

고체온을 이용한 종양세포 치료기전 연구

한 성* · 황우준 · 금경수 · 이시형

원광대학교 한의학전문대학원

Effect of Hyperthermia on the Cancer

Sung Han*, Woo Jun Hwang, Kyung Soo Keum, Si Hyeong Lee

Professional Graduate School of Oriental Medicine. Wonkwang University

The effect of heat on the cancer have been known since ancient orient medic. Quantitative biologic techniques were applied to the investigation of heat, and the resulting studies have defined a firm rationale for the expectation that hyperthermia will be useful in the treatment of cancer. This promise led to activity in developing physical means to produce and measure hyperthermia in patients. Hyperthermic treatments for cancer are grouped into two categories according to the amount of tissue being heated during the treatments. The categories commonly used are localized, regional, and whole body hyperthermia. Hyperthermia is a situation referring to yang-heat. In orient medic, It refers to vital-qi and the driving force of life activities. Our paper reviewed the present state of the hyperthermia, outline some major impediments to progress at this time, and suggest researching approaches in order to define the role of hyperthermia in the treatment of cancer.

Key words : hyperthermia, apoptosis, necrosis, yang-heat, HSP

서 론

惡性腫瘍은 세포성장 분화 조절기작 등에 관련된 여러 유전자가 다단계 변이과정을 거쳐 그 정상기능을 상실하게 됨으로써 돌발적으로 일어나는 질병이다.¹⁾ 암은 화학적 인자, 물리적 인자 및 생물학적 인자에 의하여 정상세포가 암세포로 변이하는 것으로 시작되어서 이 변이세포의 이상증식으로 惡性腫瘍이 형성되어 많은 경우 암세포는 원발부위에서 떨어져 나가 몸안을 이동하며 轉移巢를 형성한다는 것으로 알려져 있다.²⁾

양의학에서는 19세기에 현미경을 응용하여 腫瘍學의 기초를 세웠으며 20세기 중반부터 암에 대한 화학요법, 방사선요법 등이 개발되어 치유율의 점진적인 향상을 가져왔다. 최근들어서는 종양역학, 종양면역학, 바이러스 종양학, 세포생물학, 분자생물학 등의 발전에 힘입어 암에 대한 이해 및 치료에서 획기적인 진보를 이루었으나, 환자의 50%이상이 여전히 암으로 사망하고 있어서 이에 대한 대책이 시급한 실정이다.³⁾ 따라서 세계의 의료계에서는 질병에 관한 연구 중 암에 대한 연구에 가장 큰 비중을 두

어 이를 통해 생명 현상의 근본을 밝히는 한편, 惡性腫瘍의 정복을 위한 노력을 부단히 계속하고 있다. 특히 중국 등의 한의학 의료체계를 기진 국가에서는 최근 한약 및 침구를 병용하는 종합치료를 시도함으로서 암치료를 위한 새로운 국면으로 나아가고 있다.⁴⁾

현재 惡性腫瘍에 대한 한의학치료는 크게 두가지로 요약되는데, 첫째로는 현대의학의 종양치료의 과정 중에서 발생하는 다양한 부작용을 경감시켜 치료효과 및 종양환자의 생활의 질을 향상시키는 면과, 둘째로는 직접적이고 주도적인 역할로서의 종양치료를 들 수 있다. 역대 한의학의 문헌에는 惡性腫瘍의 痘症에 대한 다양한 언급과 그에 대한 치료방법이 존재한다. 따라서 종양치료에 대하여 한의학적인 접근을 하기 위하여 우선 문헌적인 정리와 고찰이 요구된다. 이를 통하여 종양치료에 대한 새로운 아이디어를 제공받을 수 있을 것이다.

惡性腫瘍의 癌이란 명칭은, 한의학 문헌상 송대의 東軒居師⁵⁾가 의사에서 최초로 癌이란 명칭을 사용하였으나 雜症에 가

1) 서울대학교 의과대학, 종양학, 서울, 서울대학교 출판부, 1988, p. 1-3, p. 45

2) 김동집, 암의 면역요법, 대한내과학회잡지, 20권 6호, 1977, p474

3) 한국원자력연구소, 악성종양의 종양생물학적 연구, 대전, 동화사, 1994, p3-5

4) 楊資印, 癌症的中藥治療, 河北, 河北科學技術出版社, 1992.

5) 東軒居師, 衛濟寶書, 中國醫學大系, 諺圖書出版社 9권, 1987, p. 817.

* 교신저자 : 한 성, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의학전문대학원

· E-mail : senestar@naver.com, · Tel : 063-850-5964

· 접수 : 2006/08/18 · 수정 : 2006/09/06 · 채택 : 2006/09/27

까운 병증으로 보았다. 황제내경을 비롯한 많은 의서에서 乳癌, 肾癌, 荣癌, 石疽, 石假 등의 가시적이며 체표적인 암과 癥瘤, 積聚, 反胃, 痢氣, 伏梁, 腸覃, 瘰癧 등의 내부장기적인 암에 대하여 언급하고 있다⁶⁾. 癌의 外因으로는 風寒邪氣, 毒邪와 內因으로는 臟腑機能失調, 飲食失調 등에 의한 氣虛, 氣鬱, 痰結, 血瘀, 鬱熱 등의 병증으로 발생된다고 기술하였다⁷⁾.

惡性腫瘍의 치료에 있어서 고체온요법이 효과가 있음을 발견한 연구문헌상 최초의 보고서는 Busch(1866), Fehleisen(1833) 및 Coley(1893)가 암환자에 있어서 암의 쇠퇴와 수명이 연장된 예를 검토하면서, 암환자가 열을 유발하는 병을 앓았을 경우 수명이 연장됨을 보고하였고, 또한 1975년 Dietzedd의 보고에 의하면 지방성 말라리아가 창궐한 지방에서는 암 발생률이 낮다고 하였다⁸⁾.

지금까지 시행하여 온 惡性腫瘍 치료방법은 외과적 수술요법, 방사선 요법, 화학요법이 있다. 그러나 수술요법에 있어서는 癌腫이 너무 크거나, 이미 주위조직으로 광범위하게 침습된 경우에는 수술로서 암괴를 완전히 제거하는 것이 불가능하며, 비록 수술로서 원발성 암괴를 완전히 제거하더라도, 이미 이 암세포가 다른 장기로 전이되었을 경우에는 문제가 된다. 이에 대체요법으로의 高體溫療法이 암치료에 유효하게 사용됨은 조직배양기술의 진보로 인한 열의 세포에 대한 생물학적 효과가 정량적으로 분석되면서 좀더 실용화되었다. 이러한 생물학적인 기술에 의한 연구결과로 인체 惡性腫瘍치료에 高體溫療法이 유용하다는 확고한 이론적근거가 정립되었다⁹⁾. 이러한 근거로 표재성 종양치료에 국한되었던 가열요법이 현시점에서는 심부종양까지 高體溫療法을 통하여 치료가 가능하게 되었으며 한때는 적용이 곤란하다고 생각되었던 복부(위, 췌장, 간장암 등)종양과 골반(방광, 자궁, 직장암 등)종양에도 高體溫療法의 효과가 명백하게 입증되었다¹⁰⁾.

惡性腫瘍의 기전은 세포의 증식과 사멸에 의존하며 세포사멸은 괴사와 아포프토시스라는 두 가지 기전에 의해 발생한다. 아포프토시스는 세포내기전에 의하여 조절되고 연속적인 생화학적 단계를 거쳐 이루어지는 계획된 과정이며, 또한 아포프토시스는 외부신호 즉, 항암치료나 방사선 치료등에 의해서도 유도될 수 있다. 암세포는 아포프토시스에 내성을 갖게 하는 여러 단백질들을 발현하는데 여기에는 IAP군(inhibitor of apoptosis protein) 및 heat shock protein인 HSP70, HSP27 등이 속한다¹¹⁾. 세포가 고온에 노출될 때 세포는 heat shock protein(HSP)이라 불리는 단백질을 합성함으로써 반응하고 또한 HSP는 Shock, 허혈, 그리고 다른 자극에 의해서도 합성된다¹²⁾. HSP중에서 가장

잘 알려진 것은 HSP70이고 이는 actinomycin, etoposide 등의 항암제와 방사선에 의해 유도되는 아포프토시스를 완화시키고 또한 괴사로 인한 손상과 아포프토시스로부터 세포를 보호한다¹³⁾.

즉, 암환자들의 치료에 있어서 고체온요법이 수명연장 및 치료의 효과가 있다는 견해와, 그와 반대로 열로 인하여 발생하는 스트레스 단백질의 일종인 HSP의 아포프토시스 완화효과로서 화학적 항암치료효과를 저해한다는 두가지 상반된 시각이 존재하고 있다. 본 연구는 이 두 가지 시각을 서로 비교 분석하고 앞으로의 임상치료에 있어서 자료원이 됨과 동시에 한방치료로서의 쑥뜸, 한방육등이 고체온요법과 관련이 있는 바, 한방의 암치료 및 여타의 질환에 근거가 되고자 한다.

본 론

1. 고체온 요법과 관련된 종양세포의 특성

1) 종양세포 성장인자

成長因子의 정의는 구성성분이 polypeptide로 되어야 하고 반응의 시작이 세포 바깥에서 일어나야 하며 전체적으로 특이 수용체 결합체를 형성함으로써 성장과정이 조절되어야 한다¹⁴⁾. 성장은 여러 요소에 의하여 조절을 받는데 이중에는 전통적인 내분비호르몬, 신경추출물, 이질성 및 동질성 세포에 의한 근위부 접촉, 세포외 물질과의 상호작용등이 있다. 이중에서 마지막으로 요소가 성장기전에 가장 중요하게 생각되고 있으며 특히 세포외 물질과 종양과의 관계에 대한 실험연구가 많이 진행되어 왔다¹⁵⁾. 惡性腫瘍의 유발, 진행과정에 성장인자가 영향을 준다는 가설이 이를 성장인자에 대한 연구를 더욱 촉진 시켰으며 실지로 oncogene과 성장인자와의 관계가 규명됨에 따라서 악성종양에 대한 성장인자의 관여가 더욱 확실하게 되었다¹⁶⁾. 일단 세포가 형질전환이 되면, 成長因子의 필요량이 적어지거나 없어지는데 이는 변형된 세포자체에서 성장인자나 변형된 성장인자 수용체를 생성하기 때문이라고 설명되어진다¹⁷⁾.

세포의 증가를 자극하는 polypeptide인 成長因子는 세포배양시 주된 성장조절 물질이며 생체내에서도 같은 기전이라고 생각되고 있다. 변형되지 않은 세포는 세포양시 2개 이상의 성장인자가 필요하지만, 惡性腫瘍세포에서는 이러한 요구가 줄거나 소실된다. 成長因子는 정상세포의 성장 조절과 惡性腫瘍의 원인 및 성장에 관련된 일련의 과정에 연관이 있음을 밝혀내고 있으며, 몇 가지의 oncogene은 성장인자나 성장인자 수용체를 복제하는데 이의 특성에 따른腫瘍세포의 특이성이 종양치료에 응용될 수 있다¹⁸⁾.

- 6) 方藥中 外, 實用中醫內科學, 上海科學技術出版社, 1984, p. 621-623, p. 630-631
- 7) 楊寶仁, 癌證的中藥治療, 河北科學技術出版社, 1992, p. 1-24.
- 8) Workshop Conference on Hyperthermia in Cancer Treatment, Cancer Res, 44, Suppl, 1984, p. 4908-4906
- 9) Stewart JR, Gibbs FA, Lehman CM : Hyperthermia in the treatment of cancer, 54:2823-2830, 1984
- 10) Bicher HI, Sandhu TS, Hetzel FW : Hyperthermia and radiation in combination: A clinical fractionation regime. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 6:867-870, 1980.
- 11) Jaattela M, Escaping cell death : Survival proteins in cancer. Exp Cell Res 1999, p30-43
- 12) Maehara Y, Oki E, Abe T, Tokunaga E, Shibahara K, Kakeji Y, et

al. Overexpressions of the heat shock proteins HSP70 family and HSP53 protein and prognosis for patients with gastric cancer. Oncology 2000, p144-151

13) Sharp FR, Massa SM, Swanson RA. Heat shock protein protection. Trends Neurosci 1999, p97-99

14) James R, Bradshaw RA. Polypeptide growth factors. Ann Rev Biochem 53, 1984, p259

15) Bradshaw RA. Nerve growth factor. Ann Biochem 47, 1978, p191

16) Hunter T, the proteins of oncogenes. Sci Am 70, 984, p251

17) Muller R, Bravo R, Birckhardt J, Curran T. Induction of protein by growth factors precedes activation of myc. Nature, 1984, p312

惡性腫瘍이 세포내에서 계속 자라기 위해서는 암세포에서 분비된 성장인자들이 주위의 섬유세포나 혈관세포같은 암이 커지기 위해서 반드시 수반되어야 하는 세포들을 자극증식 시키고 가역적으로 이 섬유세포나 혈관세포등 변형되지 않은 주위 정상 세포들에 의하여 肿瘍의 성장을 자극하는 成長因子들을 생성하는 것으로 설명할 수 있다.¹⁹⁾ 이때 惡性腫瘍의 혈관 및 세포기저막의 성장이 정상세포의 성장과 다른 점으로 인하여 혈관폐쇄(vascular occlusion)와 혈관손상(vascular damage)이 올 수 있다.²⁰⁾ 肿瘍의 미세혈관 구조는 일반적으로 길고 구부러진 모양이며 미세혈관이 없다.²¹⁾ 이는 섬유세포 성장인자(Fibroblast growth factors)와 肿瘍의 혈류조성이 밀접한 관계가 있다고 생각된다.²²⁾ 종양세포에 작용되는 섬유세포 成長因子의 영향으로 만들어진 불완전한 종양세포의 혈관벽과 세포기저막은 고체온요법의 肿瘍세포 고사기전의 일부가 된다.

