체 양성율이 38.5%로 가장 높았으며 위암 병소의 크기가 클수록 estrogen수용체 양성율이 증가하는 경향이 있다고 하였다. 라 등²⁰⁾은 대장암에서 estrogen수용체와 progesterone수용체가 음성으로 나타났다고 하였는데 이는 실험상의 오류로 인한 것으로 보았다. 결국 위암도 호르몬에 대한 의존성이 있다고 볼 수 있으며, 위암의 치료에 있어서 수술이나 화학요법의 보조적 방법 또는 호르몬 단독요법의 가능성을 시사해주고 있다.

3. 위암과 면역

1) 위암환자에서의 세포성 면역능력에 관한 연구¹⁵⁾

28명의 위암환자에서 암의 진행단계에 따라 DNCB에 대한 지연형 피부과민반응, 말초혈액 임파구 수 및 T임파구 수를 조사한 결

과 DNCB에 대한 지연형 피부과민반응 능력은 위암의 진행단계가 진전될수록 직선적으로 반비례하여 감소했으며, T임파구 수 및 말초혈액 임파구 수는 I기에서는 정상과 비슷하나 II기부터는 통계적으로 유의하게 현저히 감소하였다. DNCB반응도가 감소할수록 T임파구 수는 감소하였으며 말초혈액 임파구 수도 감소하나 통계적 의의는 없었다. DNCB 무반응율은 26%이고 그 중 70%에서는 수술이 불가능하였다.

위암 환자에 있어서 임파구 상해성인자에 관한 연구³⁵⁾

1983년 1월부터 1983년 8월까지 부산대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원하거나 또는 내원한 위질환 환자 중 내시경 및 방사선 소견으로 또는 병리조직학적 만성 위염환자 54예, 위궤양환자 26예 및 위암환자 49예와 건강 대조군 27예의 혈청에서 자기 및 비자기 임파구에 대한 세포상해성과 말초혈액 총 임파구 수 혈청 면역글로블린량 및 단백분획량의 변동을 관찰한 바, 자기 및 비자기 임파구에 대한 세포상해성인자는 건강대조군, 위염군 및 위궤양군의 혈청에는 없었으나 위암군의 혈청에는 포함되어 있었다. 또한 말초혈액 총 임파구수는 위암군에서 건강대조군보다 의의 있게 감소되었으나 위암군과 위염군 및 위궤양군 사이에는 의의 있는 차이가 없었으며, 혈청 각 면역글로블린량은 위암군과 건강대조군 위염군 및 위궤양군과의 사이에 의의 있는 차이가 없었고, 혈청 α_1 -gl 및 α_2 -gl량은 세포상해성이 양성인 위암군에서 음성인 위암군에서보다 의의 있게 증가되었다.

3) 위암환자에서 OK-432에 의해 활성화된 말초혈액 임파구에 의한 K-562세포의 응해¹⁶⁾

Natural killer cell activity(자연살해세포 능력)에 대한 OK-432의 영향을 조사하기 위하여 정상인과 위암환자의 말초혈액 임파구를 OK-432와 같이 또는 OK-432없이 전배양하였고 K-562세포계열에 대해 Cr-release Assay를 시행하였다. 위암환자에 있어서 처리하지 않은(untreated) effector cell의 세포파괴능(21.7%)은 정상대조군의 그것보다 현저히 낮았다. OK-432군 배양후 얻어진 effector cell은 배양하지 않은 effector cell과 비교할 때 위암환자에서 현저히 증가된 세포파괴능(35.8%)을 보였다. 그러나 정상인의 임파구는 OK-432의 처리에 무관하게 세포파괴능을 보였다. 또한 OK-432로 처리와 무관하게 임파구의 세포파괴능은 위암의 진행과 무관하였다.

4) 각종 악성종양 질환에서의 세포성 면역 기능에 대한 연구⁴¹⁾

54명의 악성종양 환자에서 7개의 미생물 항원을 이용한 지연형 피부 과민반응 및 OKT4, OKT8, OKT10, Ial, Leu7등을 사용한 말초혈액 T임파구 아형을 통해 세포성 면역 기능을 측정하였는데, 지연형 피부 과민반응의 경우 모든 환자군에서 양성 반응 수 및 직경의 총합은 대조군에 비해 낮았다($P < 0.005$, $P < 0.05$). PKT4양성 세포의 백분율은 모든 환자군에서 대조군보다 낮았으며($P < 0.05$), 이는 저하된 지연형 피부 과민반응과 비례적인 관계를 보였다($r = 0.768$). OKT8양성 세포의 백분율은 대조군과 차이가 없었다. OKT4+/OKT8+비는 대·직장암과 임파종 환자군에서는 역전되어 있었으나 전체적으로는 대조군과 큰 차이가 없었다. OKT10과 Ial 양성 세포의 백분율은 모든 환자군에서 높았다($P < 0.005$). Leu7양성 세포의 백분율은 증가하는 경향을 보였으나 대·직장암을 제외

하고는 통계적인 의의는 없었다.

5) 위암환자중 수술후 장기생존자의 자연살해세포능력에 관한 연구⁴²⁾

근치적 위암절제술을 시행 받은 환자중 3년 이상 장기생존환자군이 말초혈액 자연살해능력은 $34.20 \pm 14.56\%$ 였으며 이는 수술전 환자군의 $22.50 \pm 8.42\%$ 에 비해 증가되어있는 양상을 보였다($P < 0.05$), 수술적후환자군 역시 $43.37 \pm 19.89\%$ 로 수술전 환자군에 비해 증가되어있는 양상을 보였다($P < 0.01$). 또한 장기생존환자중 수술 당시 위주변부 임파절전이의 존재가 확인된 환자군에서는 말초혈액 자연살해능력이 30.57% 였고, 임파절전이 없는 환자군에서는 39.46% 로 전자에서 더 저하되어 있는 양상을 보였다($P < 0.05$). 장기생존환자의 말초혈액 자연살해능력은 胃漿膜 침윤 여부, T-세포수 및 그 백분율, 연령분포, 성별차이 및 체중감소여부 등과 하등의 유의한 상관관계가 없다는 사실이 관찰되었다($P > 0.005$).

6) 위암 환자에서 세포성 면역 기능에 관한 연구³⁸⁾

21명의 위암환자를 대상으로 세포성 면역 기능에 관하여 알아보고자 지연형 피부과민반응검사, T림프구 아형분석과 말초 림프구 증식반응을 시행한 바, 지연형 피부과민반응 검사에서 환자군에서 양성 반응의 수 및 양성 반응의 직경 총합이 의의 있게 감소되어 있었으며($P < 0.05$, $P < 0.005$), CD₄ 양성 세포의 백분율은 환자군에서 의의 있게 낮았으며($P < 0.005$), 이는 저하된 피부과민 반응과는 상관관계가 없었고($r = 0.01$), CD₄/CD8비는 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다($P < 0.005$). 또한 림프구 증식반응에서 PHA와 Con-A에 의한 자극치는 위암 환자에서 현저히 감소되어 있었으며 이는 임

상단계가 진행할수록 더욱 감소되었으며, IL-2와 Interferon-gamma로 자극할 경우 위암환자의 림프구 증식반응이 일부 회복되는 것을 알 수 있었다.

