

각종 암환자 69례에 대한 항암단의 항전이 및 재발억제효과

유화승, 이용연, 송기철, 최병렬, 서상훈, 조정효, 이연월, 손창규, 조종관*

대전대학교 부속 한방병원 동서암센터*

The Effects of HangAmDan(HAD) on Anti-Metastasis and Preventing Relapses, Administered to 69 Cancer Patients

Hwa-Seung Yoo, Yong-Yeon Lee, Kee-Cheol Song, Byung-Lyul Choi, Sang-Hoon Seo, Jung-Hyo Cho, Yeon-Weol Lee, Chang-Gue Son, Chong-Kwan Cho*

East-West Cancer Center, Oriental Hospital of Daejeon University*

Purpose : Among numerous biological symptoms of cancer, matrix metalloproteinases (MMPs) are essential for tumor invasion and metastasis. HAD is used as an inhibitor of MMP gene. This study was designed to evaluate the effects of HAD on anti metastasis and preventing recurrence in cancer patients.

Materials and Methods : We retrospectively analyzed the medical records of 69 cancer patients who had been administered with HAD for over 12 months continuously in East-West Cancer Center of Oriental Hospital of Daejeon University, from January 1993 to May 2002.

Results : We analyzed gender, portion, stage and anti-metastasis & recurrence rates of cancer patients. Analysis of sex cases showed that the percentage of male is 62.3%, female is 37.7%. Analysis of cancer portion showed that the percentage of stomach is 31.9%, colorectum is 26.1%, lung is 21.7%, liver is 8.7%, breast is 8.7%. Analysis of stage showed that the rate of III is 78.3%, IV is 13.0% and II is 8.7%. Analysis of anti-metastasis and recurrence rates showed that colorectal cancer is 77.8%, stomach cancer is 63.6%, lung cancer is 33.4% and breast cancer is 33.3% (mean : 53.6%).

Conclusions : HAD has significant effects on anti-metastasis and preventing recurrence of tumor on cancer patients. So it helps to prolong the survival rates of cancer patients.

Key Words: recurrence, survival, metastasis, matrix metalloproteinases, angiogenesis

I. 서론

통계청의 자료에 따르면 암으로 인한 사망률은 인구 10만명당 122.1명으로 악성종양은 순환기질환이나 교통사고 등보다 중요한 사망원인이 되는 질환이

다.¹ 암이 생명에 위협이 되는 가장 큰 원인은 암세포의 전이능이다.² 전이란 악성종양이 가지는 가장 대표적인 특성으로서 종양이 발생한 부위에서의 국소 침윤능력과 원격부위로의 전이능력을 동시에 가지고 있어 전신 각 장기나 조직에 전이소를 만들어 종국에는 암환자 사망의 주된 사유가 된다.³

많은 경우의 환자에서 암 진단시 이미 전이가 동반되어 있으며, 이 경우 치유가 어렵고 장기 생존률이 낮다. 따라서 암의 치료는 곧 전이의 억제 또는 조

· 접수 : 2002년 6월 24일 · 채택 : 2002년 7월 31일
· 교신저자 : 유화승, 대전시 중구 대흥동 22-5 대전대 부속 한방병원 동서암센터
(Tel. 042-229-6956, 6957 Fax: 042-254-3403, E-mail: altyhs@hanmail.net)

결과 직결된다고 할 수 있다. 암의 증식과 전이를 위해 필수적인 신생혈관형성의 다단계 과정이 밝혀지면서 이 중 특정 단계를 차단하여 암을 치료하고자 하는 기초 연구 및 임상시험이 활발히 진행 중이다.⁴

종양의 재발방지라는 입장에서는 전이와 혈관신생은 동전의 양면이라고 할 수 있으며, 혈관신생이 없으면 대부분의 종양은 1mm³ 이상 성장할 수 없기 때문에^{5,6} 혈관 신생의 억제를 통해 폐암, 간암, 유방암, 전립선암 등 악성 및 전이성 암의 선택적인 증식억제와 전이 억제 방법의 일환으로 혈관신생을 억제하는 약제나 방법의 개발이 세계적으로 활발히 이루어지고 있다.^{7,9} 최근까지 국내에서 발표된 실험적 연구로서는 桂枝¹⁰, 鬱金¹¹ 등 단미제가 신생혈관형성 억제효과가 있는 것으로 보고되었으며, 처방으로는 沒藥散¹², 活絡效靈丹¹³, 加味慈桃丸¹⁴ 등이 혈관신생의 억제효과가 있는 것으로 보고된 바 있다.