한의학적으로 肿瘍의 발생, 성장은 여러 기전으로 설명 할 수 있다. 첫째, 氣滯血瘀이다. 氣는 인체내의 모든 생명활동의 동력이며, 인체의 각종 기능은 모두 氣血의 운행에 의지하여 유지되고 있다. 혈액의 재생은 음식물이 氣의 작용에 의하여 만들어지는 것이며 전신의 장부조직은 血에 의하여 자양되고 있다. 氣와 血은 一陰一陽으로 상호 생화, 의존 관계이다. 그러한 이유로 氣病에 血을 상하기도 하고 血病에 氣를 상하기도 하는 것이다. 또한 血은 氣를 따라서 운행하므로 氣滯는 血瘀로 이어지며, 氣滯血瘀는 腫塊를 형성하게 된다. 이를 고문헌에서 근거를 찾아보면, 清代의 王清任은 醫林改錯²³⁾에서 腹結塊, 必有形之血이라 하였는데, 이는 복부의 肿物은 대개 血瘀로 인함을 말하였다.

두 번째로는 痰结을 들 수 있다. 痰은 장부병리변화의 결과이면서 동시에 질병을 일으키는 발병인자로 볼 수 있다. 맑은 것은 濕이며濁한 것은 痰으로 脾가 濕을 운화시키는데, 脾氣가 허하여 수곡을 운화하지 못하면 水氣가 체내에 모이고 수습은 불화하고 진액은 불포한다. 진액이 응집되면 담을 형성한다. 또 腎陰不足으로 陰虛하면 내열이 생기고 그 열은 진액을 痰으로 만드는데 이를 痰爲有形之火, 火即無形之痰이라 설명할 수 있다. 또는 腎陽이 부족하면 水氣가 上犯하여 담을 만드는데, 이는 內生之痰이다. 즉, 이러한 담은 주로 脾虛나 腎虛로 생기기 때문에 脾腎陽虛는 痰濕의 생성에 있어서 중요한 의미를 갖는다.²⁴⁾

元代의 朱丹溪는 가장 먼저 종양의 발생이 담과 유관하다고 하였는데, 그는 凡人身上中下宥塊者多是痰 이라 하였다.²⁵⁾ 이는 脾臟, 腎臟의 기능과 종양과의 연관성, 그리고 寒熱과의 관련성을 문헌적으로 보여주는 예라 할 수 있으며 이에 종양의 성장과

정과 발생원인에 脾胃機能, 寒濕등과 연관하여 고체온요법과 한의학치료와의 연관을 고려하는 대목이라 할 수 있겠다.

2) 종양세포 고사인자

Leukocytes를 자극시키면 cytokines이라 불리우는 단백질을 생산, 분비한다. 이런 면역조직 단백질들은 각기 면역체계에 있어서 중요한 역할을 하는데 이중에서도 숙주의 항상성을 위해서 많은 단백질 또는 세포들이 肿瘍세포를 죽이거나 비정상적으로 성장하는 일련의 세포들을 없애는데 관여한다.²⁶⁾

이 요인들을 크게 나누면 세포와 일련의 면역조절 단백질로 구분되는데 Immune T세포, T세포 또는 B세포의 marker를 가지고 있지 않은 NK세포, 탐식세포와 임파구에서 생산되는 lymphotoxin, 탐식세포에서 분비되는 tumor necrosis factor, 등등 많은 soluble mediators가 종양세포를 죽이는데 관여하고 있다.²⁷⁾ 면역반응중 T세포와 B세포, 탐식세포 등에서 생산되는 interferon은 배양중에 있는 세포에는 cytostatic 효과를 나타내며, 탐식세포를 활성화시키며, in vivo에서 약간의 항종양 효과를 나타낸다고 보고되고 있다.²⁸⁾

종양괴사인자(TNF)는 정상세포에 비교해서 종양세포에만 작용하는데 이러한 선택적인 toxicity는 TNF의 암에 대한 방어기작이라고 할 수 있다. 이러한 종양괴사인자(TNF)의 발견은 O'Mally 와 그의 동료들은 1962년 정상생쥐의 혈청에 종양을 고사시키는 인자가 있음을 보고한 바 있다. 이 종양괴사인자는 BCG 같은 면역증강물질로 감작한 생쥐, 쥐, 토끼들이 이식종양에 대하여 肿瘍을 고사시키는 결과를 보였는데, 이러한 인자가 혈청안에 존재함을 확인하고 이를 종양괴사인자(TNF)라 부르게 되었다.²⁹⁾ 이러한 종양괴사인자를 생산하는 요인으로 helperT 세포의 활성, RNA합성의 자극, interferon의 유도 등이 연구되어 왔다.³⁰⁾

면역에 있어서 사람의 T 세포와 B 세포는 면역조절인자이며 항종양 활성을 갖는 Lymphotoxin이라고 하는 물질을 분비하게 되는데 이 Lymphotoxin이 기존의 종양괴사인자와 분자구조에 있어서 어느정도 같은 구조를 갖고 있지만, 동일한 분자구조는 아니라는 점에서 종양괴사인자-β (TNF-β)라 한다. 종양괴사인자는 이제까지 알려진 항암제와는 달리 정상세포에는 영향을 미치지 않고 肿瘍만을 직접 고사시키기 때문에 화학 항암제보다는 장점이 많다고 볼 수 있다.³¹⁾

즉, 이러한 종양괴사인자들을 적용하여 종양세포를 치료하는 기전으로 유용성이 입증된 바, 이에대한 기전에서 高體溫療法과 종양괴사인자와의 연관성을 밝히는 연구가 필요한 시점이라 할 수 있다. 현재 in vivo 상태에서 생산해내는 종양괴사인자, 또는 유전자 재조합으로 만들어지는 종양괴사인자보다는 사람의 정상 monocytes에서 얻는 종양괴사인자가 훨씬 안정성이 있다고 사료되고 있으며, 또한 환자의 혈액에서 monocytes 또는 leukocytes 등을 분리하여 종양괴사인자들을 생산해서 그 환자에

18) Barns D, Sato G, Serum free culture a unifying approach, Cell 22, 1980, p649

19) 정상설 외, 外科學會誌 36권 6호, 1989, p702

20) Song, C. W. Rhee, J. G. and Levitt, S. H int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8. 1982, p851-856.

21) Eddy H.A, Microangiographic techniques in the study of normal and tumor tissue vascular system. Microvasc Res 11, 1976, p391-396

22) Folkman J, Angiogenesis initiation and modulation, Symp Fundam Cancer Res 36, 1983, p201

23) 王清任, 醫林改錯, 臺北, 臺聯國風出版社. 1974

24) 櫻英, 醫學綱目, 臺南. 北一出版社, 1973, p 45-46

25) 朱丹溪, 格致餘論, 北京, 人民衛生出版社, 1956

26) Hellstrom, I, et al. Int. J. Cancer1, 1971, p226-237

27) Carswell, E. A, et al, proc natl Acad. Sri. USA 72, 1975, p3666-3670

28) Huang, K-Y., et al. Infect. Immun. 4, 1971, p581-588

29) Carswell, E. A, et al, proc natl Acad. Sri. USA 72 , 1975.

30) Hoffmann, M. K., et al. Nature 263, 1976, p416-417

31) 이현, 김승수, 종양괴사인자, 생화학 총설집 제2권, 1988, p155-156

게 다시 투여한다거나, 환자에게 직접 priming agent 와 inducer 를 넣어서 자생적으로 치료되는 방법도 연구되었다.³²⁾

이러한 종양괴사인자의 영향을 알아보려는 연구는 과연 肿瘍세포에 어느정도 효과를 보이는가 와 함께 정상세포에 대한 종양괴사인자에 대한 영향에 지대한 관심을 갖게 된다.

Williamson 과 그의 동료들은 사람의 종양괴사인자를 가지고 각종 사람의 암세포와 정상세포에 대한 실험을 하여 종양세포가 항상 cytotoxic 활성을 갖는다고는 볼 수 없으며, 아예 아무런 효과가 나타나지 않는 경우도 있다는 것을 보여 주었다. 그러나 역시 정상세포에는 아무런 효과가 없어서 치료제로서의 가능성을 엿보였다. 한편 생쥐의 종양괴사인자를 갖고 실험한 Haranaka는 많은 종류의 암세포를 실험했는데, 그 결과 사용한 肿瘍세포에 대하여 모두 cytotoxicity를 나타냈다. 여기에는 사람 암세포도 포함되어 있어서 종양괴사인자는 특이성이 없다는 것을 다시 한번 보여주었다. 특히 정상세포에 영향을 주지 않음을 관찰하였는데, 이로서 그는 정상세포와 肿瘍세포에 미치는 TNF 의 영향을 정상세포 무해함으로 규정한바 있다.³³⁾

여기에서 HSP 단백질과 연관되는 연구가 있다. Kirstein과 그의 동료들은 정상세포와 종양괴사인자에 영향을 받지 않은 세포가 TNF에 대하여 특별한 단백질을 내어서 방어한다고 보고하였다. 이것은 종양세포괴사물질을 처리해도 아무런 영향이 없던 세포에게 단백질 생합성의 방해물질을 첨가하자, 그때부터 肿瘍세포가 괴사됨을 발견하고서 알게되었다. 이것을 토대로 그들은 분명 특정한 단백질이 종양괴사인자의 활성을 방해한다고 생각하고 그들을 분자량의 차이로 36kd, 42kd 등으로 명명하였다. 이들은 종양괴사인자라는 외부 스트레스에 의하여 유도되어서 그. 자신들의 활성은 종양괴사인자의 활성을 방해하고 있다고 발표하였다.³⁴⁾

이에 韓醫學의 으로 종양을 담으로 간주하여 消癓散結, 化瘀通絡의 치법으로 치료하는 예가 있는데, 이때 半夏, 前胡, 杏仁 등化瘀散結하는 약재를 이용하고 있다.³⁵⁾ 또한 종양치료의 효과가 세포고사와 깊은 관련이 있다고 밝혀진 아래, 세포고사 신호전달 체계를 이용하여 종양치료의 한약을 연구하는 추세이다. 이에 대한 연구로 魯³⁶⁾는 白花蛇舌草가 세포고사 기전에 의하여 종양치료가 될을 보고한 바 있다.

종양괴사물질이 BCG등의 외부인자와, 면역세포인 T, B 세포에서 유래됨을 생각한다면, 많은 종류의 항원들이 in vivo에서 급격하고 전신적인 알러지 반응을 보일 수 있다는 것에서 힙스터스 스트레스 단백질(Heat Shock protein)을 이용한 고체온요법의 연구가 출발해야 한다.

한의학에서는 Shock을 厥症과 脫症의 범주로 넣을 수 있겠다.³⁷⁾ 厥症은 外感六淫, 內相七情, 심한 嘔逆과 泄瀉, 出血등으로 氣血이 逆亂하거나 險陽이 不調하여 발생하며, 갑작스러운 人事不省, 혹은 四肢逆冷을 주증상으로 하는 병증이며, 脱症은 正氣

가 虛脫하여 五臟之氣가 쇠약하여 끊어지려하는 것으로 역시 갑작스러운 人事不省, 脈微細 등을 주증상으로 하는 병증으로 설명하고 있다.³⁸⁾

이에 고체온요법으로 신체에서 생성되는 Shock로 발생되는 힙스터스 스트레스 단백질과 종양세포와의 관계를 규명하고 또한 종양괴사인자와의 관계를 밝혀낸다면, 이 또한 고체온요법의 肿瘍세포 치료기전의 설명이 될 수 있다.