7) 위암환자에 있어서 말초혈액 림프구의 Purine Nucleoside Phosphorylase(PNP)활성과 Helper/Inducer T 세포 및 Suppressor/Cytotoxic T세포에 관한 연구²⁷⁾

1990년 1월부터 동년 8월 사이에 부산대학교 병원에서 병리 조직학적으로 확진된 술전 위암환자 29예 그리고 건강 대조군 28예에서 말초혈액 임파구의 PNP활성과 CD4+ 및 CD8+세포를 동시에 검색 분석한 바 말초혈액 임파구의 PNP활성은 건강 대조군보다 술전 위암환자와 제Ⅱ병기군-제Ⅳ병기군에서 각각 의의 있게 증가하였으며 병기의 진행에 동반하여 증가하는 경향이 있었으며, 말초혈액 임파구의 PNP활성은 술전 위암군보다 술후 2주경의 술후 위암군에서 증가하는 경향이 있었다. 또한 말초혈액의 CD4+세포비율은 건강 대조군과 술전 위암군의 제Ⅱ병기군 및 제Ⅲ병기군보다 제Ⅳ병기군이 각각 의의 있게 증가하였으며, 말초혈액의 CD4+ 및 CD8+세포 비율과 CD4/CD8비는 술전 위암군과 술후 위암군의 사이에 각각 의의 있는 차이가 없었다. 또 위암환자에서 말초혈액 임파구의 PNP활성과 CD4+ 및 CD8+세포 비율과의 사이에 그리고 임파구 PNP활성과 CD4/CD8비와의 사이에 각각 의의 있는 상관관계가 없었다.

면역반응이란 면역계 세포와 항원간의 특이반응으로 나타나는 모든 현상을 의미한다. 면역반응에는 크게 두가지가 있는데 하나는 체액성 면역반응으로 항체의 생성과 이를 혈액과 체액내에 분비하는 반응으로서 항체는 세균독소 등의 항원과 결합하여 독소를 중화

시키거나, 세균 표면의 항원과 결합반응을 하여 대식구에 의해 탐식되게 하거나, 보체에 의해 용해되기 쉽게 만들며, 다른 하나는 세포매개성 면역반응으로 감작된 림프구(sensitized lymphocyte)를 생산하여 이들 세포표면에 있는 수용체와 항원이 상호작용을 하게 하는 반응으로서 감작된 T림프구가 장기이식시 거부반응을 나타내게 하거나 바이러스, 진균 및 세균에 대하여 저항을 하게 한다. 면역작용에 관여하는 주요 세포는 림프구로서 흉선, 림프절, 비장, 골수 및 혈액내 림프구 등은 면역반응에서 중요한 역할을 한다¹⁾.

면역에 관여하는 세포는 B, T세포 이외에 대식구, 자연살해세포(natural killer cell, NK cell), K세포(killer cell, K cell) 및 수지상 세포와 Langerhans 세포가 있다. T세포는 혈액 뿐 아니라 말초 림프조직에도 존재하며 혈액 내에서 림프구의 70%~80%를 차지한다. 그 기능은 세포성 면역반응으로서 지연형 과민반응, 세균이나 바이러스 감염에 대한 저항, 장기이식시의 거부반응 및 종양에 대한 면역반응 등이 포함된다. 또한 조절기능으로서 T세포는 다른 T세포나 B세포에 의하여 진행되는 면역반응을 조절하는 기능을 갖고 있다. 즉 보조 T세포(helper T cell)는 B세포나 T세포를 도와서 항원에 대한 면역반응이 적절하게 나타나도록 도와주는 반면, 억제 T세포(suppressor T cell)는 면역반응을 억제한다. 또한 유도 T세포(inducer T cell)는 보조 T세포나 억제 T세포의 활성을 유도한다. 단세포군 항체를 이용한 연구 결과 인체 T세포는 서로 기능이 다른 아종이 있음이 밝혀졌는데, 성숙 T세포 중 60%는 CD4+이고, 30%는 CD8+인데 이들은 서로 중복반응을 보이지 않으며 CD4+세포는 보조 및 유도 T세포로

서 B세포에 의한 항체 생성과 세포독성 T세포의 생성 및 증식에 보조 및 유발인으로 작용하며, CD8+세포는 세포독성 T세포와 억제 T세포를 포함한다. B세포는 혈액, 골수 및 림프조직에 분포하며, 인체 혈액에서 림프구의 10~20%를 차지한다. B세포의 세포막 표면에는 면역글로블린(immunoglobulin, Ig)을 갖고 있으며 그 외에 Fc수용체와 보체인 C3b수용체가 있는데 이들의 역할에 대해서는 아직 명확하지는 않으나 현재로는 B세포를 판별하는데 이용되고 있다. 대식구(macrophages)는 순환혈액 뿐 아니라 림프조직에도 광범위하게 분포되어 있는데, 그 기능은 첫째 항원을 가공하여 면역세포가 인식할 수 있게 하고, 둘째 흑종의 세포매개성 면역반응에서 T세포의 생성물인 lymphokine과 반응하여 강력한 주효세포(effector cell)의 역할을 하며, 셋째 섬유아세포, 황문근, 내피세포 및 림프구의 성장과 기능에 영향을 미치는 용해성 인자(soluble factor)를 분비한다. 대식구의 세포막은 IgG의 Fc수용체와 C3수용체를 갖고 이 둘은 탐식작용에 매우 중요하다. NK cell은 혈액 및 림프조직에서 발견되며 종양세포, 바이러스에 감염된 세포 또는 일부의 정상세포를 파괴한다. K cell은 탐식기능은 없으나 Fc수용체가 있으므로 탐식에 의하지 않고도 항체로 둘러 쌓인 세포를 파괴시킬 수 있는데 이러한 기전을 항체의존성 세포성 세포독성(antibody dependant cellular cytotoxicity, ADCC)이라 하며 제 II형 과민반응과 종양세포의 파괴에서 볼 수 있다¹⁾. 정상세포가 종양세포로의 변환이 일어날 경우 이 종양세포는 정상세포에서 보였던 세포 표면 항원 발현의 변화를 수반하게 되며 정상적으로 발현되었던 표면항원의 소실, 정상세포에서는 관찰되지 않는 새로운 표면항원의

발현 그리고 정상세포에서 관찰되는 항원이 일부 구조적으로 변형된 항원으로의 대체 등이 일어난다. 이러한 새로운 항원은 숙주로부터 adoptive immune response를 일으키게 한다¹⁾.

