

최신의학상식

“암, 백신으로 치료한다.”



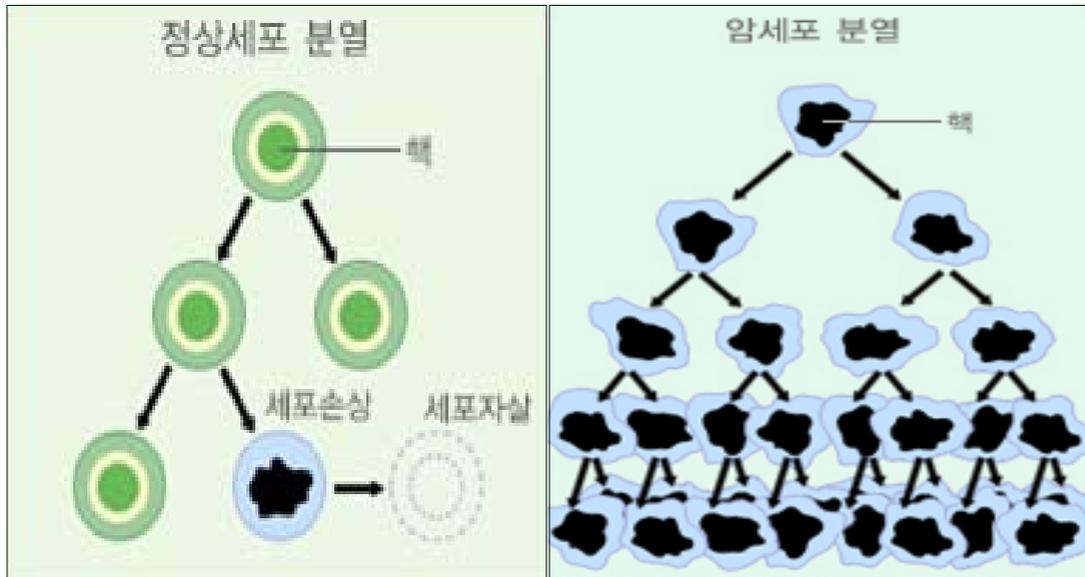
강순환 / 한양대학교병원 산업의학과

지난 4월 전립선암을 치료백신인 provenge가 FDA승인을 받으면서
 바야흐로 암치료법으로 수술과 화학요법 그리고 방사선치료에 이어
 백신치료가 제4의 암치료법으로 부상되고 있다. 이에 암 백신 개발
 현황과 치료에 대하여 알아보하고자 한다.

1. 암의 정의

인간의 몸을 구성하고 있는 가장 작은 단위를 세포(cell)라고 부르며
 정상적으로 세포는 세포내 조절기능에 의해 분열하며 성장하고 죽어
 없어지기도 하며 세포수의 균형을 유지한다. 어떤 원인으로 세포가
 손상을 받는 경우, 치료를 받아 회복하여 정상적인 세포로 역할을
 하게 되나 회복이 안 된 경우 스스로 죽게 되는데 여러가지 이유로
 인해 세포의 유전자에 변화가 일어나면 비정상적으로 세포가 변하여
 불안정하게 성숙하고, 과다하게 증식하게 되는데 이를 암(cancer)이
 라 정의할 수 있다. 또한 암에는 주위 조직 및 장기에 침입하고 이
 들을 파괴할 뿐 아니라 다른 장기로 퍼져 갈 수 있는 특징이 있으

며, 역제가 안 되는 세포의 증식으로 정상적인 세포와 장기의 구조와 기능을 파괴하기에 그 진단과 치료의 중요성이 더욱더 강조된다.



[정상세포와 암세포의 분화_국가암정보센터]

▶ 양성 종양과 악성 종양 (=암)

양성 종양은 비교적 서서히 성장하며 신체 여러 부위에 확산, 전이하지 않으며 제거하여 치유시킬 수 있는 종양을 말한다. 특이한 경우를 제외하고 대개의 양성 종양은 생명에 위협을 초래하지는 않는다. 일반적으로 종양은 조직이나 세포 이름에 '종'이라는 접미어를 붙여서 부른다. 예를 들면, 지방조직에서 유래한 것은 지방종, 섬유조직에서 유래한 것은 섬유종, 근육조직에서 유래한 것은 근육종이라고 한다. 대개 이런 이름을 가진 종양은 몇몇을 제외하고는 우리 몸에 큰 해를 입히지 않는 양성 종양인 경우가 많다.