3) 종양세포 면역체계

면역이라는 단어는 18세기 青代의 免疫類方에 전염병을 면하게 한다는 의미로 처음 기재되었으며, 疾病의 발생과 발전과정을 邪正相爭의 과정으로 인식하고 있다.³⁹⁾ 邪는 邪氣로서 外感六淫, 七情, 飲食, 勞倦, 痰飲, 瘰血 등 일체의 발병요인을 가리키는 것이다. 正은 正氣로서 인체가 邪氣의 침입에 저항하고 생활환경에 적응하여 정상적인 생리활동을 유지하게 하는 능력을 총칭하며 疾病에 대한 防禦, 抵抗 및 再生能力을 주관하는 것으로 볼 수 있다.⁴⁰⁾

邪正相爭에는 正勝邪退와 邪勝正衰의 경우가 있다. 免疫은 이중에서 正勝邪退의 경우와 관계가 깊다고 할 수 있다. 正氣는 元氣, 真氣라고도 하며, 구체적으로는 精, 神, 氣, 血, 淚液 및 臟腑, 經絡 등 조직기관의 기능활동을 주관하며 인체를 生長, 發育, 健壯하게 하고 인체의 내외환경에 대한 適應ability과 癌病후의 抗病能力 그리고 癌病 회복기의 회복능력 등으로 표현된다. 따라서 正氣는 사기를 제거하고 음양을 조절하여 인체를 보호하는 작용을 하므로 생체의 免疫調節 기능이 있음을 알 수 있다.⁴¹⁾

正氣와 免疫에 관하여 趙⁴²⁾는 정기기 허약한 환자에게서 면역기능이 저하되었음을 보고하였고, 柳⁴³⁾는 기허환자에 대한 면역기능의 저하로서 백혈구의 감소 및 Zn, Cu, Mg 같은 혈청미량 원소의 저하를 실험적으로 보고하였다.

면역은 개체가 자기와 비자기를 식별하여 비자기를 항원으로 인식한 후 특이하게 항체를 생산하고 이에 대처하여 처리함으로서 개체의 항상성을 유지하려는 일종의 자위능력으로서 그 기능은 항체를 생성하여 혈액과 체액내에 분비하는 체액성면역과 항원이 서로 작용하게 하는 세포성면역으로 구분된다.⁴⁴⁾

이에 惡性腫瘍의 병적기전을 암화된 세포가 숙주의 면역학적 감시를 벗어나 증식하는 것으로 볼 수도 있다. 즉, 면역부전 증후군이나 면역억제요법을 받고 있는 환자에게서 肿瘍의 발생빈도가 높은 점, 면역기능이 떨어져 있는 노년에게서 빌암비율이 높은 점, 자기면역질환에서 악성종양의 발생이 합병되는 예가 많다는 점을 들 수 있으며, 실험적으로는 신생아에게서 흉선을 때어린 동물에게서 발암의 빈도가 높고, 잠복기간이 짧은 것을 볼 수 있다.⁴⁵⁾

따라서 肿瘍免疫이란 숙주가 생체에 발생된 또는 이식된 이

38) 김동일 외, 東醫學辭典, 서울, 여강출판사, 1989, p162-163, p875

39) 楊醫亞 外, 中醫學問答, 北京, 人民衛生出版社, 1985, p45

40) 鄭遇悅, 韓方病理學, 圓光大學校 韓醫科大學 病理學教室, 1986, p106

41) 張慶榮, 中醫正氣概念探析, 中醫雜誌, 1991, p60

42) 趙鍾寬, 免疫에 관한 東洋醫學의 考察, 東洋醫學 12, 1986, p19-23

43) 柳福春, 氣虛病人微量元素與免疫功能關係初探, 1984, p56-57

44) 菊池造吉 외, 最新免疫學, 서울, 集成堂, 1989, p28-33

45) 김동집, 대한내과학회잡지, 20권 6호, 1977, p475

상(異狀)세포 또는 조직인 肿瘍을 이물질로 감별 인지하여 나타낸 특이하게 변형된 반응, 즉 종양에 대한 숙주의 면역반응이라 할 수 있다. 바이러스나 화학발암제로 동물에 유발된 종양에서 뿐만 아니라 인체종양에서도 종양특이항원(tumor-specific antigens, TSA)이 존재함이 *in vivo*, 및 *in vitro* 검출방법에 의하여 밝혀졌다. 즉, 항원이 동일한 근교계의 마우스에 종양세포로 면역시킨 다음 동일종의 마우스의 피부와 肿瘍세포를 동시에 이식할 경우에는 피부는 이식되지만, 肿瘍세포는 거부됨을 알 수 있었으며 또한 유도종양세포를 계속 실험동물에게 면역주사할 경우 마우스가 동일종양에 강력한 면역현상을 보인다는 점에서 종양특이항원의 존재를 증명하게 된 것이다.⁴⁶⁾

이러한 종양특이항원은 숙주의 임파계에 의하여 이물질로 인지되어 면역반응이 이루어지는데, 종양에 대하여 증식을 억제하거나 파괴하여 숙주를 보호하는 경우도 있으나 그 반대로 肿瘍의 생착을 증강시키는 역할을 할 때도 있다.⁴⁷⁾ 예로서, 시험관내에서 肿瘍을 지니고 있는 동물의 임파구와 종양세포를 함께 배양하면, 이 동물의 혈청으로는 肿瘍세포의 증식이 임파구에 의해 억제되지 않는다는 점이다. 즉, 이러한 혈청(종양을 지니고 있는 동물의 혈청)은 종양에 의한 임파구가 종양세포를 파괴하는 작용을 억제하는 물질(blocking antibody)을 함유하고 있다고 할 수 있다. 뿐만 아니라 이러한 혈청을 종양세포와 함께 배양하면 대조군의 혈청을 첨가했을 때보다 오히려 肿瘍세포의 증식이 촉진된다.⁴⁸⁾ 즉, 종양특이항원 역시 숙주내에서 자기 비자기의 특성으로 인식된다는 예라고 할 수 있다.

물론 惡性腫瘍에 대한 면역계의 대응방안에 대한 연구는 생쥐의 세포 면역유발에 관한 실험을 시발점으로 하여 다양한 각도로 연구가 이루어져 왔다. 이를 肿瘍세포들은 특정 세포를 백신으로 사용할 경우, 백신으로 사용된 세포주에 특이적인 항암면역기능만 유발하고 다른 세포주에 대한 면역기능은 유발되지 않음이 관찰되었다. 이러한 실험들은 肿瘍세포에 특이적인 항암면역기능을 생체내에서 유발할 수 있음을 보여주었고, 이후 많은 면역계와 惡性腫瘍과의 상호관계에 대한 연구들이 이루어지게 되었다. 특히 T 세포의 수용체의 유전자 구조가 처음 밝혀지고, 이러한 T 세포 수용체가 대상세포의 표면을 어떻게 인지하는 방법을 밝혀냄으로서 肿瘍세포에 대한 세포성 면역반응이 중요한 이슈가 되었다.

또한 항암특이적인 T 세포가 인지하는 肿瘍세포내의 항원들의 정확한 실체가 규명되어 면역계의 다양한 세포들의 효과적인 세포성면역반응의 유도에 필요한 상호작용 관계가 보다 자세히 밝혀지기 시작하였다. 이와 같은 분자 및 세포면역학의 획기적인 발전에 의해 암의 면역학적인 치료에 대한 기전이 정립되고 있다. 이중에서 비특이적 면역활성물질을 유발하는 방법도 많은 관심을 받게 되고 있다. 이는 면역계의 T 세포와 NK 세포 등 세포성 면역에 관여하는 세포들을 활성화시키는 방법을 말한다.⁴⁹⁾

46) 최철순, 動物의 肿瘍免疫療法, 한국수의공중보건학회지 제4권 1호, 1980, p11-12

47) 차정용, 이승훈, 대한소화기병학회잡지, 7권 2호, 1975, p1-2

48) Hellstrom, I., and Hellstrom, K.E., Colony inhibition studies on blocking and non blocking serum effects on cellular immunity to Moloney sarcomas. Int. J. Cancer, 5, 1970, p195

면역기능이 향상된다는 면과 면역감시기능이 활성화된다는 면은 어느 정도 관계가 있다. 肿瘍은 숙주의 면역감시기능으로부터 벗어난 변형된 세포가 증식하여 발생하는데, 변형세포가 면역감시를 극복하는 방법으로는 antigenic modulation, antigen masking, antigen shedding, blocking factor, tolerance 및 genetic factor 등이 있다. 따라서 생체는 종양발생을 억제하려는 면역계와 이를 극복하려는 변형세포의 작용이 균형을 이루고 있는데, 변형세포가 면역계의 종양제거작용을 극복하는 작용이 우세하게 되면 종양이 발생하게 된다.⁵⁰⁾ 이에 항체를 생성하여 동양세포에 대한 면역학적 치료를 하고자하는 시도가 있다. 다만, 기술적인 문제로 단일항체를 투여하고 있다. 그 예로서 B cell lymphoma 환자에게 antiidiotype 단일항체는 효과가 있다는 연구가 있다.

2. 종양세포와 고체온요법의 생물학적 관계

1) 혈류량과 종양세포

정상조직은 열(42~44°C)을 가하면 조직내의 혈류량이 증가한다. 그러나 肿瘍세포는 열을 가했을 경우에 혈류량이 오히려 감소한다.⁵¹⁾ 그러한 이유로 고체온이 되었을 경우 肿瘍세포의 혈류량이 감소하기 때문에 열이 주위조직으로 전파되지 못하여 肿瘍세포의 온도가 정상세포에 비하여 더 많이 올라가게 된다.

Song들은⁵²⁾ 肿瘍세포의 파괴원인으로 혈류량과 종양세포의 온도에서 찾고 있다. 그들은 고체온에 의해서 부분적 혈류량이 감소하는 기전으로 혈관폐쇄(vascular occlusion) 및 혈관손상(vascular damage) 등을 주장한 바 있었다.

정상세포의 미세혈관 구조는 피부, 근육등 조직에 따라 크게 다르며 모세혈관의 전형적인 형태는 내피세포, 기저막, 외막의 3 층구조 벽으로 구성되어 있다. 반면 肿瘍에서의 미세혈관 구조는 TAF(tumor angiogenesis factor)등의 체액인자가 관여하여, 무질서한 유착으로 모세혈관을 형성하여 길고 구부러진 dilated cord를 이루게 되며 기저막이 없다.⁵³⁾ 그러므로 종양에서의 모세혈관은 혈류가 느리고 혈액순환이 정상적으로 이루어지지 못하여 stasis와 thrombosis가 쉽게 일어난다.⁵⁴⁾

이러한 모세혈관의 구조적인 차이 때문에 43°C 이상 가온하는 경우에 정상조직에서는 혈액순환이 빨라져 체온조절 기능을 가지고 있으나, 종양에서는 혈류가 느리고 온도조절기능이 없기 때문에 온도가 지속적으로 상승하여 가온후 비 가역적인 혈관손상이 발생한다.⁵⁵⁾

이를 뒷받침하는 연구로 이식종양세포(transplantable

49) 정희용, 한국식품영양과학회지, 42권, 1997, p52-53

50) Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. Immunology 2nd Ed. London, Churchill Livingstone, 1989, p1-2

51) Kang, M. S., Song, C. W. and Levitt, S. H. Cancer Res. 40, 1980, p1130-1135

52) Song, C. W. Rhee, J. G. and Levitt, S. H. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1982, p851-856.

53) Eddy HA, Microangiographic techniques in the study of normal and tumor tissue vascular system. Microvasc Res 11, 1976, p391-396

54) Stewart JR, Gibbs FA. Hyperthermia in the treatment of cancer, Perspectives on its promise and problems. Cancer 54, 1984, p2823-2830

55) Emami B, Nusbaum GH, Ten Haken RK, et al. Physiologic effects of hypertermia. Response of capillary blood flow and structure to local tumor heating. Radiology 137, 1980, p805-809

tumor) 또는 사람의 흑색종(melanoma)을 *in vivo*와 *in vitro*에서 열처리를 하면 *in vivo*의 암세포가 *in vitro*에서보다 더 예민하다는 보고가 있다.⁵⁶⁾

또한 Lee⁵⁷⁾들에 의하면 mouse 대퇴부 피하에 이식된 이식 유방암의 肿瘍에 43.5°C로 30분간 가열을 시작함과 동시에 알부민과 피브리노겐을 각각 정맥주사하였더니 알부민은 가온직후에 대조군의 1.7배의 증가를 보인 후 곧 감소하기 시작하는 반면, 피브리노겐은 가온직후 대조군의 2.7배의 증가를 보인 후 24시간동안 계속해서 증가된 상태로 종양속에 남아있었다고 한다. 즉, 종양에 열이 가해지면 종양속의 혈관벽을 통하여 알부민과 피브리노겐이 혈관밖으로 유출이 되는데, 그 이유는 종양혈관(tumor vessel)은 기저막(basement membrane)이 없기 때문이다.⁵⁸⁾

심한 heat stress에서는 혈관파열로 인하여 출혈이 또한 일어난다. 이때 혈관밖으로 나온 알부민은 곧 흡수되어 혈관속으로 들어가지만, 혈관밖으로 나온 피브리노겐은 피브린으로 전환되고, 트롬빈에 의해서 피브린이 중합되어 피브린겔(fibrin gel)을 형성한다⁵⁹⁾

일반적으로 알려진 피브린침착과정과는 다소 다른 관점을 가진 학자도 있다. Copley는 피브리노겐이 트롬빈이 존재하지 않아도 혈관속에서 응집한다고 주장하였다. 그의 주장에 의하면, 피브리노겐이 처음 혈관벽의 손상부위에 흡착되면, 그 위에 계속해서 피브리노겐 및 다른 혈장단백질들이 층상으로 계속해서 흡착된다고 한다. 그 결과 혈관 내강이 점차적으로 커지는 단백질 덩어리와 응고된 피브린, 혈소판 및 혈액세포들에 의하여 일부분 또는 완전히 막힌다는 것이다.⁶⁰⁾

따라서 高體溫療法의 肿瘍세포 혈류량이 변화(감소)하는 원인은 종양혈관내피세포의 파괴와 국소 종양세포내외에서 혈액응고로 인한 피브린 형성과 혈전형성으로 들 수 있으며, 이는 肿瘍세포의 치료시에 고체온요법(한방육, 쑥뜸 등)으로 효과를 볼 수 있는 긍정적인 결과라고 할 수 있다.