위암을 포함한 악성종양 환자에 있어서 세포성 면역능이 감소되었는데, 김 등¹⁵⁾은 말초 혈액 임파구 수와 T임파구가 감소되어 면역반응의 저하를 나타낸 것으로 보았고, 조 등⁴⁾은 보조 T임파구 감소에 기인한다고 보았으며, 이 등³⁵⁾은 위암환자의 혈청내에 임파구에 대한 세포상해성 인자가 존재하기 때문이라고 보았으며 이 인자는 혈청 α_1 -gl과 α_2 -gl분획에 포함되어 있는 것으로 보았고, 말초혈액 총 임파구 수의 감소는 이 인자에 기인하는 것으로 보았다. 이 등³⁸⁾은 세포성 면역능의 감소는 보조 T임파구의 감소와 IL-2 혹은 감마인터페론의 생산 감소 혹은 말초 임파구의 기능적 결함에 기인하는 것으로 보았고, 서 등²⁷⁾은 술전 진행성 위암 환자에서 helper/inducer T세포의 감소와 suppressor/cytotoxic T세포의 증가에 의해 세포성 면역억제가 있다고 보았으며, 정 등⁴⁰⁾도 술전 진행성 위암 환자에서 helper/induce T세포의 감소와 suppressor/cytotoxic T세포의 증가에 의해 세포성 면역능의 억제가 있었다고 하였다. 이는 임파구 수의 감소 및 기능 저하에 기인하거나 또는 암환자의 혈청에는 자기 및 비자기 임파구 상해성 인자가 있다는 것을 의미하며, 이에 대한 실험은 지연형 피부 과민반응과 T-임파구 아형 분석 등이 활용되고 있다.

정상인의 임파구가 배양된 종양세포에 대한 똑같거나 혹은 더 강하게 반응한다는 사실과 nude mice 또는 T세포가 부족한 사람에게서 기대되는 폭발적인 종양 성장이나 완전범

주에 악성을 발견하지 못한 사실이 종양에 대한 비특이성 자발적 세포 파괴성을 증재하는 또다른 effector cell의 존재성을 제시하는데 이를 Natural Killer cell로 명명하였다¹⁶⁾. 김 등¹⁶⁾은 OK-432로 배양 후 얻어진 effector cell은 배양하지 않은 effector cell과 비교할 때 위암환자에서 현저히 증가된 세포파괴능이 있고, 정상인의 임파구는 OK-432의 처리와 무관하게 세포파괴능이 있다하였으며, 김 등¹²⁾은 위암환자에서 수술전 환자보다 근치적 수술을 받은 환자에서 자연살해능력이 증가하고, 임파절 전이가 있는 환자에서 자연살해능력이 더 저하되었다고 하였으며, 정 등⁴⁰⁾은 모든 수술전 위암환자에서 NK세포 활성은 의의 있게 감소한다고 하였다.

종양에 대한 T세포의 면역반응은 활성화된 helper T cell에서 다양한 lymphokine을 생성 분비하게 되는데 interferon(IFN)과 interleukin-2(IL-2)가 가장 대표적이다. 특히 IL-2는 활성화된 cytotoxic T cell을 증폭시켜 종양세포를 살해 제거하게 되고 또한 분비된 IL-2는 자연살해세포도 활성화시키게 되며 활성화된 자연살해세포는 종양세포를 파괴하게 된다⁴⁾.

4. 위암과 암유전자

1) 한국인 위선암 조직에서의 세포성 암유전자의 발현³⁴⁾

한국인 위선암 조직 17예와 정상조직 1예를 대상으로 인체암과 관련이 있을 것으로 이미 알려진 5가지 세포성 암유전자(c-fps, c-myc, c-Ha-ras, c-Ki-ras, c-myb)를 선정하여 DNA-DNA 또는 DNA-RNA 재결합 실험을 통해 세포성 암유전자의 발현증가 여부를 조사하고, 이 유전자들과 임상·병리

적 지표들과 연관성 분석을 시도하였는데, 위선암에서 5가지 세포성 암유전자중 c-fps와 c-myc은 비교적 높은 발현율을 보였으며 c-Ha-ras는 발현빈도는 낮으나 비교적 높은 발현정도를 보여 이 세가지 세포성 암유전자들은 유선암과 관련이 있는 것으로 보이나, c-Ki-ras, c-myb는 아주 낮은 발현빈도와 정도를 보여 관련 가능성이 낮음을 나타냈다. 발현빈도는 총 17예 위선암 중에서 c-fps는 10예, c-myc은 9예에서, c-Ha-ras는 3예에서 각각 발현증가를 나타냈다. c-fps와 c-myc은 다른 세포성 암유전자들에 비해 발현 빈도가 높았으며 두 개중 한 개 이상의 발현증가를 보인 10예 중 9예에서는 동시적인 발현증가를 보였다. c-Ha-ras의 경우 signet ring cell type 위선암 3예 모두에서 발현증가를 보여 이 형태의 위선암과의 어떤 관련 가능성을 보였다.

세포성 암유전자의 발현정도와 위암의 국소 임파절로의 전이도를 비교해 볼 때 c-fps 및 c-myc의 강력한 발현을 나타내는 6예 중 5예가 5% 미만의 인근 임파선 전이를 나타내서 전이율이 적은 상태에서 발현정도가 높은 양상을 보였다. 위선암 총 17예 중 Borrmann type에 따라 분류하고 이를 세포성 암유전자(c-fps, c-myc)의 발현 빈도와 비교해 보면 type I에서 IV로 갈수록 떨어지는 양상을 보였으나 뚜렷한 특징을 찾을 수 없었다.

Lauren 방식에 따른 조직학적 분류에서는 c-fps와 c-myc을 중심으로 볼 때 장형과 미만형에 별 차이가 없는 발현 양상을 보였다.