抗癌丹은 실험상 암전이 유전자인 MMP-2와 MMP-9의 유전자 발현을 현저하게 억제시켜 신생혈관을 농도의존적으로 억제시킴이 실험적으로 입증되었고¹⁵, 임상적으로도 위암¹⁶, 대장암¹⁷ 등의 재발전이 억제에 유의성 있는 효능이 보고되어 있는 약물로, 이에 저자는 항암단의 각종 고형암에 대한 효과를 암종별로 비교해보기 위해, 1993년 1월 1일부터 2002년 5월 31일까지 대전대부속 한방병원 한방종양과에서 종양의 항전이 및 재발억제 목적으로 활용하고 있는 항암단을 12개월 이상(평균 32.3±1.6개월) 투여하고 추적조사가 이루어진 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅱ기 포함) 중 무작위로 추출한 69명을 대상으로 후향적 연구를 통해 전이재발 억제율을 분석하여 다음과 같은

결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 관찰대상

1993년 1월 1일부터 2002년 5월 31일까지 대전대학교 부속 한방병원 한방종양과에 래원하여 12개월 이상 항암단을 1일 1,000mg 이상 투여 받은 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅱ기 포함) 중 12개월 이상 재발전이에 대한 추적조사가 가능했던 환자 중 무작위로 추출한 69명을 관찰 대상으로 하였고, 필요한 경우는 항암단 외에도 증상에 따라 본원 처방집¹⁸에 기준하여 변증시치하였다.

임상정보는 환자의 병력지, 개인적 면담과 전화를 통해서 수집되었으며, 병리기록지 및 의무기록지를 통해서 성별, 연령, 병기, 임파절 전이유무, 그리고 전이재발여부 등과 같은 특성을 조사하였고(Table 1), 최소 12개월에서 최대 84개월까지 추적관찰을 하였다(중양값 : 32.3±1.6개월).

2. 약제

항암단은 캡슐 형태로 암환자들에게 투여되었다. 항암단의 구성성분 및 용량은 다음과 같다(Table 2).

3. 연구내용

추적조사가 가능했던 69례를 대상으로 다음과 같이 분석 관찰하여 도표화하였다.

- 1) 성별 분포
- 2) 병명별 분포
- 3) 종양진단시 병기 및 암종별 병기 분포

Table 1. Clinical Profile of Cancer Patients

Characteristics	No. of patients
Sex	
Male	43
Female	26
Cancer portion	
stomach/colorectum/lung/liver/breast/uterus/esophagus	22/18/15/6/6/1/1
Stage	
Ⅱ / Ⅲ / Ⅳ	6/54/9

Table 2. Prescription of HAD

Herb	Botanical name	Relative amount(mg)
의이인(薏苡仁)	Coicis Semen	129.5
삼칠분(三七粉)	Pseudoginseng Radix	43.0
해마(海馬)	Hippocampus	13.0
동충하초(冬虫夏草)	Cordiceps Sinensis	13.0
산자고(山慈姑)	Santsigu Tuber	13.0
인삼(人蔘)	Ginseng Radix	13.0
우황(牛黃)	Bovis Calculus	8.5
진주분(珍珠粉)	Margarita	8.5
사향(麝香)	Moschus	8.5
Total amount(1capsule)		250.0

- 4) 전체 관찰기간 및 암종별 관찰기간 분석
- 5) 전이재발 억제율 분석

4. 병기분류방법

임파절의 전이가 있는 경우를 III기, 원격 장기로의 전이가 있는 경우를 IV기로 표기하는 UICC 국제분류표기방식을 따랐다. 다만 간암과 유방암의 경우는 다음의 원칙에 준하여 II기를 포함시켰다(Table 3)⁹⁾.

5. 전체관찰기간 및 암종별 관찰기간 분석방법

전체관찰기간은 본원에서 약물을 투여한 최초관찰일부터 최종관찰일까지를 기준으로 하였으며 동일한 방법으로 암종별 관찰기간도 분석하였다. 표기방식은 기술통계법을 사용하였다.

6. 전이재발 억제율 분석방법

1993년 1월 1일부터 2002년 5월 31일까지 대전대학교 부속 한방병원 중앙내과에 내원하여 12개월 이상 항암단을 투여 받은 III기 및 절제 수술이 가능했던 IV기 암환자(유방암, 간암은 II기 포함) 중 12개월

이상 재발전이 여부에 대한 추적조사가 가능했던 환자 중 무작위로 추출한 69명에 대해 최소 12개월에서 최대 84개월까지 추적관찰을 하여(중양값 : 32.3 ± 1.6개월) 전이 및 재발여부를 관찰하고 이를 근거로 각종 암별로 전이재발 억제율을 분석하였다. 악화 또는 사망은 전이 및 재발로 분류하였다.