2) 산성도와 종양세포

腫瘍세포는 정상세포에 비해서 산성화 되어있다. 그 이유는 세포반응이 왕성하여 젖산이 많이 생기기 때문이라고 한다.⁶¹⁾ 이에 肿瘍세포는 加溫이 되면 더욱 산성화된다. Song⁶²⁾들은 Mouse의 肿瘍이 43-46°C로 加溫되면, 肿瘍세포의 산성화가 더욱 심해짐을 밝힌 바 있다. 실험군 Mouse 종양조직의 pH가 평균 6.92였던 것이 43.5°C에서 30분간 加溫을 하면 6.71로 떨어지고 24시간 뒤에 회복된다고 하였다. 이는 젖산이 종양세포의 pH를 조절하는 주요인으로서 고체온 발현시 肿瘍세포가 정상세포

56) Rofstrand, E. K. and Brustad, T. Cancer 50, 1982, p1304-1308

57) Lee, S. Y., Song, C. W. and Levitt, S. H. Eur. J. Cancer Clin Oncol, 21, 1985, p1507-1513

58) Eddy HA, Microangiographic techniques in the study of normal and tumor tissue vascular system. Microvasc Res 11, 1976, p391-396

59) Dvorak, H. F. Senger, D. R. and Dvorak, A. M. Cancer Metast. Rev. 2 1983 p41-73

60) Copley, A. L. King, R. G. Kudryk, B. and Blomback, B. Proc, Congr. Rheol. 1976, p601

61) Gullino, P. M. Grantham, F. H and Courtney, A. H Cancer Res 27 1967, p1031-1040

62) Song, C. W. Rhee, J. G. and Levitt, S. H int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1982, p851-856.

에 비하여 산성화되는 기전을 설명해주고 있다.⁶³⁾

이 기전이 肿瘍세포의 괴사에 중요하게 위치하는 이유로는 肿瘍세포 혈관의 폐쇄가 혈관내피 가까이의 pH가 낮을 때는 혈관벽의 손상이 없이도 일어날 수 있기 때문이다. 즉, 적혈구가 산성화된 肿瘍세포속을 지나면서 온도가 높아지면 혈구의 deformity 능력을 잃어버리게 되어서, rigid한 적혈구들이 모세혈관을 막게된다.⁶⁴⁾

또한 백혈구들의 혈관벽에의 유착(adherence)이 특히 세정맥에서 잘 생기는데, 이 현상은 열손상후에 볼 수 있는 공통적인 현상이다. 이처럼 백혈구들이 혈관벽에 유착되면, 변형되었거나 또는 rigid한 적혈구의 통과를 더더욱 막게된다.⁶⁵⁾

즉, 肿瘍세포에 있어서 pH와 加溫과의 관계는, 고체온으로 인한 肿瘍세포의 가열시 세포내의 젖산이 크게 증가하여 pH가 낮아지게 되며, 이러한 산성상태에서는 열에 의한 肿瘍세포의 치사효과가 증대한다. 그 이유는 낮은 pH에 의하여 肿瘍세포 혈관폐쇄가 일어날 수 있으며 또한 백혈구의 혈관벽유착이 일어날 수 있기 때문이다. 따라서 고체온요법으로 肿瘍세포가 加溫된다면 이러한 기전에 의하여 肿瘍세포의 괴사를 유추할 수 있는 근거가 된다.

3) 미세전이병소와 종양세포

惡性腫瘍의 예후는 대부분 좋지 않으나 특히 위암이 장벽을 침윤한 경우 수술후 복막전이에 의한 사망률이 1/2 이상을 차지하는 이유는 많은 경우 진행성 위암의 경우 복강내 Micrometastatic(미세전이병소)이 존재하기 때문이라고 한다.⁶⁶⁾

Shingleton⁶⁷⁾ 등은 14명의 절제 불가능한 복강내암에 대하여 구역온열관류를 통하여 대부분의 환자에게서 통증이 없어졌으며 2명은 생존기간이 연장되었다고 보고하였다.

이 실험의 의의는 복강내에 존재하는 유리암세포를 제거하여 복막표면에 이미 착상된 미소한 암종을 치유시키는 데 있다. 주장한 Fujimoto⁶⁸⁾는 인간의 복강내 장기가 46도까지 견딜 수 있다고 주장하였다.

1993년 서울 적십자병원에서는 T4기 이상의 진행위암 환자 35명을 대상으로 수술과 복강내 온열관류요법을 함께 시행한 17예(실험군)와 수술만을 시행한 18예(대조군)를 대상으로 병의 예후를 추적조사하여 비교관찰하였다. 육안적 복막괴종이 없었던 실험군과 대조군의 20개월이후 생존률을 비교했을 때, 복강내 온열관류요법을 시행한 실험군의 생존률은 92.3%였으나, 비시행군인 대조군은 56.3%로서 관류요법을 시행한 실험군에서 생존률이 의미있게 높았다고 한다.⁶⁹⁾

63) Lee, S. Y. Ryu, K. H. Kang, M. S. and Song C. W. In Press, 1986

64) Von Ardenne, M. Naturwissenschaften. 66, 1979, p59-60

65) Duder, T. F. and Jain, R. K. Cancer Res. 44, 1984, p605-612

66) Yositoh Kiyasu, Shinichi Kaneshima, Shigemasa Koga, Morphogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer. Cancer research 41, 1981, p1236

67) Shingleton WW, Parker RT, Mahaley S, Abdominal perfusion for cancer chemotherapy with hypothermia and hyperthermia, Surgery 50, 1961, p260

68) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al, Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer, Ann Surg 212, 1990, p592

69) 김진영 외, 복강내 온열화학적 관류요법, 외과학회지 45권, 1993, p98-100

단, 이 요법은 惡性腫瘍의 절제수술과 병행하여 시행하였으며 항암제도 병용하여 투여한 실험결과이다. 따라서 고체온요법 단일의 효과로 보기는 힘들며 다만, 미세전이병소를 소멸하여 암환자의 생존률과 치료에 도움을 주었다는 기전으로 설명될 수 있다.

4) 열충격단백질과 종양세포.

열충격단백질은 세포분열, 성장호르몬 등의 생리적 자극, 열충격, 방사선 등의 환경적 자극, 그리고 발열, 염증, 감염증, 허혈 등과 같은 병적자극에 반응하여 발현이 되는 일종의 스트레스 단백질로서 세포자멸사(apoptosis)억제에도 관여를 한다.⁷⁰⁾

열충격단백질은 대개 분자량에 따라서 Hsp20 Hsp60 Hsp70 Hsp90등으로 분류된다. 각종 단백질은 최종적인 각각의 모양을 형성하기 전에 불안정한 상태로 펼쳐져 있는(unfolded)단계를 거치게 되는데, Hsp70은 이러한 상태의 단백들을 안정화시킨다. 또한 단백질 전구물질의 세포내 이동에도 관여하며 손상된 단백을 빨리 분해하는 등의 샤프론 단백질의 역할도 하며 유해자극으로부터의 세포나 장기를 보호하는 역할을 수행한다.⁷¹⁾

생체외 연구에서 에탄올이나 여러 자극에 의한 세포손상이 열에 의한 Hsp70의 과발현으로 억제됨이 밝혀졌으며 열 이외의 다른 자극에 의한 Hsp70의 발현 증가에 의해서도 세포에 대한 보호효과가 있음이 밝혀졌다. 또한 mice를 이용한 생체내 실험에 있어서도 Hsp의 과발현이 허혈이나 치명적인 열로부터 실험동물을 보호할 수 있음이 밝혀졌다.⁷²⁾ 이러한 열스트레스 단백질은 생명체의 환경에 대응하는 방어체계이므로 생명체의 유지에 중요한 역할을 하고 있다.

열충격반응은 열에대한 내성을 갖게하여 고온에 대해 생존률을 높일 수 있게 해주는데 이 내성은 고온 스트레스에 의해서 세포의 활성이거나 구조가 변화되어 고온에서 방어가 유지되는 동안 단백질 합성 활성의 상실, HSP70의 핵 내외 이동이 관찰되었다.⁷³⁾ 이와 대비하여 한랭충격으로도 스트레스단백질 또는 한랭충격단백질의 합성을 *in vitro*상에서 유도해 낼 수 있음은 밝혀졌으며 인체내에서 한랭충격이 열 스트레스 단백질을 유도할 수 있는지에 대한 실험도 시도되었다.⁷⁴⁾

원핵과 진핵세포는 스트레스 단백을 합성하고 정상단백의 Post-translation합성을 방해하는 열과 다른 환경적 스트레스에 반응한다. 이런 반응은 외상시 세포내 항상성을 유지하기 위해서 반드시 나타나며, 스트레스 단백질은 열보다는 다양한 요인에 의하여 유도되는데, *in vivo ischemia*와 염증등에 의하여 나타난다.⁷⁵⁾ 이러한 유전자를 활성화시키는 데는 크게 두가지 군으로

- 70) Li CY, Lee JS, Ko YU, Kim JI, Seo JS. Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome release and upstream of caspase-3 activation, *J Biol Chem*, 2000, p275
- 71) Marber MS, Mestril R, Chi SH, Sayen MR, Yellon DM, Dillmann WH. overexpression of the rat inducible 70-kD heat stress protein, *J Clin Invest* 95, 1995, p1446-1456
- 72) Plumier JCL, Ross BM, Currie RW, Angelidis CE. Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery, *J Clin Invest* 95, 1995, p1854-1860
- 73) Polla BS, Heat shock and the skin, *Dermatologica* 180, 1990, p113-117
- 74) Hooland DB, et al. Cold induces the synthesis of stress proteins in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 101, 1993, p196-199
- 75) Schlesinger MJ. Heat shock proteins : the search for functions. *J Cell Biol* 103, 1986, p321-325

나뉜다. 첫째, 단백질의 변성을 초래하는 heat shock, 종금속, 저산소증이 있고, 두 번째 그룹으로는 새로 생성되는 단백질의 이상을 유발하는 아미노산 유사체나 에탄올등을 들 수 있다.⁷⁶⁾

열자체가 면역반응을 조절하고 스트레스 단백의 합성이 oxygen free radicals, cytokine 그리고 immune mediator에 의하여 영향을 받는다. 열충격단백질의 기능에 대해서 일반적으로 받아들여지고 있는 것은 샤프론 기능으로서 자극을 받지 않은 세포에서는 새로운 단백질이 합성되면서 생긴 미성숙 폴리펩티드가 제대로 형태를 형성하도록 하거나, 중합체를 이를 수 있도록 유지시키거나 다른 구조적인 개조에 필요한 효소반응을 위하여 더 이상의 접힘을 막고 있다가 ATP를 사용해 분리되면서 기능성이 있는 정상적인 단백질을 형성하도록 한다. 또한 스트레스 상태나 심하게 손상 받은 단백질이 세포내의 단백질 분해체계의 작용을 받도록 도와서 비정상 단백질을 없애는데 도움을 준다.⁷⁷⁾

발열은 염증의 주요한 임상증상으로 류마티스 관절염이 있는 관절부위나 염증부위에서 열충격단백질의 합성이 유도된다는 보고가 있으며 열충격단백질의 합성은 병원성균체에 대하여 최전방 방어의 역할을 하지만, 동시에 염증반응시 조직손상에 관여하는 oxygen free radical에 의해서도 유도된다. 세포는 oxygen free radical과 같은 환경적 스트레스뿐만 아니라 상승온도에 노출되었을 때 살아남기 위하여 열충격단백질이 필수적이라고 보고되고 있다.⁷⁸⁾

Cytokine은 면역체계와 관련된 세포들에 의하여 만들어지며 손상된 조직의 재생을 증진시키는데 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 실험적으로 cytokine을 투여할 경우 열충격단백질의 발현 증가가 관찰되었다. 이러한 관찰은 미량의 열충격단백질이 보통 세포에도 존재하다가 자극을 받으면, 그 양이 증가한다는 보고와 일치한다.⁷⁹⁾

열충격단백질 70은 세포내에서 단백질의 folding과 assembly를 매개하여 단백질의 변성을 방지시키거나 변성된 단백질을 재생하는데 관여한다.⁸⁰⁾ 실험적으로 열충격단백질 70은 자극을 받았을 때 급격하고 민감하게 반응하고, 회복시기에는 가장 먼저 감소한다고 한다. 지금까지 알려진 열충격단백질 70족은 열충격단백질 72, 73, 75등이 있으며 그중에서 급격하게 자극에 반응하여 그 존재여부가 좌우되는 것으로는 열충격단백질 72(HSP70)로 알려져 있다.⁸¹⁾

高體溫療法은 결국 부분적, 전신적으로 체온이 올라가는 현

- 76) Ananthan J, et al. Abnormal proteins serve as eukaryotic stress signals and trigger the activation of heat shock genes, *Science* 232, 1986, p522-524
- 77) Hendrick JP, Hertl FU, Molecular chaperone functions of heat-shock proteins, *Annu. Rev. Biochem* 62, 1993, p349-384
- 78) Polla BS, A role of heat shock proteins in inflammations, *Immunology Today* 9, 1988, p349-384
- 79) Burdon RJ, Heat shock and the heat shock proteins. *Biochem J* 240, 1988, p313-324
- 80) Sanchez ER, et al. Relationship of the 90k-Da murine heat shock protein to the untransformed and transformed stars of the L cell glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 262, 1987, p6989-6991
- 81) Beckmann RP, et al. Interaction of Hsp70 with newly synthesized protein implications for protein folding and assembly, *Science* 248, 1990, p209-210

상을 말하며 필연적으로 열충격단백질인 HSP를 함께 고려해야 한다. 그러한 이유로 흉瘍세포와 열충격단백질의 관계를 고려해야 할 필요가 있다.