2) 위암에서 c-erbB-2 암유전자 발현에 관한 연구³³⁾

위암 조직 절편 103예를 대상으로 c-erbB-2 암유전자에 대한 발현양상을 면역조직화

학적으로 검색한 결과 암세포의 c-erbB-2 단백질에 대한 양성반응은 주로 세포막에서 관찰되었으며 일부 암세포에서는 세포질에서도 관찰되었고 암소 주위의 정상 점막세포에서는 음성이었다. 원발소의 관상위암은 고분화 위암 36예, 중등도 분화 위암 26예, 저 분화 위암 28예로서 c-erbB-2 유전자산물에 대한 양성반응은 각각 19예(52.8%), 14예(53.8%), 15예(53.6%)였으며 인환세포암은 8예 중 2예(25%)에서 양성반응을 보였고 점액성 위암은 5예 모두 음성반응을 나타내어 위암의 c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성율은 48.5%였다. 원발소에서 c-erbB-2 유전자산물에 대하여 양성반응을 보이는 고분화 위암 19예, 중등도 분화 위암 14예, 저분화 위암 15예 중 각각 13예(68.4%), 10예(71.4%), 11예 19예, 중등도 분화 위암 14예, 저분화 위암 15예 중 각각 13예(68.4%), 10예(71.4%), 11예(73.3%)에서, 그리고 원발소에서 음성인 17예, 12예, 13예 중 각각 5예(29.4%), 3예(25.0%), 3예(23.1%)에서 림프절 전이소를 관찰할 수 있었다. 원발소에서 양성인 인환세포암은 2예(100.0%) 모두에서, 음성인 6예 중 2예(33.3%)에서 림프절 전이소를 동반하였다.

암유전자(oncogene)란 종양을 유발하는 유전자로서 흔히 유전자 자체 또는 그 유전자에 의해 생성된 단백질을 의미하며 그 발현이 정상세포가 암세포로 변형되는 데 관련이 있는 유전자로서, 크게 세포성 암 유전자(cellular oncogene, c-onc)와 바이러스성 암 유전자(viral oncogene, v-onc)로 구분된다. 암 유전자의 전단계 유전자는 원종양 유전자(proto-oncogene, proto-onc)라 불리우는 바 그 이유는 이들이 불활성 상태로 정상세포에 존재하기 때문이다. 이들 proto-onc는

점돌연변이(point mutation), 유전자전좌(translocation) 또는 유전자증폭(gene amplification) 등에 의하여 종양을 유발하는 활성의 c-onc로 되거나 RNA 바이러스에 우연히 형질도입되어 v-onc로 된다⁴⁾.

c-fps는 암유전자중 많은 수의 단백질에 인산기를 옮겨주는 protein kinase중 하나로서 특히 자기 자신 또는 다른 단백질의 tyrosine을 인산화시키며 그 유전자 산물의 작용부위가 세포질 및 세포막으로 알려져 있다⁴⁾. 또한 c-myc는 핵 속에 존재하며 인체 악성종양인 Burkitt 림프종에서 분리되었는데 Burkitt 림프종에서 제1형 전좌 즉 t(8q24; 14q32)시에 myc 유전자는 14번 염색체의 먼역글로블린의 중쇄유전자(왕성한 전사활성을 지님)에 인접하여 전좌가 이루어짐으로써 c-myc 단백질이 과량 생성된다. c-erbB-2 유전자는 세포막에 존재하며 tyrosine kinase 활성을 갖고 있는데 erbB가 상피세포 성장인자(epidermal growth factor, EGF)의 성장인자인 colony-stimulating factor(CSF-1)의 수용체이다. ras 유전자는 GTP, GDP와 결합하여 GTP를 GDP와 인산으로 가수분해하는 GTPase의 활성을 가축 있다¹⁾.

윤 등³⁴⁾은 위선암 조직에서 c-fps와 c-myc가 관련이 있고, 인환세포위암에서 c-Ha-ras의 관련성을 말하였고, 양 등³⁵⁾은 c-erbB-2 유전자산물에 양성반응을 보이는 위암은 림프절 전이율이 높게 관찰되어 c-erbB-2 유전자의 발현 양상은 위암환자의 예후를 예측하는 지표가 될 수 있을 것이라 하였으며, Serenella 등⁴⁶⁾은 유방암에서 c-erbB-2 암유전자의 발현을 보고하였다.

5. 위암의 치료

1) 위암환자에 시행한 위전절제술에 대한 임상적 고찰¹⁰⁾

충남대학병원 외과에서 1989년 8월부터 1985년 7월까지 5년간 위암으로 절제술을 받았던 260명의 환자중 22예의 위전절제술환자에 대한 임상적 고찰 결과, 위전절제술을 시행한 환자의 남녀비는 2.1:1이었고, 호발 증세는 상복부 불쾌감 및 복부동통(95.5%), 소화불량(50.0%), 체중감소(40.9%), 오심구토(36.4%) 등이었다.

위전절제술의 적용은 암이 위체부(유문부 포함) 9예(40.9%), 위저부 5예(22.8%), 분문부 4예(18.3%), 위벽 광범위침윤 2예(9.0%), 다발성 종양 2예(9.0%) 순이었는데, 수술시 장기의 적출범위로는 Total gastrectomy만 시행한 것이 14예(63.6%), Extended total gastrectomy가 7예(31.8%), 침윤된 공장부위 절제를 동시에 시행한 경우가 1예(4.6%)였다. 위전절제후 시행한 식도공장문합술은 식도공장端側문합술 및 식도공장側側문합술(braun anastomosis)가 12예(54.5%), Roux-Y 식도공장문합술이 10예(45.5%)에서 시행되었으며 이 10예 중 End-to-side가 6예, side-to-side가 4예였다.

수술후 합병증은 10예(45.5%)에서 나타났으며 창상감염 3예(13.6%), 문합부 누출이 2예(9.0%), 장폐쇄증 1예(4.6%), 흉막강삼출 1예(4.5%), 횡격막하 농양, 폐렴, trachitis가 각각 1예씩이었다. 수술후 사망은 1예이었으며 문합부 누출로 인한 범발성복막염이 원인이었다. 수술후 퇴원한 환자의 1년생존율은 73.7%, 2년 생존율은 26.7%이었다.

2) 위암환자의 위전절제술 및 근위부위아전절제술의 예후¹⁴⁾

1978년 1월부터 1985년 12월까지 고려대학교 의과대학 외과학교실에서 위암으로 위

전절제술 및 근위부위아전절제술을 시행 받은 77명의 환자에 대해 조사한 바, 남녀비는 1.75:1이었으며, 위암의 발생부위는 위체부에 37예(48.1%), 분문부 19예(24.7%), 광범위 침윤형 18예(23.3%), 위저부 3예(3.9%)였고, 분류는 Borrmann III형이 32예, IV형이 18예, II형이 16예, 조기위암 9예, I형이 2예의 순이었다.