III. 성적 및 결과

1. 남녀성별 분포

본원에서 항암단을 12개월 이상(최소 12개월, 최대 84개월, 평균 32.3 ± 1.6개월) 항암단을 1일 1,000mg 이상 투여 받은 III기 및 절제 수술이 가능했던 IV기 암환자(유방암, 간암은 II기 포함) 69례 중 남자는 43례(62.3%), 여자는 26례(37.7%)로 남녀의 성비는 1.65 : 1이었다. (Table 4). 환자추적관찰기간은 최소 12개월에서 최대 84개월이었으며 평균추적기간은 32.3 ± 1.6개월이었다.

Table 3. UICC Stage

암종	Stage	기준
간암	I	간암 증상과 이학적소견이 명료하지 않은 자
	II	I기 기준은 넘지만 III기 기준은 아직 미치지 않은 경우
	III	악액질, 황달, 복수 혹은 간외 전이 중 1가지가 있는 경우
유방암	I	2cm 미만. 액와부 전이 없음
	II	5cm 미만. 액와부에 전이
	III	5cm 이상. 흉근침윤
	IV	5cm 이상. 피부홍근침윤, 쇄골상외부 및 타장기 원격전이

Table 4. Distribution of Age

Sex	No. of patients	Percentage(%)
Male	43	62.3
Female	26	37.7
Total	69	100.0

2. 병명별 분포

항암단을 투여한 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅱ기 포함) 69례 중 위암 22례(31.9%), 대장직장암 18례(26.1%), 폐암 15례(21.7%), 간암 6례(8.7%), 유방암 6례(8.7%), 자궁경부암 1례(1.4%), 식도암 1례(1.4%)의 순으로 나타났다 (Table 5).

Table 5. Distribution of Cancer Portion

Cancer portion	No. of patients	Percentage(%)
Stomach	22	31.9
Colorectum	18	26.1
Lung	15	21.7
Liver	6	8.7
Breast	6	8.7
Uterus	1	1.4
Esophagus	1	1.4
Total	69	100.0

3. 종양진단시 병기 및 암종별 병기 분포

항암단을 투여한 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅱ기 포함) 69례 중 종양진단시 병기는 Ⅲ기가 54례(78.3%)로 가장 많았고, Ⅳ기는 9례(13.0%), Ⅱ기는 6례(8.7%)의 순으로 나타났다 (Table 6).

Table 6. Distribution of Diagnostic Stage

Stage	No. of patients	Percentage(%)
Ⅱ	6	8.7
Ⅲ	54	78.3
Ⅳ	9	13.0
Total	69	100.0

암종별 병기를 살펴보면 위암은 22례 중 Ⅲ기 19례(27.5%), Ⅳ기 3례(4.3%), 대장직장암은 18례 중 Ⅲ기 12례(17.4%), Ⅳ기 6례(8.7%), 폐암은 15례 중 Ⅲ

기 15례(21.7%), 간암은 6례 중 Ⅱ기 3례(4.3%), Ⅲ기 6례(4.3%), 유방암은 6례 중 Ⅱ기 3례(4.3%), Ⅲ기 3례(4.3%), 자궁경부암은 1례 중 Ⅲ기 1례(1.4%), 식도암은 1례 중 Ⅲ기 1례(1.4%)의 순으로 나타났다 (Table 7).

Table 7. Distribution of Stage

Cancer	Stage	No. of patients	Percentage(%)
Stomach	Ⅲ	19	27.5
	Ⅳ	3	4.3
Colorectum	Ⅲ	12	17.4
	Ⅳ	6	8.7
Lung	Ⅲ	15	21.7
Liver	Ⅱ	3	4.3
	Ⅲ	6	8.7
Breast	Ⅱ	3	4.3
	Ⅲ	3	4.3
Uterus	Ⅲ	1	1.4
Esophagus	Ⅲ	1	1.4
Total		69	100.0

4. 전체관찰기간 및 암종별 관찰기간 분석

항암단을 12개월 이상 투여한 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅱ기 포함) 69례에 있어서 전체평균 관찰기간은 32.3 ± 1.6 개월이었다. 이를 병명별로 분석해보면 위암은 평균 29.8 ± 2.2 개월, 대장직장암은 평균 36.2 ± 4.0 개월, 폐암은 평균 32.9 ± 3.9 개월, 간암은 평균 29.5 ± 1.2 개월, 유방암은 평균 27.2 ± 3.3 개월로 나타났고 자궁경부암, 식도암은 각각 19개월, 67개월의 관찰기간을 보였다 (Table 8).