90년대 이후에 임파증, 유방암, 난소암종등에서 열충격단백질의 발현이 증가됨이 보고되었으며 이는 흉瘍세포에서 열충격단백질의 발현은 특히 면역 인식을 증가시켜 암종의 면역반응에 중요한 것으로 보고되었다.⁸²⁾

또한 열충격단백질이 발암에 대하여 생체 병리적으로 손상에 대한 보호효과가 있음을 보고되었다.⁸³⁾

3. 종양에 대한 고체온요법의 실험 및 임상례

1) 고체온 요법의 실험적인 종양세포 살해효과

국내에서는 가톨릭의대와 적십자병원, 그리고 서울중앙병원⁸⁴⁾에서 부분적 고체온을 이용하여 위암⁸⁵⁾과 난소암⁸⁶⁾환자에게 수술과 함께 복강내 온열요법을 시행하고 수술이후에도 해당 환자들을 추적관찰한 임상례와 실험례가 있다.

서울중앙병원의 고체온에 대한 흉瘍세포의 실험은, 위선암 세포 3종과 대장암세포주 6종을 일본 암세포주 은행과 영국 왕립 암 연구재단등에서 수집하여 항온항습 배양기에서 배양, 실험하였다. 이들은 항암제를 처리한 군과 항암제를 처리하지 않은 실험군으로 나누어 온열효과를 준 이후에 각각의 결과를 비교 관찰하였다. 서울 중앙병원의 실험논문은 43°C의 온열 처리시 9종의 종양세포 중에서 1종의 종양세포를 제외하고는 모두 종양과 사효과가 있음을 말하고 있다. 또한 항암제와 병용 투여시에는 일부의 흉瘍세포에서 항암효과가 증가되었음을 관찰하였다.⁸⁷⁾

흉瘍세포가 고체온에 의하여 괴사된 이유로 서울중앙병원 연구진은 첫째, 高體溫療法 자체가 DNA 복제와 RNA 및 단백질의 합성을 억제하고, 둘째로, 세포벽의 단백질을 변형시켜서 투과성에 영향을 주며, 셋째로, 대사 및 화학반응을 변화 시켜서 세포의 에너지 생산을 막는다고 설명하였다.

실제로 문헌적으로 고찰해 보면, 흉瘍세포는 정상세포보다 주위의 환경이 저산소상태이며, 산성이고, 영양과 에너지가 부족한 상태에 있으므로 정상세포에 비하여 온열에 민감하다.⁸⁸⁾ 이러한 이유로 정상세포와 차별적으로 흉瘍세포에 선택적으로 고체온 요법의 항종양효과를 취하는 이론의 배경이 될 수 있지만, 43°C 이상의 고온에서는 혈관의 폐색으로 인하여 정상세포의 괴사가

82) Udon H, Srivastava PK, Heat shock protein 70-associated peptides elicit specific cancer immunity, J Exp Med 178, 1993, p1391-1396

83) Schlesinger MJ, Heat shock protein, The search for function, J Cell Biol 103, 1986, p321-325

84) 육정환, 안병율, 구금희, 서훈, 정춘식, 오성태, 김병식, 박건춘, 김진천. 울산대학교 의과대학 아산재단 서울중앙병원 일반외과, 아산생명과학 연구소, 대한암학회지 31(5), 1995, p931-938.

85) 김진영, 박현규, 우충아, 이윤현, 이상희, 박은섭, 박승균, 송광재. 서울적십자병원 일반외과 복강내 온열화학적 관류요법, 외과학회지 45, 1993, p97-102

86) 유건희, 문동언, 최종호, 김의숙, 심재용, 권오경, 박철주, 김성년. 가톨릭대학교 의과대학 복강내 온열관류 요법이 술후간기능에 미치는 영향, 대한마취과학회지 34, 1998, p1014-1020

87) 육정환 외, 위장관암 세포주에 대한 온열의 항암효과, 아산생명과학 연구소, 대한암학회지 31(5), 1995, p931-938.

88) Hetzel FW, Biologic rationale for hyperthermia, Radiol Clin North Am 27, 1989, p499-508

일어날 수 있으므로 중앙병원의 연구에서는 고온의 한계를 43°C로 정하여 임상적으로 적용이 가능한 범위까지만 실험하였다.⁸⁹⁾

중앙병원의 체외에서 이루어진 실험결과가 채내에서도 똑같은 결과를 보이는가에 대한 의문에 대해서는 고체온요법이 채내와 채외에서 모두 효과가 있다는 연구가 있다.⁹⁰⁾ 하지만 이들은 그들의 실험에 대하여 체외에서는 42°C 이상에서 종양세포 살해효과가 있다고 하였다. 또한 40°C에서는 온도만으로는 종양세포 살해효과가 없었으며 43°C 일때 체외에서도 종양세포 살해효과가 있다고 말하고 있다. 또한 이들은 고체온 요법시 항암제를 병용투여함도 일종의 방법으로 제시하고 있는데 그 이유로는 고체온요법이 종양세포의 세포막투과성을 변형시켜서 항암제의 침투를 용이하게 한다고 주장하고 있다.⁹¹⁾

이들과 유사한 연구결과를 발표한 실험 예에서 특정 종양세포(백혈병)에 대한 실험결과 37°C~40°C까지는 종양세포 살해효과가 없었고, 41°C~42°C에서 종양세포 살해효과를 보인다는 연구결과가 있었다.⁹²⁾

2) 고체온 요법의 임상적인 종양세포 대응효과

국내에서 실제 종양환자에게 고체온요법을 실행한 임상례도 있다. 서울적십자병원 일반외과에서는 Tumor 4 이상의 진행위암 환자 35명을 대상으로 온열관류요법을 시행하고 요법 시행후 임상환자들의 예후를 주적 연구하였다.⁹³⁾ 이들은 35명의 진행 위암중 수술적 처치와 함께 복강내 온열관류요법을 시행한 17명의 임상례와 수술만을 시행한 환자중에서 추적 조사가 가능하였던 18예를 비교하여 관찰하였다.

복강내 관류요법이란 수술적으로 제거가능한 종양세포를 일차로 제거한 이후에 복막을 봉합하기 이전에 온열관류계를 통하여 복강내에 온수를 통과시키는 요법을 말한다. 이들은 44~45도의 온수를 이용하였으며 2시간동안 관류시켰다. 이 요법의 시행도중 복강내의 온도를 측정하였고 시행후 1일, 3일, 1주일, 2주일째에 간기능 검사와 혈액검사, 그리고 혈소판검사를 시행하였다. 이에 20개월이후 생존율을 비교한 결과 시행군의 생존률은 92.3%이였으며, 이와 비교하여 수술만 했던 대조군은 생존률이 56.3%로 유의성이 있었다고 한다.⁹⁴⁾

이들은 이 시행효과의 근거로서 위암환자의 예후관정이 암종의 장벽침윤과 임파전이가 가장 중요한 요소로 여겨지는 이유로 수술시 광범위한 임파제거로 생존기간이 진전을 보이고는 있으나, 암종이 장벽에 침윤하였을 경우에는 특기할 만한 흉瘍세포 살해기전이 없음을 말하고 있다. 위암이 장벽을 침윤했을 경우

89) 육정환, 안병율, 구금희, 서훈, 정춘식, 오성태, 김병식, 박건춘, 김진천. 울산대학교 의과대학 아산재단 서울중앙병원 일반외과, 아산생명과학 연구소, 대한암학회지 31(5), 1995, p931-938.

90) Vayel P, et al. Physiologic effects of hyperthermia, In: Streffer C, hyperthermia and therapy of malignant tumors, Vol 104, 1987, p71-104

91) 육정환 외, 울산대학교 의과대학 아산재단 서울중앙병원 일반외과, 아산생명과학 연구소, 대한암학회지 31(5), 1995, p931-938.

92) Giovannella BC, Selective lethal effect of supranormal temperatures on mouse sarcoma cells, Cancer Res 33, 1973, p2568-2578

93) 김진영, 박현규, 우충아, 이윤현, 이상희, 박은섭, 박승균, 송광재. 서울적십자병원 일반외과 복강내 온열화학적 관류요법, 외과학회지 45, 1993, p97-102

94) 김진영 외. 서울적십자병원 일반외과 복강내 온열화학적 관류요법, 외과학회지 45, 1993, p97-102

수술후 사망률이 50%이상을 차지하며 많은 경우의 진행위암에서 이미 수술시 복강내에는 미세한 종양세포가 전이병소로서 존재하고 있다는 것을 말하고 있다.⁹⁵⁾

적십자병원의 임상실험과 유사한 외국의 임상례로서 14명의 절제 불가능한 복강내암에 대하여 동맥내 구역 온열관류를 통하여 대부분의 환자에게서 통증이 없어졌으며 2명은 생존기간이 연장되었다는 임상실험도 있었다.⁹⁶⁾ 또한 수족에 발생한 1기 침윤성 흑색종에 수술과 함께 동맥내 온열 관류요법을 시행하여 생존률을 55%에서 81%로 상승시킨 보고도 있었다.⁹⁷⁾ 이러한 고체온요법의 이상적인 효과를 얻기 위해서는 종양을 치사시킬 수 있는 온도이어야 하며 동시에 그 온도를 일정하게 유지시키는 요건이 필요하다 하겠다.

가톨릭 의과대학의 임상논문은 방사선 요법과 고체온요법을 동시에 임상례에서 적용하여 그 결과를 발표하였다. 그들은 진행성 간암 환자 3예에서 국소방사선 조사 및 고체온치료를 병합 시행하여 간문맥혈전의 소실과 간종양크기의 감소등 좋은 치료성과를 보였다고 보고하였다.⁹⁸⁾

고체온요법이 腫瘍세포를 살해하는 기전에서 방사선치료와 어떤 관계로 이용되어야 하는가에 대한 연구논문도 있다. 연세대학교 의과대학에서는 방사선치료와 고체온요법이 각각의 부족한 부분을 보완해주는 상호보완적인 치료방법이라고 설명하였다. 즉, 방사선치료는 산소공급이 용이한 腫瘍세포에 유효하며 또한 세포 분열기종 M,G2기에 腫瘍세포 살해효과가 있다고 하였고, 이에 비교하여 고체온요법은 산소가 결핍되는 腫瘍세포에 유효하며 또한 방사선치료에 저항하는 S기의 종양세포를 저거함으로서 서로의 상호보완적인 腫瘍세포 치료효과를 보고하였다.⁹⁹⁾

4. 고체온 요법의 방법 및 실제.