수술 술식으로는 위전절제술이 69예(89.6%)로 이중 식도공장단측문합술 및 브라운문합술이 39예(50.6%), Roux-en-Y식도공장문합술이 30예(39%)였으며, 근위부위아전절제술이 8예(10.4%)이었고, 수술 술식에 따른 문합부위 누출은 근위부위아전절제술시 2예(25%)로 가장 많았고, 식도공장단측문합술시 6예(15.4%), Roux-en-Y 식도공장문합술에서 4예(13.3%)로 나타났다. 절단단면에 암이 잔존한 예는 14예(18.2%)이고 이중 4예에서 문합부위 누출이 있었고 절제단면에 암이 잔존하지 않은 예에서는 8예가 문합부위 누출을 보여 암이 잔존한 예에서 문합부위 누출이 많았다. 수술후 사망은 6예(7.8%)이며 5예는 문합부위 누출에 의한 패혈증 병발이 원인이었고, 1예(16.7%)는 출혈 및 췌장피부 누공으로 사망하였다. 근위부위아전절제술에 의한 수술후 사망은 1예(12.5%)이고, 위전절제술시는 5예(7.3%)였다.

3) 위선암 환자의 위전절제술에 대한 임상적 고찰²⁹⁾

1987년 7월부터 1992년 8월까지 대구 카톨릭대학병원 일반외과에서 위선암으로 위전절제술을 받은 환자 73예에 대하여 분석 고찰한 결과, 같은 기간 중 위암으로 위전절제술을 시행 받은 334예 중 위전절제술은 73예(21.9%)였다. 남녀 비는 1.5:1이었고, 수술전 호발 증상은 상복부 동통(86.3%), 소화불량

(54.8%), 체중감소(47.9%), 식욕부진(42.5%), 오심 및 구토(31.5%) 등이었고 증상의 지속기간은 6개월 이내(47.9%)가 가장 많았다.

종양의 해부학적 위치는 위체부가 30예(41.1%), 분문부 또는 저부가 15예(20.5%), 위체부와 분문부를 같이 포함한 것이 11예(15.1%), 체부와 전정부를 같이 포함한 것이 8예(10.9%), 전정부 5예(6.8%), 광범위 침윤 3예(4.1%), 부분 위절제술후의 잔위가 1예(1.4%)였다. 병리학적 소견은 미분화암이 36예(49.3%)로 가장 많았다. 육안적 소견은 Borrmann type III형이 38예(52.1%), II형이 20예(27.4%), 광범위 침윤형이 13예(17.8%), I형이 2예(2.7%)순이었다.

수술 술식은 위전절제술 및 비장 절제술이 32예(43.7%), 위전절제술만 시행한 경우는 27예(37%), 확대근치위전절제술이 14예(19.3%)였으며, 식도공장문합술을 보면 Loop식도공장문합술 및 공장측측문합술이 26예(35.6%)로 이중 수기로 한 경우 10예, 자동문합기를 사용한 경우가 16예였으며, 47예(64.4%)의 Roux-en-Y 식도공장문합술 중 수기로 한 경우는 7예, 자동문합기를 사용한 경우는 40예였다.

수술후 합병증은 총 25예(34.2%)에서 발생하였는데, 창상감염이 10예(13.7%), 문합부 누출은 총 5예(6.8%)로 Loop식 공장문합술의 경우 1예(3.8%)였고 Roux-en-Y 식도공장문합술에서 4예(8.5%)였고, 수기에 의한 고식적 문합술 17예 중 3예(17.6%), 자동문합기를 이용한 56예 중 2예(3.6%)에서 문합부 누출이 생겨 자동문합기 사용이 훨씬 좋았고, 역류성 식도염은 4예로 이중 3예가 Loop식도공장문합술에서 발생하였다.

수술사망은 총 6예(8.2%)로 5예에서 문합

부위 누출로 사망하였고 나머지 1예는 급성 신기능 부전으로 사망하였다.

4) 악성종양환자에서 재조합 감마인터페론(LBD-001)의 제1상 임상실험⁹⁾

본 연구에서 사용한 schedule에서 LBD-001의 최대 투여 가능 용량은 10.0×10^6 단위/m²/일 이었다. 부작용으로는 대상 환자 모두가 Flu-like 증상을 보였고, 그 외에 소화기계 부작용, 중성구 감소증 및 간기능 이상도 흔히 발생하였다. 이는 이미 알려져 있는 알파인터페론이나 다른 감마인터페론 제제와 거의 동일한 결과였다. 재조합 감마인터페론은 근육주사후 2/3 이상이 흡수되었다. 이는 천연 감마인터페론이 근육주사후 거의 흡수되지 않는 것과 대조를 이루는 것으로서 앞으로 근육주사를 통한 재조합 감마인터페론의 투여가 가능함을 입증하였다 하겠다. 특히 재조합 감마인터페론의 혈중 반감기가 1시간 이내로 매우 짧고 또한 지속적인 혈중농도 유지가 감마인터페론의 생물학적 효과를 극대화 할 수 있음을 고려할 때 이는 중요한 소견이라 하겠다.

재조합 감마인터페론의 흡수는 서서히 이루어졌고 반면에 대사는 신속히 이루어졌다. 대상 환자 23명 중 1명의 만성골수성 백혈병 환자와 악성흑색종 환자등 2명의 환자에서 뚜렷한 항암효과를 보였다.

5) 진행된 위장관암에서 저 용량의 경구용 Leucovorin과 5-Fluorouracil의 항암 효과²¹⁾

18명의 각종 진행 위장관 암 질환에 5-FU의 작용을 증강시키기 위해 저 용량의 경구용 Leucovorin을 병합투여한 바, 위암, 대장암, 췌장암, 간암 및 폐암환자 18명중 평가 가능한 16명에서 객관적인 반응을 보인 환자는 한명도 없었다. 환자들의 중앙 생존은 불변질환군의 환자가 조기 진행한 병변을 가진

환자보다 길었다. 부작용은 경미하였고 용량과 관계 있는 부작용은 점막염이었다.

6) 인체 위암세포주에 대한 5-Fluorouracil과 재조합 Interferon-gamma의 병합투여 효과에 관한 연구¹⁹⁾

인체 위암세포주 SNU-5, SNU-16 및 NCI-N87을 대상으로 5-FU와 재조합 IFN-gamma 병합투여시에 세포수준에서 상승적 항종양 효과가 있는지 알고자 MTT 검사법으로 감수성 검사를 시행하였고, 결과는 isobologram 분석법으로 평가하였다. SNU-5, SNU-16, NCI-N87에 대한 3회씩의 반복실험 결과 중 SNU-16과 NCI-N87에 대한 실험 1회씩에서만 유의한 상승효과를 보였고($P < 0.02$), 각 세포주에 대한 3회 실험의 평균치로 작성한 isobologram상에서도 SNU-16에 대해서만 상승효과의 경향을 보였다($P < 0.055$).