Table 8. Analysis of Observational Periods

Cancer	Observational periods(months)
Stomach	29.8 ± 2.2
Colorectum	36.2 ± 4.0
Lung	32.9 ± 3.9
Liver	29.5 ± 1.2
Breast	27.2 ± 3.3
Uterus	19
Esophagus	67
Mean	32.3 ± 1.6

5. 전이재발 억제율 분석

관찰기간 평균 32.3±1.6개월 동안 추적관찰을 한 결과 전체 69명 중 재발 및 전이된 환자는 32명으로 53.6%의 전이재발 억제율을 보였으며 이를 병명별로 분석해보면 위암은 관찰기간 평균 29.8±2.2개월 동안 전체 환자 22명 중 재발 및 전이된 환자는 8명으로 63.6%의 전이재발 억제율을 보였고, 대장직장암은 관찰기간 평균 36.2±4.0개월 동안 전체 환자 18명 중 재발 및 전이된 환자는 4명으로 77.8%의 전이재발 억제율을 보였으며, 폐암은 관찰기간 평균 32.9±3.9개월 동안 전체 환자 15명 중 재발 및 전이된 환자는 10명으로 33.4%의 전이재발 억제율을 보였고, 간암은 관찰기간 평균 29.5±1.2개월 동안 전체 환자 6명 중 재발 및 전이된 환자는 6명으로 0%의 전이재발 억제율을 보였으며, 유방암은 관찰기간 평균 27.2±3.3개월 동안 전체 환자 6명 중 전이된 환자는 4명으로 33.3%의 전이재발 억제율을 보였고, 자궁경부암, 식도암은 각각 1례로 19개월, 67개월의 관찰기간 동안 재발 및 전이를 보이지 않았다(Table 9).

Table 9. Analysis of Anti-metastasis and Recurrence Rates

Cancer	No. of patients with metastasis and recurrence	Anti-metastasis and recurrence rates(%)
Stomach	8/22	63.6
Colorectum	4/18	77.8
Lung	10/15	21.7
Liver	6/6	0
Breast	4/6	33.3
Uterus	0/1	100
Esophagus	0/1	100
Total	32/69	53.6%

IV. 총괄 및 고찰

암 치료 실패에 의한 환자사망의 주된 원인은 암의 전이이다. 암의 전이는 암 증식에 따른 이차적인 과정이 아니라 능동적인 과정으로²⁰, 많은 경우의 환자에서 암 진단시 이미 전이가 동반되어 있으며, 이 경우 치유가 어렵고 장기 생존률이 낮다. 따라서 암

의 치료는 곧 전이의 억제 또는 조절과 직결된다고 할 수 있다.⁴

한방에서는 종양의 전이에 대하여 잔존 암세포를 伏邪, 餘毒²¹으로 표현하고 있는데, 최초의 표현은 《靈樞·百病始生篇》²²에서의 “虛邪之中人也, 始于皮膚, 皮膚緩則腠理開, ……留而不去, 則傳舍于絡脈, ……留而不去, 傳舍于經脈, ……留而不去, 傳舍于輸脈, ……留而不去, 傳舍于胃腸, 在胃腸之時, 膏饗腹脹, 多寒則腸鳴腹瀉, 食不化; 多熱則便瘠, 出糜, 留而不去, 傳舍于胃腸之外, 募原之間, 留著于脈, 稽留而不去, 息而成積. 留而不去, 息而成積, 或著孫絡, 或著輸脈, 或著于伏沖之脈, 或著于膂脈, 或著于胃腸之募原, 上連于緩筋, 邪氣淫日, 不可勝論”라는 내용으로 보여지며, 주로 活血化癥 약물이나 清熱解毒 약물들을 전이 및 재발을 방지하는 용도로 활용한다.¹⁹

암의 증식과 전이를 위해 필수적인 신생혈관형성의 다단계 과정이 밝혀지면서 이 중 특정 단계를 차단하여 암을 치료하고자 하는 기초 연구 및 임상시험이 활발히 진행 중이다.⁴ 최근 연구되고 있는 혈관신생 억제 연구는 MMPs inhibitor 개발, 혈관내피세포의 증식 억제제 개발, 혈관신생 촉진 인자의 활성 저해제 개발, 혈관내피세포 특이적 integrin의 저해제 개발이라는 4가지 측면에서 접근하고 있는데, NCI에서 진행하는 혈관신생 억제제의 임상시험 프로젝트 17건 중에서 5건이 MMPs의 inhibitor 약재이다.²³

자연적으로 발생한 TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinase)로 알려진 MMP 억제제는 여러 종류의 세포들과 조직에서 발견되고 있다. 모든 TIMP계들은 혈관형성을 억제한다.²⁴⁻²⁵ 더욱이, 천연적으로 발생한 연골에서 나온 혈관형성 억제제는 TIMP-like domain들을 가지고 있다.²⁶ TIMP들은 또한 종양의 성장²⁷과 전이²⁸⁻³⁰를 억제한다. 비록 TIMP들이 혈관형성과 전이를 억제하는 기전을 기질퇴화를 억제시키는 능력으로 볼 수도 있으나,³¹ 또한 in vitro에서 protease 억제제인 TIMP들이 종양세포와 내피세포 모두에게 직접적으로 증식과 이동을 차단하는, 다른 세포효과들을 가지고 있기 때문에 위와 같은 해석이 더욱 어려워진다.^{25,32-33} 이러한 방식의 억제제가 가지

는 복합적인 활동에 의해 이것들이 항종양제제(anti-tumor agent)가 될 수 있다.