1) 艾灸療法

<皇帝內經>에서는 针所不爲, 灸之所宣 이라하여 针療法이 적합하지 않은 질병에 대하여 灸療法을 시행하면 좋은 효과를 볼 수 있다고 강조하였고, <醫學入門>에서는 藥之不及, 鍼治不利, 必須灸之라하여 灸療法의 작용을 한층 더 깊게 설명하고 있다.¹⁰⁰⁾

灸療法의 효능에 대하여 明代의 李挺은 寒熱虛實證의 모두에 灸療法을 광범위하게 응용할 수 있다고 하였다.¹⁰¹⁾

95) Yosito Kiyasu, Shinichi Kaneshima, Shigemasa Koga, Morphogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer. Cancer research 41, 1981, p1236

96) Shingleton WW, Parker RT, Mahaley S, Abdominal perfusion for cancer chemotherapy with hypothermia and hyperthermia. Surgery 50, 1961, p260

97) Sugarbaker EV, McBride CM, Survival and regional disease control after isolation-perfusion for invasive stage 1 melanoma of the extremities, Cancer 37, 1988, p188

98) 배시현, 윤승규, 김창섭, 김희열, 방승호, 오용석, 최종영, 박영민, 최규용, 박두호, 김부성, 김기태, 윤세철, 간문맥혈전을 동반한 간암에서 경동맥화학색전요법후 방사선조사 및 온열요법의 효과, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실, 치료방사선과학교실, 대한내과학회지, 47권 제4호, 1994, p541-546

99) Seong JS, Han EK, Han KH, Noh SH, Park CI, Loh JK, Choi HJ. Histological studies of surgically resected hepatocellular carcinoma following combined radiotherapy and hyperthermia. Yonsei Medical Journal 32, 1991, p147.

100) 奚水江, 主編, 针法灸法學, 上海, 上海科學技術出版社, 1985, p50

艾灸療法은 뜸쑥을 병증에 상응한 부위에 부착, 연소시킴으로서 얻어지는 온열자극과 연소에서 생기는 화학물질에 의한 자극을 이용하여 병을 치료하는 일종의 자극요법이며 血脈衛氣의 장애로 인한 발병 질환 및 통증을 치료하는 효능을 갖고 있다.¹⁰²⁾

환자의 주관적인 감수성의 문제를 배제하고 시술자의 입장에서만 생각해 본다면, 자극의 질과 양은 자극요법의 효능을 결정하는 중요한 요인이라 할 수 있다. 經穴의 동일한 부위 일지라도 艾灸 자극의 내용을 상이하게 할 경우 효능의 차이가 있음을 보고한 연구도 있다.¹⁰³⁾

艾灸療法의 유용성에 대하여 빈혈증상을 개선하고, 진통기능에 관련하여, 신장기능을 활성화하고, 골다공증에 효과가 있으며, 각종호르몬분비를 촉진하고, 면역기능을 증강시키며, 간손상의 회복을 촉진하고, 부인과질환에 효과가 있으며 Glucose 및 Cholesterol 수치를 떨어뜨리며 혈압강하의 효과가 있다고 정리한 연구논문이 있다.¹⁰⁴⁾

이상의 효과에서 腫瘍세포살해기능과 직접적인 연관이 있는 艾灸療法의 면역기능 상승효과는, 曲池, 合谷, 足三里, 三陰交등의 혈에 艾灸療法을 시행하여 면역세포와 면역기능이 상승하였다는 보고가 있다.¹⁰⁵⁾

2) 전신 고체온요법

환자의 전신을 1~2시간동안 41~42도로 가온하여 腫瘍세포의 성장을 억제시키려 하는 것이다. 방법으로는, 녹인 밀랍을 이용하거나 연쇄상구균등을 인체내 주입하여 열을 내게 하였으나 이는 열측정이 곤란하고 이론적 바탕을 갖지 못했던 초보적인 방법으로 분류되고 있다.¹⁰⁶⁾

최근 원적외선을 이용한 전신요법이 시행되기도 한다. 이러한 치료의 이론적 근거는 전신의 온열자극으로 인하여 세포원형질의 lysosome를 파괴시키고 열 예의한 단백질 손상으로 열내성과 관련이 있는 열충격단백질에 큰 영향을 미치는 것으로 되어있다.¹⁰⁷⁾

전신온열요법은 DNA합성을 저지하는 것으로 알려져 있으며 여러번 반복하여 열을 가하면 열 내성이 발생한다.¹⁰⁸⁾ 또한 정상세포의 모세혈관의 전형적인 형태는 내피세포, 기저막, 외막의 3층구조 벽으로 구성되어 있다. 하지만, 종양세포의 미세혈관 구조는 TAF(tumor angiogenesis factor)등의 체액인자가 관여한다. 그러한 이유로 무질서한 유착으로 모세혈관을 형성하여 길고 구부러진 dilated cord를 이루게 되며 기저막이 없게된다.¹⁰⁹⁾ 그러

101) 李挺, 主編醫學入門(내집1권), 서울, 대성문화사, 1981, p528

102) 임종국, 艾灸의 생체반응에 관한 문헌적 고찰, 동양의학 2, 1976, p36-40

103) 김경식, 임종국, 艾灸의 용량이 혈청 중 효소 활성에 미치는 영향, 서울, 東洋醫學 6, 1980, p20-26

104) 이건목, 이길승, 이승훈, 장종덕, 서운미, 최정선, 김양중, 뜸의 대증화 및 유용성 방안에 대한 연구, 원광대학교 한의학전문대학원 제3의학과 동서협진한의학과, 원광대학교 한의학대학원 침구학교실, 원광대학교 군포한방병원 침구과, 대한침구학회지, 제20권 제6호, 2003, p63-79

105) 안창범 외, 뜸치료를 통한 관절염과 디발성 신경염에 관한 인체 면역학적 연구, 대전대학교 한의대 학술지, p395-403

106) Hahn GM, Hyperthermia and Cancer, 1982, p1-5

107) Ahmed S, et al. Clinical experience with radiofrequency hyperthermia, J Microwave Power 16, 1981, p193-197

108) Wong RSL, Dewey WC, Molecular studies on the hyperthermia inhibition of DNA synthesis in Chinese hamster ovary cells, Radiat Res 92, 1982, p370-395

109) Eddy HA, Microangiographic techniques in the study of normal and

므로 종양에서의 모세혈관은 혈류가 느리고 혈액순환이 정상적으로 이루어지지 못하여 stasis와 thrombosis가 쉽게 일어난다.¹¹⁰⁾

이러한 모세혈관의 구조적인 차이 때문에 43°C 이상 가온하는 경우에 정상조직에서는 혈액순환이 빨라져 체온조절 기능을 가지고 있으나, 종양에서는 혈류가 느리고 온도조절기능이 없기 때문에 온도가 지속적으로 상승하여 가온후 비 가역적인 혈관손상이 발생한다고 본다.¹¹¹⁾ 이러한 기전으로 전신온열요법을 시행하고 있지만, 신체내의 온도 측정기술과 정상조직의 온도가 조직을 손상시킬 만큼 초과하지 않았는지 등에 대한 정확하고 비침해적인 식별능력이 있어야 한다.¹¹²⁾

3) 초음파 가온을 이용한 고체온요법

0.5~3.0 MHZ인 주파수로 stationary mode를 사용하여 병소(직경=7cm, 깊이=3cm)를 효과적으로 가온할 수 있다는 연구가 있다.¹¹³⁾

심부종양은 focusing이 필요한데, 초음파 가온장치의 장점으로 종양의 크기나 위치에 따라서 깊이와 폭을 조절할 수 있다. 그러나 초음파는 공기를 통과 할 수 없기 때문에 공기를 포함하는 기관과 인접한 종양에는 사용할 수 없으며 골조직 인접면에 국소적인 hot-spot이 발생하는 문제점을 들 수 있다.¹¹⁴⁾ 또한 표피부근에 한정되어 있다는 단점이 있다. 따라서 심부종양에는 전반적으로 적용에 어려움이 있을 수 있다.

4) 전자파 가온을 이용한 고체온 요법

Electromagnetic Wave를 이용하여 고체온 요법을 시행한 예도 있다. 13.57~2450 MHZ 사이의 주파수인 전자파를 이용하여 고체온요법 장치가 만들어진 경우를 들 수 있다. 임상적으로 비교적 다양하게 사용되는 가온장치로는 433,916,2450 MHZ 인 전자파로 넓은 부위를 국소 온열요법으로 사용하고 있다.¹¹⁵⁾ 고주파수에서는 전자파의 투과력이 한정되어 표피의 병소에만 가온할 수 있고 심부가온을 위해서는 100 MHZ 보다 낮은 주파수로서 전달파나 유도파에 의한 방식으로 사용된다. 저주파에서 파장이 길어지므로 주위정상조직에 비하여 큰 심부종양을 선택적으로 가온하는 것이 가능하다. 그러나 종양과 정상조직 경계면에 선택적으로 가온하는 것은 물리적으로 불가능하다.¹¹⁶⁾

이에 비하여 극초단파는 물리적인 제한 때문에 피부 표면에서 3cm 이상의 깊이에 있는 종양의 국소가온은 곤란하다. 투과력이 적어서 일어나는 이러한 문제는 저주파수(400 MHZ)를 사

용함으로써 보다 깊은 종양에 가온범위를 증가시키고 더 많은 에너지 축적을 집중시키기 위한 시도가 있었다.¹¹⁷⁾

또한 13.56~27.12 MHZ를 사용한 고주파 가온이 있다. 이는 다시 용량성 가온과 유도성 가온으로 나누어진다.¹¹⁸⁾ 용량성 가온이란, 체표면에 대칭형으로 놓인 평행성 용량전극을 이용하여 심부의 조직을 가온하는 것이다. 이는 조직에 따라 가온효과가 다양하다. 그러므로 용량성가온의 중요한 단점은 과다한 표면가온과 지방조직의 온도가 우선적으로 더 상승하기 때문에 2cm이 상되는 지방조직에는 적용하기가 곤란하다. 이러한 결점을 극복하기 위하여 표면과 지방조직의 과다한 온도상승을 극소화하기 위한 장치가 개발되어야 한다.¹¹⁹⁾ 유도성가온이란 가온깊이를 증가시킨 방법이다. 체내조직은 자장에 대한 투과성이 있기 때문에 선택적으로 과다하게 가온되는 것은 없다. 따라서 단점으로 특정부위에 가온에너지를 집중 시킬 수는 없다.¹²⁰⁾

이러한 가온요법은 국소적인 고체온을 가능하게 하는 치료이며, 때로는 흉부, 복부, 골반등 비교적 넓은 부위를 선택적으로 고체온으로 가온할 수 있으나, 부분적인 고체온이 되므로 전신고체온요법과는 구분된다.

5. 고체온 요법의 정상세포에 대한 영향 및 반항암치료 작용

1) 고체온 요법의 간세포 손상에 대한 영향

Pettigrew¹²¹⁾등은 12명의 환자에게서 41.8도 이상의 전신 고체온요법 이후 LDH(락트산탈수소효소), SGPT, SGOT의 증가와 빌리루빈의 현저한 감소를 보고하였다. 또한 쥐를 42도 이상으로 가온시킨 경우 혈청내 효소활성이 증가하고, 발한 및 전해질의 손실도 높았다고 보고하고 있다. 사람에서도 42도 이상으로 고체온요법을 시행하였을때 혈청내에서 LDH, SGPT, SGOT의 상승은 간세포 손상으로 인한 것이며 빌리루빈의 상승은 적혈구 파괴에 의한 것으로 역시 보고하고 있다.

1998년 가톨릭 의과대학의 고체온요법(온열관류)입상에서도 같은 신체반응을 보고하고 있다.¹²²⁾ 이들은 환자에게 복강내 온수를 주입, 통과 시킨 후 환자의 상태를 계속 관찰 조사하여, 시술후 SGPT와 SGOT의 수치가 정상보다 높게 나타났으나, 10일 째 되는 기간부터 정상으로 돌아왔음을 기록하고 있다. 이는 간기능이 고체온요법으로 인하여 기간적으로 저하될 수 있음을 암시하는 요소라 할 수 있다.

췌은 인체에 있어서 여러가지 대사에 관여하며 생명유지에

- tumor tissue vascular system. Microvasc Res 11, 1976, p391-396
 110) Stewart JR, Gibbs FA. Hyperthermia in the treatment of cancer, Perspectives on its promise and problems. Cancer 54, 1984, p2823-2830
 111) Emami B, Nusbaum GH, Ten Haken RK, et al. Physiologic effects of hypertermia, Response of capillary blood flow and structure to local tumor heating. Radiology 137, 1980, p805-809
 112) Sugahara Y, Hyperthermia, Magubrosu Press, Toko Japan, 1984, p43-50
 113) Marmor JB, Hahn GM, Ultrasound heating in previously irradiated sites. Int J Radiat Oncol Biol Phys 4, p1029-1032
 114) Stewart JR, Gibbs FA. Hyperthermia in the treatment of cancer, Perspectives on its promise and problems. Cancer 54, 1984, p2823-2830
 115) Cheung AY, et al. Direct contact applications for microwave hyperthermia, J Microwave Power 16, 1981, p151-161
 116) Stewart JR, et al. Hyperthermia in the treatment of cancer, Perspectives on its promise and problems. Cancer 54, 1984, p2823-2830

- 117) Gibbs FA Jr, Non-invasive electromagnetic heating techniques and the operational characteristics of the annular phased array, From Radiat Ther Oncol 18, 1984, p56-64
 118) Ahmed S, et al. Clinical experience with radiofrequency hyperthermia, J Microwave Power 16, p193-197
 119) Kim JH, Biological basis and clinical experience of hyperthermia in combination with radiation therapy, proceedings of the 8th Asia Pacific Cancer Conference Sept, p193-197
 120) Storm FK, et al. Clinical radiofrequency hyperthermia by magnetic loop induction, J Microwave Power 16, p179-183
 121) Pettigrew RT, et al. Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia on serum enzyme activity, S Afr Med J 44, p899-901
 122) 유건희, 문동언, 최종호, 김의숙, 심재용, 권오경, 박철주, 김성년. 가톨릭대학교 의과대학 복강내 온열관류 요법이 술후간기능에 미치는 영향, 대한마취과학회지 34, 1998, p1014-1020

중요한 장기이다. 이의 기본적인 기능은 빌리루빈대사, 당대사, 단백질대사 및 약물대사등에 관여하는 것이다. 하지만 여러 양방 치료 및 수술치료후 간독성으로 인한 간기능이 현저하게 저하되었다는 보고가 있다.¹²³⁾ 이에 高體溫療法이 간기능과 연관하여 세심한 주의가 필요하다 하겠다.