5-FU와 재조합 INF-gamma 병합투여시 세포수준에서 일관된 항종양 효과의 상승작용은 관찰되지 않았으나 임상적으로 도달할 수 있는 용량범위 내에서 부가작용을 나타내었다. 임상적으로 INF-gamma는 항증식 효과뿐 아니라 숙주의 종양에 대한 면역조절기능이 더 중요할 것으로 생각되므로 이들의 병합시에 진행위암의 치료율을 높일 수 있는 가능성을 제시하였다.

17) 인체 위암 및 대장암 세포주들에서 Cisplatin과 5-Fluorouracil의 병합투여 효과에 관한 연구⁶⁾

서울대학교 의과대학 외과학교실 및 암연구소 중앙세포학 연구실에서 수립한 위암세포주 SNU-1, SNU-5, SNU-16과 미국의 NCI에서 분양 받은 NCI-N87 및 대장암세포주 SNU-C1, SNU-C2A, SNU-C4, SNU-C5 등을 대상으로 항암제인 cisplatin과 5-

FU의 병합투여 효과를 평가하여본 결과 위암세포주 SNU-1에 대한 실험의 일부에서만 상승효과를 나타낸 반면 나머지 위암세포주 및 대장암세포주 전부에서 통계적으로 유의한 상승효과는 없었으나 부가효과는 있었다. 결론적으로 인체 위암 및 대장암세포주에서 cisplatin과 5-FU의 병합투여가 두 약제의 상승효과를 보인다는 증거는 찾지 못했으며 특히 대장암 세포주의 경우 isobologram상 두 약제의 상승구역은 거의 감소되어 있었다.

8) 진행 소화기 암환자에 대한 복강내 5-Fluorouracil 투여²²⁾

1987년 8월부터 1988년 9월까지 서울대학병원 일반외과에서 수술 받은 환자중 수술당시 복막이나 인접 장기로의 전이가 되어 있었던 위암환자 2명, 장막층 침윤이 되어 있었던 위암환자 4명, 그리고 소장침윤이 있었던 1명의 대장암환자등 총 7명의 환자를 대상으로 4주 단위로 5일씩 Tenckhoff 카테터를 사용하여 복강내로 5-FU를 투여하는 것을 1cycle하는 항암요법을 시행한 바, 7명의 환자에게 3cycle 부터 12cycle까지 총 50cycle 1500mg이었으며 각 환자별로 투여한 최대 1일 용량은 1100~2030mg(21~30mg/kg)로서 발생하였으나 일과성이었고 혈액학적 부작용은 백혈구 감소($< 400\text{mm}^3$)가 1명에서 나타났으며 간기능 이상이 3명에서 발생하였는데 2명은 곧 회복되어 지속적 항암요법이 가능하였으나 1명의 경우 항암제 투여를 중단하여야 했다.

Tenckhoff 카테터로 인한 부작용은 카테터의 기능장애, 카테터 주위로의 수액, 장폐색증 등이 각각 1명씩에서 발생하였다. 피부감염이나 세균성 복막염은 한 예에서도 없었다. 복강내로 5-FU를 혼합한 수액을 직접 투여함으로써 생긴 부작용은 복부 팽만감 및 복

통이었으나 화학성 복막염 증상은 없었다. 7명의 환자중 3명이 수술후 4개월, 8개월, 12개월에 사망하였으나 수술당시 복막전이 가 있었던 위암환자의 경우 32개월까지 무병 생존이 가능하였으며 나머지 3명의 경우 수술 후 20개월까지 재발의 증거없이 생존해 있다.

9) 진행성 위암에 대한 5-FU, Adriamycin, Cisplatin 및 OK-432를 이용한 병용 화학 면역요법의 치료 효과³⁶⁾

고신의료원 내과에 입원하였던 진행성 위암환자들에게 FAC OK-432병용 화학면역요법을 실시하여 치료군 22명과 대조군 32명을 비교한 바, 복부전산화 단층촬영을 이용하여 병소 크기에 대한 조사가 가능하였던 치료군 환자 16명 부분 관해를 보인 경우가 6%이고 stable disease가 43%이었으며 progressive disease는 50%이었다. 완전 관해는 1예도 없었다. 치료군에서의 정중생존 기간은 6.4개월이었으나 대조군에서는 4.6개월이었다. 치료군에서의 6개월, 12개월 및 18개월의 생존율은 각각 71.7%, 50% 및 23.9%이었고, 대조군에서는 38.1%, 10% 및 0%이었다.

암의 4대 치료법은 외과적 수술요법, 방사선치료법, 항암화학요법, 면역요법 등을 말하고 이들 요법을 암의 특성에 따라 병용하는 다학적(집학적) 병용요법이 있어서 이를 제5의 암치료법이라고 부르는 사람도 있다. 이중 수술요법과 방사선요법은 국소적 요법으로 암세포가 원발장기나 국소임파절까지에만 국한되어 있는 제1, 2기 암 때에 유효하게 시행할 수 있는 치료법으로서 조기진단으로 제1기 암, 특히 조기암상태에서 합리적인 완전 근치절제수술을 받으면 완치도 가능하다. 화학요법과 면역요법은 전신요법으로서 제3, 4기 암의 주 치료방법으로 사용되고 있으며

제1,2,3기 암의 근치적 수술 후에 눈에 안보이게 남아 있을 수 있는 잔류암세포나 미세전이암세포의 완전 파괴, 사멸을 위하여 사용되고 있다. 이들 치료법중 어느 치료법을 1차적인 주 치료법으로 사용하느냐는 암의 생물학적 특성, 즉 암의 종류, 위치, 성장도 및 침윤방법, 방사선 감수성, 화학요법에 대한 감수성 및 암의 진행도에 따라 결정된다⁴⁾.

암수술에서 고려되어야 할 세 가지 기본요건은 안전성, 근치성, 기능보존성이다⁴⁾.

위암의 외과적 치료는 단 한가지로 지정된 표준화된 수술방식이라는 것은 없다. 오히려 각 환례에 따라 수술의 술식은 맞추어야 하며 원발성 종양의 장소와 TNM분류에 따른 임상 병기에 따라 집도의의 판단에 의해서 수술방식이 결정된다. 일반적으로 위 유문부와 전정부암은 원위부 절제술을 시행하고, 위체부암은 근치적인 위아전절제술을 시행하며, 근위 위체부 혹은 위저부암은 근위부 위절제술을 할 수도 있으나 이 때에는 원위부식도, 비장, 위대망 그리고 모든 위내장인대를 포함하는 위전절제술을 권한다. 또한 미만성 위암은 위전절제술이 적용된다⁴⁵⁾. 위전절제술후 장관재건술을 하게 되는데 전 등¹⁰⁾, 김 등¹⁴⁾, 서 등²⁹⁾은 식도공장단층문합술, 식도공장측측문합술, Roux-en-Y식도공장문합술을 시행하였다.