MMPs와 TIMPs의 불균형을 의한 암의 전이가 발생함에 따라 이들 불균형을 억제하는 치료법에 대한 연구가 활발하며, MMPs를 직접 억제하는 제제도 개발되어 일부는 이미 임상시험에 진입하였다.³⁴ MMPs의 생성 및 활성률은 위암의 침윤과 전이에도 관계가 깊으며, 이들이 위암의 침윤과 전이를 억제시킬 수 있는 생물학적 치료의 목표가 될 가능성도 제시되었다.³⁵ 또한 정상 조직보다 암조직에서 MMP-2의 발현이 높으며 세포외기질 관련항원과 TIMP-2도 위암의 중요한 예후인자로 응용될 가능성도 제시되었다.³⁶

항암단은 乳癌, 橫痃, 癰癤癰核, 流注, 肺癰, 小腸痛, 毒毒에 사용되었던 醞消丸에서 雄粉을 제거하고 牛黃을 加味한 處方으로³⁷, 실험적으로 MMP-2 및 MMP-9 유전자의 발현을 억제시킴이 입증된 제제이다. 항암단의 항액관형성기전을 밝히기 위해 명확히 MMP생산량의 변화를 관찰하기 위해 B16-F10 melanoma cells을 선택하고 HT1080에 의한 MMP-2와 B16-F10 melanoma cells에 의한 MMP-9의 mRNA expressions에 대한 효능을 관찰한 결과 항암단은 MMP-2 및 MMP-9 유전자의 발현을 감소시켰다.¹⁵

임상적인 효능에 대해 살펴보면 조³⁸는 항암단을 투여한 각종 암환자 320례에 대해, 유¹⁶는 위암환자 105례에 대해, 이¹⁷는 대장암환자에 대해, 서³⁹는 간암환자에 대해 항암단의 항종양효과와 면역력증진에 대한 임상적 효능 및 결과를 발표한 바 있다. 이에 저자는 항암단의 각종 고형암에 대한 효과를 암종별로 비교해보기 위해, 1993년 1월 1일부터 2002년 5월 31일까지 대전대부속 한방병원 한방종양과에서 종양의 항전이 및 재발억제 목적으로 활용하고 있는 항암단을 12개월 이상(평균 32.3±1.6개월) 투여하고 재발전이여부에 대한 추적조사가 이루어진 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅰ기 포함) 중 무작위로 추출한 69명을 대상으로 후향적 연구를 통해 전이재발 억제율을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

남녀성별 분포에서는 69례의 암 환자 중 남자 43

례(62.3%), 여자는 26례(37.7%)로 남녀의 성비는 1.65 : 1이었다(Table 4). 병명별 분포에서는 Ⅲ기 및 절제 수술이 가능했던 Ⅳ기 암환자(유방암, 간암은 Ⅰ기 포함) 69례 중 위암 22례(31.9%), 대장직장암 18례(26.1%), 폐암 15례(21.7%), 간암 6례(8.7%), 유방암 6례(8.7%), 자궁경부암 1례(1.4%), 식도암 1례(1.4%)의 순으로 나타났다(Table 5).

종양진단시 병기는 69례의 암환자 중 Ⅲ기가 54례(78.3%)로 가장 많았고, Ⅳ기는 9례(13.0%), Ⅱ기는 6례(8.7%)의 순으로 나타났다(Table 6). 암종별 병기를 살펴보면 위암은 22례 중 Ⅲ기 19례(27.5%), Ⅳ기 3례(4.3%), 대장직장암은 18례 중 Ⅲ기 12례(17.4%), Ⅳ기 6례(8.7%), 폐암은 15례 중 Ⅲ기 15례(21.7%), 간암은 6례 중 Ⅱ기 3례(4.3%), Ⅲ기 3례(4.3%), 유방암은 6례 중 Ⅱ기 3례(4.3%), Ⅲ기 3례(4.3%), 자궁경부암은 1례 중 Ⅲ기 1례(1.4%), 식도암은 1례 중 Ⅲ기 1례(1.4%)의 순으로 나타났다(Table 7). 간암은 악액질, 황달, 복수 혹은 간의 전이 중 1가지가 있는 경우를 Ⅲ기, 간암 증상과 이학적 소견이 명료하지 않은 경우를 Ⅰ기, Ⅰ기 기준은 넘지만 Ⅲ기 기준은 아직 미치지 않은 경우를 Ⅱ기로 정의하여 Ⅱ기의 상태가 타 암종의 Ⅲ기에 준한다고 판단하여 Ⅱ기를 대상에 포함시켰다. 유방암의 경우에도 Ⅱ기의 기준을 암종이 5cm 미만이며 액와부에 전이된 경우라 정의하여 타 암종의 Ⅲ기에 준한다고 판단하여 Ⅱ기를 대상에 포함시켰다.¹⁹