간은 독성 대사산물을 또는 일과성 중간대사 산물을 해독시킬 수 있는 효소와 급성순상에 대한 상당한 재생능력을 갖고 있지만, 자기 방위 및 재생과정과 손상간의 균형을 깨뜨리는 심한 손상을 받으면 그 방위 능력이 압도당하게 된다.¹²⁴⁾ 고열에 의한 간독성의 기전은 산화성 침습에 의한 지질 과산화 반응과 세포 손상으로 인한 것으로 추론되고 있다. 즉, 고온으로 감작되면 과산화수소같은 free radical oxygen 들을 생산하게 되는데 간세포가 이러한 free radical oxygen에 노출되면 세포막 지방층의 과산화반응이 일어나서 결국 세포손상으로 귀결되게 된다¹²⁵⁾

가톨릭대학 연구진¹²⁶⁾은 말기 난소암으로 자궁적출술을 시행한 환자중 60명을 대상으로 복강내에 42도의 온수를 통과시킨 실험군과 대조군을 나누어 관찰한 결과, 실험군에서 시술후 5일 까지 간기능의 저하가 발생하였으며 이는 고온에 의한 생화학적 반응에 의하여 간의 방어기전 파괴로 인한 세포괴사로 보인다고 보고하고 있다. 과산화물의 일종인 free radical oxygen은 그 단독으로는 세포손상을 일으키기 힘들며 철과 같은 촉매의 존재하에서 세포손상을 일으킨다고 하였다. 이때 철의 source는 ferritin 인 것으로 알려져 있다. 이로 인하여 산화성침습이 일어나 세포 막 손상이 일어나며 지질 과산화반응이 계속되면 세포방어 기전이 무너지고 세포괴사가 일어난다고 하였다.¹²⁷⁾

이러한 고열에 인한 간 독성에 대하여 Fujimoto¹²⁸⁾는 인간의 복강내 장기가 46도까지 견딜 수 있다고 주장하였다. 하지만 43도 이하로 제한하는 것이 비교적 안전하고 환자에게 큰 무리가 없음이 대체적인 의견이다.¹²⁹⁾

2) 고체온 요법과 심폐 혈액학적 관계

국소적이거나 전신적으로 고체온이 될 경우 산소의 공급과 소비에 변화가 시작된다. 즉 체온 상승에 따른 산소 소비량의 증가에 따른 변화를 고찰해야 하는 필요성이 존재하게 된다. Schumacker 등에 의하면 내장가온(splanchnic heating)시 산소

- 123) 서인욱, 배정민, 전재규, 수술과 마취후 발생한 간독성의 분석, 대한 마취과학회지 24, 1991, p435-441
- 124) 권병연, 간독성의 기전과 평가, 대한마취과학회지 20, 1987, p588-592
- 125) Skibba JL, Powers RH, Standnka A, et al. Oxidative stress as a precursor to the irreversible hepatocellular injury caused by hyperthermia, Int J Hyperthermia 7, 1991, p749-761
- 126) 유건희, 문동언, 최종호, 김의숙, 심재용, 권오경, 박철주, 김성년. 가톨릭대학교 의과대학 복강내 온열관류 요법이 술후간기능에 미치는 영향, 대한마취과학회지 34, 1998, p1014-1020
- 127) Skibba JL, et al. Oxidative stress as a precursor to the irreversible hepatocellular injury caused by hyperthermia, Int J Hyperthermia 7, 1991, p749-761
- 128) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer, Ann Surg 212, 1990, p592
- 129) 배시현, 윤승규, 김창선, 김희열, 방승호, 오용석, 최종영, 박영민, 최규용, 박우호, 김부성, 김기태, 윤세철. 간문맥혈전을 동반한 간암에서 경동맥화색전요법후 방사선조사 및 온열요법의 효과, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실, 치료방사선과학교실, 대한내과학회지, 47권 제4호, 1994, p541-546

소비량이 20%증가한다고 하였다.¹³⁰⁾

가톨릭대학교의 임상연구에서도 高體溫療法을 시행할 때, 산소 소비량이 23% 증가함을 관찰하였음을 보고하고 있다. 그들은 난소암 환자에게 수술과 동시에 복강내에 직접 43도의 온수를 90분간 관류하였다. 환자들의 산소소비량은 온수관류 종료 이후 30분후 정상으로 돌아왔음을 보고하였다.¹³¹⁾

高體溫療法의 인체 산소소비량 증가는 장시간 고체온 요법을 실시할 경우 전신조직과 장기에 저산소증과 허혈을 초래할 수 있다는 가능성을 보여주는 것이라 하겠다.¹³²⁾ 따라서 이러한 심폐혈액학적인 여러인자들의 변화를 감안하여 체온변화, 복강 및 흉곽내압의 변화 환자상태 등 다양한 복합인자의 생리적변화를 얼마나 효과적으로 적절하게 관리하는가에 따라서 여러 양상을 보일 수 있겠다.¹³³⁾

3) 고체온 요법의 반항암치료 작용

高體溫療法의 반항암치료 효과는 종양세포를 세포의 증식과 사멸이라는 관점에서 보는 견해에서 출발한다. 고체온 요법의 신체 생성물인 열충격단백질이 암세포의 사멸을 막는다는 관점에서 고체온 요법의 반항암치료기전을 설명하고 있다.

惡性腫瘍의 증식은 세포의 증식과 사멸에 의존하며, 세포사멸은 아포포토시스에 의해서도 발생하는데 아포포토시스는 세포내 기전에 의하여 조절되고 연속적인 생화학적인 단계를 거쳐서 이루어지는 과정이며, 또한 아포포토시스는 외부신호 즉 항암치료나 방사선치료에 의해서도 유도 될 수 있다.¹³⁴⁾ 하지만 肿瘍세포는 아포포토시스에 내성을 갖게하는 여러단백질을 발현하게 되고 이중에 열충격단백질인 HSP70, HSP27등이 이에 속하게 된다. 즉 고체온요법시 발생하는 열충격단백질이 항암제 치료에 내성을 갖게 한다는 관점을 보고하고 있다.¹³⁵⁾

세포가 고온에 노출될 때 세포는 열충격단백질(HSP)라 불리는 단백질을 합성함으로써 반응한다. HSP는 쇼크, 허혈, 그리고 다른 여러 작극에 의해서도 합성된다.¹³⁶⁾ 이들 열충격단백질은 actinomycin과 etoposide 등의 항암제등에 유도되는 아포포토시스를 완화시켜서 결국 화학적 항암치료를 방해하는 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{137)¹³⁸⁾}

- 130) Schumacker PT, et al. Effects of hyperthermia and hypothermia on oxygen extraction by tissues during hypovolemia, J Appl Physiol 63, 1987, p1246-1252
- 131) 최종호, 김창성, 김태현, 이윤기, 유건희, 양내윤, 심재용, 최정환. 전신 산소공급과 소비의 관점에서 복강내 온열관류요법이 심폐혈액학에 미치는 영향, 가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실, 대한마취과학회지 36, 1999, p449-454
- 132) Schumacker PT, et al. Effects of hyperthermia and hypothermia on oxygen extraction by tissues during hypovolemia, J Appl Physiol 63, 1987, p1246-1252
- 133) Shoemaker WC, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 94, 1987, p1176-1186
- 134) Thompson CB. A apoptosis in the pathogenesis and treat of disease, Science 267, 1995, p1456-1462
- 135) Jaattela M. Escaping cell death, Survival proteins in cancer, Exp cell Res 248, 1999, p30-43
- 136) Sharp FR, Massa SM, et al. Heat-shock protein protection., Trends Neurosci 22, 1999, p97-99
- 137) Maehara Y, Oki E, Abe T, Tokunaga E, Shibahara K, Kakeji Y, et al. Overexpressions of the heat shock proteins HSP70 family and HSP53 protein and prognosis for patients with gastric cancer, Oncology

이러한 주장의 근거는 腫瘍의 성장에 많은 요인들이 영향을 끼치지만, 정상조직에서 세포증식이나 재생과 세포사멸사이의 균형에 의해 이루어지는 항상성이 깨질 경우 腫瘍세포수가 증가하게 되는데 이처럼 腫瘍의 증가는 세포생산과 세포손실이라는 두 가지 과정의 결과라는 腫瘍의 성장역학에 의하여 아포프토시스의 방해개념으로 열충격단백질을 보게 되는 것이다.

세포사멸은 괴사와 아포프토시스에 의해서 발생하고 특히 아포프토시스는 내적원인뿐만 아니라 외적원인에 의해서도 유도되는데 여러 원인들에 의한 다양한 신호전달체계는 결국 공통적인 아포프토시스 경로를 거치게 된다.¹³⁹⁾

腫瘍세포는 아포프토시스에 저항성을 갖게 하는 단백질들을 발현하는데 여기에 열충격단백질이 포함되며 이 열충격단백질은 화학적 항암치료에 대한 저항성을 갖게 된다는 관점을 제시하고 있는 것이다.¹⁴⁰⁾ 열충격단백질이란, 다양한 종류의 자극에 대하여 세포가 합성하는 단백질 중 하나인데 이는 거의 모든 유기체에서 발견되며 열충격단백질은 병태생리학적 그리고 면역학적 반응에 중요한 역할을 한다. 또한 열내성과 세포대사와 세포분화에 대해서도 열충격단백질은 역할을 하고 있다고 알려져 있다. 5가지 주요한 열충격단백질군은 저분자HSP, HSP65, HSP70, HSP90 그리고 HSP100 으로 이 중 HSP27과 HSP70이 암과 관련이 있으며 HSP27에 비교하여 HSP70은 악성종양에서 발현된다.¹⁴¹⁾

이러한 열충격단백질이 화학적 항암치료에 방해를 줄 수 있다는 의견과 함께, 그 유의적인 관계는 크지 않다는 연구결과도 있다. 서울대의 연구논문에서는 열충격단백질이 적어진다면 항암제에 더 민감해 질 수 있다고 말하는 한편, 그럼에도 불구하고 실제 99명의 면역조직화학적 검사결과 열충격단백질의 발현은 아포프토시스에 관한 임상적, 조직학적 지표들과 유의적인 관련성이 없었다고 보고하고 있다. 그들은 또한 HSP70이 폐암등에서 높은 발현율(84.8%)을 보였으나 HSP70의 발현이 여러 임상지표들과 관련이 없었으며 환자의 생존률에도 유의적인 차이가 없음을 보고하고 있다.¹⁴²⁾

다만, 열충격 단백질은 과발현시 환자의 상태가 안 좋은 것으로 알려졌는데 이는 증상이 심한 환자에게 그 증후로서 열충격단백질이 과발현된다고 보고 있다. 따라서 열충격단백질과 화학적 항암치료와의 관계는 좀 더 연구되어야 할 부분이라고 하겠다.