항암제란 암세포의 각종 대사경로에 개입하여 주로 DNA와 직접 작용하여 DNA의 복제, 전사, 번역과정을 차단하거나 핵산 전구체의 합성을 방해하고 세포분열을 저해함으로써 항암 활성, 즉 암세포에 대한 세포독성을 나타내는 약제를 총칭한다⁴⁾. 화학요법으로 김 등⁸⁾은 악성종양 환자에 재조합 감마인티페론을 근육주사하여 임상실험하였고, 문 등²¹⁾은 진행된 위장관암에서 경구용 Leucov-

orin과 5-FU의 항암효과를, 김 등¹⁹⁾은 위암 세포주에 5-FU, 재조합 INF-gamma의 병합 투여에 대해, 강 등⁶⁾은 위암 및 대장암 세포주들에서 cisplatin과 5-FU, 의병합 투여 효과를, 박 등²²⁾은 소화기암 환자에 복강내 5-FU 투여하여 항암효과를 관찰하였는데 위암에 대해 특이적으로 만족할 만한 항암효과를 기대하기는 어려웠고, 이 등³⁶⁾은 진행 위암에 대해 5-FU, adrimycin, cisplatin 및 OK-432를 병용한 화학면역요법의 치료효과에서 화학면역요법을 병용하여 시행된 군에서 대조군에 비해 생존기간의 유의한 차이가 있었다고 하였고, Ulrich 등⁴⁶⁾은 interferon- α 와 IL-2의 병합치료로 전이성 흑색종에서 효과가 증진됨을 보고하였다. 화학면역요법은 수술후 면역방어능력의 자극증강과 미세전이 또는 잔류 암세포들의 보다 완전한 파괴섬멸을 위하여 수술 직후부터 전신요법인 면역화학요법을 시행하여 치료율을 향상시킬 수 있다.

5-FU는 일반적으로 정맥내 주사가 경구 투여보다 우수하고 일정 기간 내 대량집중투여가 주1회 투여보다 더 효과적인 것으로 인정되고 있다. 5-FU의 주된 부작용은 구내염, 오심 및 구토, 설사 등의 소화기계 독성 및 골수억제작용이 있다. 또한 adriamycin은 관해율이 22~36%이고 관해 지속기간은 4개월 정도이며, 부작용은 골수억제작용과 점막염이 있으며, 계속 사용시 심근염이 유발될 수 있다⁸⁾.

일반적으로 위암의 치료성적을 높이기 위해서는 두 가지 요건이 있다. 첫째 완전무결한 근치적 위절제술이 있어야 하고, 둘째 수술 직후에 환자상태가 허락하는 한 빨리 즉 수술 후 제 4~5일부터 면역요법을, 제8~10일부터 항암화학요법을 시행하여 미세전이나

가상잔류암세포를 가능한 한 완전 파괴하여야 한다⁴⁾.

V. 결 론

위암에 관한 논문 중 1983년부터 1993년까지의 대한 암학회지, 대한 소화기병학회 잡지, 대한 내과학회 잡지, 대한 면역학회지, 대한 외과학회지, 대한 핵의학회지, 카톨릭대학교 의학부 논문집 등 양방 논문을 조기위암, 위암의 진단, 위암과 면역, 위암과 암유전자, 위암의 치료 등으로 분류하여 분석 고찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 조기위암의 수술 후 생존율이 92% 이상으로 나타난 것으로 볼 때 위암의 조기 발견은 치료의 효과를 증대시키기 때문에 정기검진이 선행되어야만 위암으로 인한 사망율을 줄일 수 있다.

2. 위암의 진단은 방사선 검사나, 위내시경 검사, 조직학적 검사 등으로 거의 정확히 알 수 있으며, 위액 효소(LDH, β -glucuronidase 등), 혈청 sialic acid, CEA, CA19-9, CA72-4, CA125, ferritin, 혈청 구리농도, 에스트로젠 수용체 등에 대한 연구는 수술 후 치료 상태나 재발여부를 알아보는 정도이고 위암에 특이적으로 작용하는 표식자는 아직까지 없는 것 같다.

3. 암의 발생은 인체 면역세포(T세포, B세포, NK세포, K세포, 대식구 등)의 감소를 초래하며 수술 후 증가하는 것으로 나타났다. 이는 암세포에 의해서 면역세포가 파괴되는 것인지 아니면 면역세포의 감소로 암세포가 활성화되는 것인지 아직 불분명하다.

4. 위암과 관련 있는 암유전자는 c-fps, c-myc, c-Ha-ras, c-erbB-2유전자 등이

다.

5. 위암의 치료는 근치적 수술을 제1차로 하고 그 이후 항암화학요법과 항암면역요법을 병행하는 것이 치료의 효과를 높여주며, 암의 진행 정도가 깊을수록 항암제의 효과는 떨어진다.

끝으로 한약에서도 항암작용이 있는 단미제 또는 처방이 실험적으로 일부 증명된 바 있으므로 이를 임상에 이용하여 그 효능을 입증할 수 있는 시기가 빨리 오기를 바란다.

참고문헌

1. 대한병리학회 : 병리학, 고문사, 서울, 1991, pp.183~185, 196, 197, 225, 239~252, 256~259, 269, 270.
2. 예방의학과 공중보건편집위원회 : 예방의학과 공중보건, 제측문화사, 서울, 1987, pp.426~430.
3. 의학교육연수원 : 가정의학, 서울대학교출판부, 서울, 1988, pp.213~216.
4. 조완규 : 종양학, 서울대학교출판부, 서울, 1989, pp.1, 73, 77, 78, 85, 86, 126, 127, 130, 131, 140.
5. Guyton AC : Textbook of medical physiology, W. B. Saunders Company, Washington, 1981, pp.61, 845, 486, 913, 918, 919.
6. 강윤식 외3인 : 인체 위암 및 대장암 세포주들에서 Cisplatin과 5-Fluorouracil의 병합투여 효과에 관한 연구, 대한암학회지, 22 : 3, pp.490~504, 1990.
7. 권혁문 외5인 : 소화기암에 있어서 각종 종양표지자의 임상적 의의, 대한내과학회잡지, 36 : 2, pp.193~201, 1989.
8. 김노경 : 위암에 대한 화학요법, 암학회지, 6 : 1, pp.7~13, 1984.
9. 김노경 외12인 : 악성종양환자에서 재조합 감마인터페론(LBD-001)의 제1상 임상시험, 대한암학회지, 22:1, pp.86~95, 1990.
10. 전병구 외1인 : 위암환자에 시행한 위전절제술에 대한 임상적 고찰, 외과학회지 30:1, pp.53~59, 1986.
11. 김상은 외7인 : CA19-9방사면역측정법의 기본적 검토 및 악성종양환자에서의 혈청CA19-9치의 임상적 의의에 관한 연구, 대한핵의학회지, 19:1, pp.119~126, 1985.
12. 김 성 외2인 : 위암환자중 수술후 장기생존자의 자연살해세포능력에 관한 연구, 대한암학회지, 20:1, pp.35~42, 1988.
13. 김영관 외6인 : 위에 발생한 평활근종과 평활근육종의 임상적 고찰 및 내시경 소견, 대한소화기병학회지, 24:5, pp.967~975, 1992.
14. 김일환 외2인 : 위암환자의 위절제술 및 근위부위아전절제술의 예후, 외과학회지, 31:5, pp.545~555, 1986.
15. 김진복 외2인 : 위암환자에서의 세포성면역능력에 관한 연구, 대한외과학회지, 19:1, pp.1~7, 1977.
16. 김진복 외1인 : 위암환자에서 OK-432에 의해 활성화된 말초혈액 임파구에 의한 K-562 세포의 용해, 대한면역학회지, 7:1, pp.59~63, 1985.
17. 김진복 외8인 : 조기위암 137예, 대한암학회지, 15:1, pp.42~49, 1983.
18. 김해련 외8인 : 위암환자에서 위점막효소활성도의 변화, 대한소화기병학회잡지, 21:3, pp.475~481, 1989.
19. 김홍태 외4인 : 인체 위암세포주에 대한