전이재발 억제율은 관찰기간 평균 32.3±1.6개월 동안 추적관찰을 한 결과 전체 69명 중 재발 및 전이된 환자는 32명으로 53.6%의 항전이율을 보였으며 이를 병명별로 분석해보면 위암은 관찰기간 평균 29.8±2.2개월 동안 전체 위암환자 22명중 재발 및 전이된 환자는 8명으로 63.6%의 항전이율을 보였는데 특이한 것은 Ⅳ기이지만 절제술이 가능했던 환자가 3명으로 모두 완전완해 상태로 Ⅲ기와 비교해 큰 차이점을 보이지 않았다는 것이다. 이⁴⁰에 따르면 한 국민에 있어서 양방단독치료 후 무병생존기간은 Ⅱ기 23.9±3.2개월, Ⅲa기 23.6±2.0개월, Ⅲb기 16.5±1.2개월로 평균 29.8±2.2개월간 관찰하여 63.6%의

전이재발 억제율을 보인 것은 상당히 주목할만한 의의를 가진다고 볼 수 있다. 대장직장암은 관찰기간 평균 36.2 ± 4.0 개월 동안 전체 대장직장암 환자 18명 중 재발 및 전이된 환자는 4명으로 77.8%의 항전이율을 보였으며 전이된 환자 4명 중 3명이 직장암으로 대장결장암보다 다소 전이율이 높게 나타났다. 간이나 폐로 전이되었지만 절제술을 시행한 IV기 환자는 5명이었고, 이중 이후 전이된 환자는 2명으로 위암의 경우와 같이 III기와 큰 차이를 보이지 않았다. 일반적인 대장직장암의 수술 후 5년 생존률은 30%이며 50%의 환자가 5년 내에 재발된다는 점에서 보면 항암단은 대장암에 있어서 유의성이 높은 효능이 있는 것으로 보여진다.⁴¹ 폐암은 관찰기간 평균 32.9 ± 3.9 개월 동안 전체 폐암환자 15명중 재발 및 전이된 환자는 10명으로 33.4%의 항전이율을 보여 다소 낮은 항전이율을 나타냈다. 그러나 15명의 환자 중 5명은 수술절제가 불가능한 IIIb환자였으며 이중 4명이 모두 전이되었다. 15명의 환자 중 13명은 비소세포암, 2명은 소세포폐암으로 이들 2명의 평균 생존기간은 32.5개월이었다. 일반적으로 폐암 IIIa의 5년 생존률은 20-30%에 불과하고, 이중 70% 이상이 재발되며 소세포폐암의 비전이환자의 2년 생존률은 15%에 불과하다는 점에서 본다면 항암단은 폐암의 전이재발 방지를 통한 생존률 증진에도 유의한 효과가 있는 것으로 사료된다.⁴² 간암은 관찰기간 평균 29.5 ± 1.2 개월 동안 전체 간암 환자 6명중 재발 및 전이된 환자는 6명으로 0%의 항전이율을 보였다. 그러나, 이들의 평균 생존률은 36.7 ± 3.0 개월로 일반적인 생존률보다 높게 나타났고 대부분의 간암 III기 환자는 1년 이내 사망한다는 점에서 살펴보면 높은 중앙억제율을 가지는 것으로 사료된다.⁴³ 유방암은 관찰기간 평균 27.2 ± 3.3 개월 동안 전체 유방암 환자 6명 중 전이된 환자는 4명으로 33.3%의 항전이율을 보였고 III기 환자 3명은 모두 전이되어 33.3%의 낮은 항전이율을 보였다. 일반적으로 유방암은 액와 림프절 전이가 있는 경우 75-80%가 10년 내에 재발되며 이들 중 대부분은 전이성 유방암으로 사망하고 있는데, 전이성 유방암으로 진단된 경우 생존기간은

24개월을 넘지 못하는 것으로 알려져 있다.⁴⁴ 자궁경부암, 식도암은 각각 19개월, 67개월의 관찰기간 동안 재발 및 전이를 보이지 않았다(Table 8, 9).