고 찰

惡性腫瘍의 癌이란 명칭은, 문헌상 송대의 東軒居師¹⁴³⁾가 의

- 2000, p144-151
 138) Sharp FR, Massa SM, Swanson RA. Heat shock protein protection. Trends Neurosci 1999, p97-99
 139) Jaattela M. Escaping cell death, Survival proteins in cancer, Exp cell Res 248, 1999, p30-43
 140) Ambrosini G, et al. A novel antiapoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. Nat Med 3, 1997, p917-921
 141) Jaattela M. Escaping cell death, Survival proteins in cancer, Exp cell Res 248, 1999, p30-43
 142) 흥현주, 홍석균, 이계영, 김우호, 이춘택, 유철규, 한성구, 심영수, 김영환, 비소세포암에서 Survivin, HSP, 및 Bcl-2 발현에 관한 면역조직화학적 분석, 서울대학교 의과대학 내과학교실 외, 결핵 및 호흡기 질환지 Vol. 52, No. 5, 2002, p441-452

서에서 최초로 癌이란 명칭을 사용하였으나 癊疽에 가까운 병증으로 보았다. 한의학적으로 癌의 外因으로는 風寒邪氣, 毒邪와 内因으로는 臟腑機能失調, 飲食失調 등에 의한 氣虛, 氣鬱, 痰結, 血瘀, 體熱 등의 병증으로 발생된다고 기술하였다.¹⁴⁴⁾

惡性腫瘍의 치료에 있어서 고체온요법이 효과가 있음은 Coley 등이 암환자에 있어서 암의 쇠퇴와 수명이 연장된 예를 검토하면서, 암환자가 열을 유발하는 병을 앓았을 경우 수명이 연장됨을 보고하였고, 또한 지방성 말라리아가 창궐한 지방에서는 암 발생률이 낮다고 하였다¹⁴⁵⁾ 陽氣의 부족이 종양세포와 관련되었다는 한의학적인 근거로서는 腎陽이 부족하면 水氣가 上犯하여 담을 만드는데, 이는 內生之痰이라고 한다. 즉, 이러한 담은 주로 脾虛나 腎虛로 생기기 때문에 脾腎陽虛는 痰濕의 생성에 있어서 중요한 의미를 갖게 된다고 할 수 있다.¹⁴⁶⁾

이러한 腫瘍세포를 방사선이나 화학제 항암제 이외로 생체내에서 스스로 괴사시키려는 방법으로서 Immune T세포, T세포 또는 B세포의 marker를 가지고 있지 않은 NK세포, 탐식세포와 임파구에서 생산되는 lymphotoxin, 탐식세포에서 분비되는 tumor necrosis factor 등을 말할 수 있다.¹⁴⁷⁾ 이러한 면역세포의 힘으로 자연치유하는 방법에 고체온 요법은 종양표지기능으로서 열충격단백질을 합성하는 효과를 가지고 있다. 이는 종양세포에서 열충격 단백질의 발현은 특히 면역 인식을 증가시켜 암종의 免疫反應에 중요한 역할을 한다고 설명되고 있다.¹⁴⁸⁾

종양세포를 免疫反應으로 치료하는 기전에 있어서, 한의학에서는 疾病의 발생과 발전과정을 邪正相爭의 과정으로 인식하고 있다.¹⁴⁹⁾ 邪은 邪氣로서 外感六淫, 七情, 飲食, 勞倦, 痰飲, 瘀血 등 일체의 발병요인을 가리키는 것이다. 正은 正氣로서 인체가 邪氣의 침입에 저항하고 생활환경에 적응하여 정상적인 생리활동을 유지하게 하는 능력을 총칭하며 疾病에 대한 防禦, 抵抗 및 再生能力을 주관하는 것으로 볼 수 있다.¹⁵⁰⁾ 따라서 正氣를 이용하여 종양세포를 치료하는 것은 한의학의 자연스러운 의학적 사고라 할 수 있다.

高體溫療法을 이용하여 腫瘍세포를 치료하는 기전에는 크게 세 가지의 이유로 설명되고 있다. 첫째로는 腫瘍세포의 혈류량이 정상세포보다 느리고 적다는 점과, 둘째로 腫瘍세포가 산성도가 높다는 점을 이용하는 것이고, 세 번째로 41도 이상의 고체온 요법시 발생되는 열충격단백질의 면역 표지자 기능을 이용하여 腫瘍세포의 치료기전을 설명할 수 있다.

腫瘍세포의 혈류량과 고체온 요법과의 관계는 정상조직은 열(42~44°C)을 가하면 조직내의 혈류량이 증가하게 된다. 그러나 腫瘍세포는 열을 가했을 경우에 혈류량이 오히려 감소한다.¹⁵¹⁾

- 143) 東軒居師, 衛濟寶書, 中國醫學大系, 該圖書出版社 9권, 1987, p. 817.
 144) 楊寶仁, 癌證的中藥治療, 河北科學技術出版社, 1992, p. 1-24.
 145) Workshop Conference on Hyperthermia in Cancer Treatment, Cancer Res. 44, Suppl, 1984, p. 4908-4906
 146) 樓英, 醫學綱目, 臺南 . 北一出版社, 1973, p 45-46
 147) Carswell, E. A. et al, proc natl Acad. Sri. USA 72, 1975, p3666-3670
 148) Udon H, Srivastava PK, Heat shock protein 70-associated peptides elicit specific cancer immunity, J Exp Med 178, 1993, p1391-1396
 149) 楊醫亞 外, 中醫學問答, 北京, 人民衛生出版社, 1985, p45
 150) 鄭遇悅, 韓方病理學, 國光大學校 韓醫科大學 病理學教室, 1986, p106
 151) Kang, M. S., Song, C. W. and Levitt, S. H. Cancer Res. 40, 1980,

즉, 고체온이 되었을 경우 腫瘍세포의 혈류량이 감소하기 때문에 열이 주위조직으로 전파되지 못하여 腫瘍세포의 온도가 정상세포에 비하여 더 많이 올라가게 되어서 腫瘍세포가 괴사하게 된다.

腫瘍세포의 산성도가 정상세포에 비해서 높은 이유는 세포 반응이 왕성하여 젖산이 많이 생기기 때문이라고 한다.¹⁵²⁾ 腫瘍세포는 加溫이 되면 더욱 산성화된다.¹⁵³⁾ 이러한 산성상태에서는 열에 의한 腫瘍세포의 치사효과가 증대한다. 그 이유는 낮은 pH에 의하여 종양세포 혈관폐쇄가 일어날 수 있으며 또한 백혈구의 혈관벽 유착이 일어날 수 있기 때문이다.¹⁵⁴⁾

국소적, 또는 전신적인 41도이상의 고체온시 신체는 열충격 단백질을 합성한다. 한의학에서는 Shock을 厥症과 脫症의 범주로 넣을 수 있겠다.¹⁵⁵⁾ Cytokine은 면역체계와 관련된 세포들에 의하여 만들어지며 손상된 조직의 재생을 증진시키는데 영향을 주는 것으로 알려져있다. 실험적으로 cytokine을 투여할 경우 열충격단백질의 발현증가가 관찰되었다.¹⁵⁶⁾ 이러한 이유로 고체온을 이용한 요법중 발생하는 열충격 단백질은 인체 면역기능에 중요한 역할을 하고 있으며 특히 腫瘍세포를 NK세포등에 노출시키는 면역 표지자 기능을 하고 있다는 점에서 그 중요성이 있다.

결 론

열을 이용하여 신체를 국부적, 또는 전신적으로 高體溫을 유도하는 일종의 高體溫療法이 종양세포에 효과가 있음을 주지의 사실이다. 실제로 현재 일본의 루가병원등에서는 원적외선을 이용한 전신온열치료기로 많은 惡性腫瘍患者들을 치료하고 있으며, 중국 등에서는 온천욕과 연계하여 高體溫療法으로 환자들을 치료하고 있기도 하다. 한국에서는 일부 양방병원에서 화학적 항암치료, 방사선 치료등과 병행하여 온수를 직접 몸안으로 관류하여 有意의인 치료효과를 보고하고 있는 실정이다.

高體溫療法이 腫瘍세포 치료에 효과가 있음을 임상적인 치료와 많은 실험결과가 확인되고 있지만, 그 반대적인 시각이 상존하고 있음도 사실이다. 高體溫療法의 시행시 체내에서 합성되는 열충격단백질이 腫瘍세포의 아포토시스를 막아주어서 腫瘍세포의 생존을 용이하게 한다는 시각이 그것이다.

이는 샤프론 단백질의 기능과 그 효과가 아직 밝혀지지 않은 상태에서 열충격단백질의 세포보호기능을 우선적으로 고려한 결과로 사료된다. 즉, 많은 면역세포들과 열충격단백질과의 상호 관계로 열충격단백질은 腫瘍세포의 면역치료에 종양표지자 기능으로서 도움을 주기도 한다.

실제적으로 외국의 전신고체온요법 종양치료에는 치료와 병행하여 면역기능을 활성화시키는 여러 약물을 함께 투여, 주사하

고 있는데 이는 열충격단백질이 인체의 면역기능과 깊은 연관이 있음을 암시하는 면이라 할 수 있겠다.

물론 高體溫療法은 腫瘍세포가 정상세포보다 혈류량이 느리고 산성도가 높기 때문에 그 자체만으로도 치료효과의 기전을 설명할 수도 있다. 하지만 최근의 연구논문들을 살펴보면 腫瘍세포와 열충격단백질의 관계를 계속 심도있게 연구 추적중임을 알 수 있었다.

따라서 高體溫療法은 그 안전성과 효과면에서 비교적 오랜 기간동안 임상적으로 검증되었고 또한 실제로 시행되고 있지만, 그 기전에 대하여 완벽하게 밝혀지거나 입증되지는 못하였다고 볼 수 있다. 그러한 이유로 앞으로 계속적인 연구와 임상관찰이 요구되는 시점이라 할 수 있다.

감사의 글

이 논문은 2006년도 원광대학교 교비지원에 의해서 수행됨.

참고문헌

- 李挺. 主編醫學入門(내집1권). 서울, 대성문화사, 1981.
- 鄭遇悅. 韓方病理學. 원광대학교 한의과대학 병리학교실, 1986.
- 서울대학교 의과대학. 종양학. 서울, 서울대학교 출판부, 1988.
- 김동일 외. 東醫學辭典. 서울, 여강출판사, 1989.
- 趙鍾寬. 免疫에 관한 東洋醫學의 考察. 東洋醫學 12, 1986.
- 한국원자력연구소. 악성종양의 종양생물학적 연구. 대전, 동화사, 1994.
- 이현, 김승수. 종양괴사인자. 생화학 총설집, 1988.
- 菊池造吉 외. 최신면역학. 서울, 集成堂, 1989.
- 方藥中 외. 실용중의내과학. 상해과학기술출판사, 1984.
- 楊醫亞 외. 중의학문답. 북경, 인민위생출판사, 1985.
- 楊寶印. 암증적증약치료. 하북, 하북과학기술출판사, 1992.
- 김경식 외. 艾灸의 용량이 혈청 중 효소 활성에 미치는 영향. 서울, 東洋醫學 6, 1980.
- 魯勳政. 白花蛇舌草 메탄올 추출물의 항종양효과 및 항암기능에 관한 연구. 원광대학교, 1999.
- 이건목 외. 름의 대중화 및 유용성 방안에 대한 연구. 대한침구학회지, 제20권 제6호, 2003.
- 안창범 외. 름치료를 통한 관절염과 다발성 신경염에 관한 인체 면역학적 연구.
- 임종국. 艾灸의 생체반응에 관한 문헌적 고찰. 동양의학 2, 1976.
- 최철순. 動物의 腫瘍免疫療法. 한국수의공중보건학회지 제4권 1호, 1980
- 차창용, 이승훈. 대한소화기병학회잡지. 7권 2호, 1975
- 정희용. 한국식품영양과학회지. 42권, 1997
- 김동집. 대한내과학회잡지. 20권 6호, 1977
- Fujimoto, S., Shrestha, R.D., Kokubun, M., et al. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer.

p1130-1135

152) Gullino, P. M., Grantham, F. H. and Courtney, A. H. Cancer Res 27 1967, p1031-1040
 153) Song, C. W. Rhee, J. G. and Levitt, S. H. int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1982, p851-856.
 154) Duder, T. F. and Jain, R. K. Cancer Res. 44, 1984, p605-612
 155) 이경섭 외, 동의십계내과학, 서울, 서원당, 1995, p364-365
 156) Burdon RJ, Heat shock and the heat shock proteins. Biochem J 240, 1988, p313-324

- Ann Surg 212, 1990.
22. Jaattela, M. Escaping cell death : Survival proteins in cancer. Exp Cell Res 1999.
23. Sharp, F.R., Massa, S.M., Swanson, R.A. Heat shock protein protection. Trends Neurosci 1999.
24. Maehara, Y. et al. Overexpressions of the heat shock proteins HSP70 family and HSP53 protein and prognosis for patients with gastric cancer. Oncology 2000.
25. 배시현 외. 간문맥혈전 동반한 간암에서 간동맥색전화학요법 후 방사선조사 및 온열요법의 효과. 내과학회지 47권,
26. 김진영 외. 복강내 온열화학적 관류요법. 외과학회지 45권, 1993.
27. 김진영 외. 서울적십자병원. 복강내 온열화학적 관류요법. 외 과학회지 45, 1993.
28. 육정환 외. 서울중앙병원 일반외과. 대한암학회지 31(5), 1995.
29. 유건희 외. 복강내 온열관류 요법이 술후간기능에 미치는 영향. 대한마취과학회지 34, 1998.
30. 서인옥 외. 수술과 마취후 발생한 간독성의 분석. 대한마취과학회지 24, 1991.
31. 권병연 외. 간독성의 기전과 평가. 대한마취과학회지 20, 1987.
32. 최종호 외. 전신 산소공급과 소비의 관점에서 복강내 온열관류요법이 심폐혈액학에 미치는 영향. 가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실, 대한마취과학회지 36, 1999.
33. 홍현주 외. 비소세포암에서 Survivin, HSP, 및 Bcl-2 발현에 관한 면역조직화학적 분석. 서울대학교 의과대학 내과학교실 외, 결핵 및 호흡기 질환지 Vol. 52, No.5, 2002.