- 5-Fluorouracil과 재조합 Interferon- γ 의 병합투여 효과에 관한 연구, 대한암학회지, 22:3, pp.458~475, 1990.
20. 라중호 외2인 : 대장암의 Estrogen receptor와 Progesteron receptor에 대한 연구, 대한소화기병학회지, 25:4, pp.669~675, 1993.
 21. 문한림 외8인 : 진행된 위장관암에서 저용량의 경구용 Leucovorin과 5-Fluorouracil투여, 대한암학회지, 22:3, pp.567~578, 1990.
 22. 박양근 : 종양표식자, 카톨릭대학 의학부 논문집, 42:2, pp.385~397, 1989.
 23. 박양근 : 종양표식자, 카톨릭대학 의학부 논문집, 42 : 2, pp.385~397, 1989.
 24. 박의재 외1인 : 소화관 종양에 대한 임상적 고찰, 대한외과학회지 20 : 413, 1977.
 25. 박일영 외2인 : 한국 여성의 유방종괴의 Estrogen수용체 및 Progesteron수용체, 외과학회지, 30:1, pp.15~22, 1986.
 26. 박일종 외4인 : 한국인 위암조직의 에스트로젠 수용체에 관한 연구, 대한소화기병학회잡지, 21 : 3, pp.457~467, 1989.
 27. 서영도 외1인 : 위암환자에 있어서 말초혈액 림프구의 Purine Nucleoside Phosphorylase(PNP)활성과 Helper/Inducer T 세포 및 Suppressor/Cytotoxix T세포에 관한 연구, 대한소화기병학회지, 23:2, pp.399~407, 1991.
 28. 서정경 외5인 : 몇가지 소화기계통 악성종양에서 CA72-4치에 대하여, 대한소화기병학회지, 24 : 2, pp.242~248, 1992.
 29. 서홍석 외2인 : 위선암 환자의 위전절제술에 대한 임상적 고찰, 대한소화기병학회지, 25:4, 24:2, pp.242~248, 1992. . .
 30. 송인성 : 조기위암, 암학회지, 6:1, pp.15~17, 1984.
 31. 송정길 외5인 : 소화기계통암의 혈청 Sialic acid에 관한 연구, 대한내과학회잡지, 29:2, pp.272~276, 1985.
 32. 심경보 외3인 : 위암 표식자로서 혈청구리농도변화에 관한 연구, 대한소화기병학회잡지, 20:2, pp.279~286, 1988.
 33. 양대현 외4인 : 위암에서 c-erbB-2암유전자 발현에 관한 연구, 대한내과학회잡지, 44:2, pp.193~202, 1989.
 34. 윤해근 외2인 : 한국인 위선암 조직에서의 세포성 암유전자의 발현, 대한암학회지, 21:2, pp.269~289, 1989.
 35. 이병구 외1인 : 위암 환자에 있어서 임파구 상해성인자에 관한 연구, 대한소화기병학회잡지, 16:1, pp.81~92, 1984.
 36. 이상욱 외3인 : 진행성 위암에 대한 5-FU, Adriamycin, Cisplatin 및 OK-432를 이용한 병용화학면역요법의 치료효과, 대한소화기병학회지, 23:1, pp.39~46, 1991.
 37. 이원우 외1인 : 위암 진단에 있어서 위액 효소에 관한 연구, 대한소화기병학회잡지, 16:1, pp.73~79, 1984.
 38. 이재익 외10인 : 위암환자에서 세포성 면역기능에 관한 연구, 대한내과학회잡지, 39:6, pp.774~782, 1990.
 39. 정영환 외4인 : 소화기계 악성종양 환자에서 혈청 CEA와 혈청 CA19-9의 임상적 의의에 관한 연구, 대한암학회지, 17:2, pp.237~243, 1985.
 40. 정주섭 외2인 : 위암환자에 있어서 말초혈액의 T세포 Subset와 Natural Killer(NK)세포에 관한 연구, 대한소화기병학회지, 24:3, pp.449~461, 1992.
 41. 조덕연 외8인 : 각종 악성종양질환에서의

- 세포성 면역기능에 대한 연구, 대한내과 학회잡지, 33: #pp.292~300, 1987.
42. 최성양 외2인 : 조기위암, 대한소화기병학회지, 25:5, pp.853~859, 1993.
43. 한치화 : 암환자 혈청내 sialic acid농도, 카톨릭대학 의학부 논문집, 36:3, pp.653~660, 1983.
44. 허만석 외2인 : 조기위암에 관한 임상적 고찰, 대한암학회지, 22:2, pp.334~340, 1990.
45. 현응설 : 위의 악성종양, 카톨릭대학 의학부 논문집, 40:1, pp.1~11, 1987.
46. Serenella M, Sylvie M, Salvatore A, Maria IC; Antibody Response against the c-crbB-2 Oncoprotein in Breast Carcinoma Patients, Cancer Research, 53, pp. 5874~5866, 1993.
47. Timothy SL, Marcus BN; Reactivity of B72.3 with Adenocarcinomas, Cancer, 72:8, pp.2495~2498, 1993.
48. Ulrich K, Carmen S, Wolfgang T, Lothar B, Eckardt W, Evi S, Max R, Bernadett B, Paris M, Werner H; Interferon- α and Interleukin-2 in the Treatment of Metastatic Melanoma, Cancer, 72:2, pp.607~614, 1993.