이상에서 항암단은 각종 고형암의 재발 및 전이억제에 높은 유의성을 나타냄으로써 전이 및 재발 방지 목적으로 활용 가능하며 각종 고형암 환자의 생존률 향상에 대장암, 위암, 폐암 순으로 효과가 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

1993년 1월 1일부터 2002년 5월 31일까지 12개월 이상(평균 32.3 ± 1.6 개월) 항암단을 투여한 III기 및 절제 수술이 가능했던 IV기의 추적조사가 가능했던 암환자 중 무작위로 추출한 69명을 대상으로 후향적 연구를 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 남녀성별 분포에서는 남자 43례(62.3%), 여자는 26례(37.7%)로 남녀의 성비는 1.65 : 1이었다.
2. 병명별 분포에서는 위암 22례(31.9%), 대장직장암 18례(26.1%), 폐암 15례(21.7%), 간암 6례(8.7%), 유방암 6례(8.7%), 자궁경부암 1례(1.4%), 식도암 1례(1.4%) 순이었다
3. 병기에 따른 분포에서 III기가 54례(78.3%)로 가장 많았고, IV기는 9례(13.0%), II기는 6례(8.7%)의 순으로 나타났다.
4. 전체평균 관찰기간은 32.3 ± 1.6 개월이었고, 병명별로는 대장직장암(36.2 ± 4.0 개월), 폐암(32.9 ± 3.9 개월), 위암(29.8 ± 2.2 개월), 간암(29.5 ± 1.2 개월), 유방암(27.2 ± 3.3 개월) 순이었다.
5. 전이재발 억제율은 전체평균 53.6%의 항전이율을 보였으며, 병명별로는 대장직장암(77.8%), 위암(63.6%), 폐암(33.4%), 유방암(33.3%) 순이었다.

6. 이상에서 항암단은 각종 고형암종에 대한 항전이 및 재발억제 효과가 우수하여 암환자의 생존률 연장에 대해 대장직장암, 위암, 폐암, 유방암 순으로 효과가 있을 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. National statistical office. Republic of Korea. Annual report on the cause of death statistics. 2001
2. 서울대학교의과대학. 편. 종양학. 서울:서울대학교출판부;1992.203-204.
3. Fidler, I. J. Review biologic heterogeneity of cancer metastasis. *Breast Cancer Res.Treat*;1987;9:17.
4. Yong WM. Application of Gabexate Mesylate IC50 against MMP-9 Using ex vivo Model in gastric cancer; Prognostic factor and selection criteria for Anti-MMP treatment
5. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid, and other disease. *Nature Medicine*. 1995;1:27-31.
6. Auerbach W. Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmac Ther* 1994;63:265-311.
7. Jones A, Harris AL. New developments in angiogenesis: a major mechanism for tumor growth and target for therapy. *Cancer J Sci Am* 1998;4:209-217.
8. Harris AL. Antiangiogenesis for cancer therapy. *Lancet* 1997;349(S II):13-15.
9. Fidler IJ. Angiogenesis and cancer metastasis. *Cancer J* 2000;6(suppl 2):S134-S141.
10. 姜玗熙. 桂枝가 Angiogenesis의 抑制機轉에 미치는 影響. 慶熙大 大學院. 碩士學位論文 1998.
11. 成熙根. 鬱金이 Angiogenesis의 抑制機轉에 미치는 影響. 慶熙大 大學院. 碩士學位論文 1998.
12. 姜大寅. 沒藥散이 血管新生抑制에 미치는 效果에 대한 研究. 慶熙大 大學院. 碩士學位論文 1998.
13. 羅琪煥. 活絡效靈丹이 Angiogenesis 抑制機轉에 미치는 影響. 慶熙大 大學院. 碩士學位論文 1998.
14. 姜顯淑. 加味慈桃丸의 Angiogenesis 抑制效果에 관한 實驗的 研究. 慶熙大 大學院. 碩士學位論文 1998.
15. Kim SD. Study on the anti-metastasis and immune activity of HangAmDan. Daejeon university. Graduate school 1999.
16. Yoo HS, Son CK, Cho CK. Antitumor effects of HangAmDan (HAD) on 55 patients with advanced gastric cancer. *Korean J of oriental medicine* 2001;2(1):77-88.
17. 이용연. 항암단을 투여한 대장암환자 83례에 대한 임상보고. *대한한방중양학회지* 2000;6(1):165-180.
18. Oriental Hospital of Daejeon University. Prescription Book, HanKook pub. 2001
19. 趙鍾寬. 韓方臨牀腫瘍學. 大田:周珉出版社;2001.667-690, 759-783.
20. Talbot DC. Experimental&clinical studies on the use of MMPis for the treatment of cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:2528-2533.
21. 劉宇龍 等. 癌症復發與轉移的病機及中醫治療探討. *山東中醫雜誌* 1995;14:435-436.
22. 洪元植 編. 黃帝內經. 서울:高文社;1974.103-104, 249-268, 358-359.
23. NCI. Angiogenesis Inhibitors in Clinical Trials. Available from: URL: <http://cancertrials.nci.nih.gov/news/angio/table.html> last updated 10/16/00.
24. Johnson MD, Kim HR, Chesler L, et al. Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase. *J. Cell* 1994;160:194-202.
25. Anand-Apte B, Pepper MS, Bao L, et al. Inhibition of angiogenesis and tumor growth by matrix-bound tissue inhibitor of metalloproteinase-3(TIMP-3). *Invest. Ophthalm. Visual Sci* 1997;38:817-823.
26. Moses MA, Sudhalter J, Langer R. Identification of aninhibitor of neovascularization from cartilage. *Science* 1990;248:1408-1410.
27. Imren S, Kohn DB, Shimada H, et al. Overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 retroviral-mediated gene transfer in vivo inhibits tumor growth

- and invasion. *Cancer Res* 1996;56:2891-2895.
28. Khokha R. Suppression of the tumorigenic and metastatic abilities of murine B16-F10 melanoma cells in vivo by the overexpression of the tissue inhibitor of the metalloproteinases-1. *J. Natl. Cancer Inst* 1994;86:299-304.
 29. DeClerck YA, Perez N, Shimada H, et al. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer Res* 1992;52:701-708.
 30. Montgomery AM, Mueller BM, Reisfeld RA, et al. Effects of tissue inhibitor of the matrix metalloproteinases-2 expression on the growth and spontaneous metastasis of a human melanoma cell line. *Cancer Res* 1994;54:5467-5473.
 31. Martin DC, Ruther U, Sanchez-Sweatman OH, et al. Inhibition of SV40 T antigen-induced hepatocellular carcinoma in TIMP-1 transgenic mice. *Oncogen* 1996;13:569-576.
 32. Murphy AN, Unsworth EJ, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits bFGF induced human microvascular endothelial cell proliferation. *J. Cell. Physiol* 1993;157:351-358.
 33. DeClerck YA, Imren S. Protease inhibitors: role and potential therapeutic use in human cancer. *Eur. J. Cancer* 1994;30A:2170-2180.
 34. Beattie GJ. Phase I study of intraperitoneal metalloproteinase inhibitor BB94 in patients with malignant ascites. *Clin Cancer Res* 1998;4:1899-1902.
 35. Chung HC. Expression of matrix metalloproteinases in gastric cancer as new targets for biotherapy. *J Korean cancer assoc* 1995;27:897-906.
 36. Grigioni WF. Prognosis of gastric carcinoma revealed by interactions between tumor cell & basement membrane, *modern Patho* 1994;7:220-226.
 37. 余桂清. 歷代中醫腫瘤案論選. 北京:北京出版社;1988,32.
 38. Cho JH. Clinical study in 320 cases for cancer patients on the effect Hanganman, Daejeon university, Graduate school 1999.
 39. 서상훈. 청간산과 항암단을 통한 간암 환자 67례에 대한 임상연구, 대한동의생리병리학회지 2001;15(3): 507-512.
 40. Lee SI. Recurrence of gastric adenocarcinoma and its relating Factors. *J Korean Cancer Assoc* 2000; 32(6):1007-14.
 41. 이상재. 대장암의 화학요법. 항암화학요법의 최신동향;1996,81-85.
 42. 문구. 암 동서의 결합치료. 원광대 출판국;1999,272-299.
 43. 윤영호. 말기암환자의 생존기간 및 예후인자에 관한 후향적 코호트 연구. 대한암학회지 1998;30(2):384-393.
 44. Bang YJ, Kim NK. Systemic treatment of breast cancer. *J Korean Med Assoc* 1992;35(4):496-503.
 45. Harris J, Morrow M, Norton L. Cancer of the breast. In Devita VT Jr, Hellma S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 5th edit, Philadelphia, Lippincott-Raven 1997:1557-1616.
 46. Dieras V, Chevallier B, Kerbrat P, Krakowski I, Roche H, Misset JL, Lentz MA, Azli N, Murawsky M, Riva R, Pouilart P, Fumoleau P. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg m⁻² as first-line chemotherapy for the Clinecal Screening Group of the EORTC. *Br J Cancer* 1996;74:650-656.