이와 달리 악성 종양은 빠른 성장과 침윤성 성장 및 체내 각 부위에 확산, 전이(원래 장소에서 떨어진 곳까지 이동함)하여 생명에 위협을 초래하는 종양을 말한다. 즉, 양성 종양과 다른 악성 종양의 가장 큰 차이점은 바로 체내 각 부위로 확산되고 전이되어 생명을 위태롭게 한다는 것이다.

2. 암 치료의 원칙

암 치료의 주요 목적은 암으로 인한 구조적·기능적 손상을 회복시킴으로써 환자를 치유하는 것과 만일 치유가 불가능한 경우 더 이상의 암의 진행을 막고 증상을 완화시킴으로써 수명을 연장하고

삶의 질을 높이는 것이다.

▶ 적극적 암치료

암 덩어리를 없애거나 줄이고, 암세포를 죽이기 위한 치료이며, 암을 치료하는 방법은 크게 수술치료, 항암 화학요법, 방사선 치료 세 가지로 구분이 되며, 이외에 국소치료법, 호르몬요법, 광역학치료법, 레이저치료법 등이 있으며, 최근에는 면역요법, 유전자요법까지 포함시키기도 한다. 또한 색전술, 면역 치료, 동위 원소 치료 등이 있다.

▶ 완화의료

완화 의료는 환자의 삶의 질을 높이고 증상을 조절하는데 초점을 맞춘 치료를 말한다. 완화 의료는 적극적 암 치료처럼 질병에 초점을 두고 완치를 목표로 하지는 않으며, 그 예로 통증 치료, 피로 치료, 재활 치료, 호스피스 완화 의료 등이 있다.

암에 대한 치료 효과를 높이고 환자의 삶의 질을 향상시키기 위하여 암 치료와 완화 의료가 적절히 함께 이루어져야 한다.

▶ 암치료 선택에 있어 고려해야 할 점

모든 치료에는 환자에게 도움이 되는 “이득”과 건강에 안 좋은 영향을 주는 “손해”가 있다. 암에 대한 치료를 선택할 때는 환자에게 이득이 되는 점과 손해가 되는 점을 종합적으로 고려하게 된다. 암 치료 역시 부작용이 있음에도 치료를 통해 얻는 이득이 손해보다 더 크기 때문에 치료를 권하게 되며, 부작용이 생길까 봐 두려워서 암 치료를 포기해서는 안된다. 말기에 가까워지면서 치료로 얻는 이득이 손해보다 적게 되면, 완화 의료를 통해 환자에게 편안함을 주는 것도 중요한 치료이기 때문에 완화의료에 치중하는 것이 환자에게 더 도움이 된다.

3. 면역요법

1) 인체의 면역

인체의 면역계는 질병을 일으킬 수 있는 외부 물질로부터 인체를 보호한다.

림프구는 백혈구의 일종으로서 인체가 감염되었을 때에 그 숫자가 증가한다. 그 중 B세포는 체액성 면역 반응에 주로 작용하는 림프구로서 외부 항원을 감지하고 이에 반응하는 면역 항체를 만들어

내는 역할을 한다. T 세포는 골수에서 미성숙한 상태로 생성되어 흉선에서 분화되고 성숙하는 림프구로 주로 세포 매개형 면역 반응에 작용하게 되는데 크게 세포독성(cytotoxic) ·보조(CD4, helper) ·억제 (CD8, suppressor) T세포로 분류된다. 세포독성 T세포는 세포 용해 물질을 분비하여 외부 항원을 가진 세포를 직접 파괴하며, 보조T세포와 억제 T세포는 면역 반응 조절에 관여하게 된다.

자연 살해 세포(Natural Killer Cell, NK cell)는 골수에 의해 생성되어 흉선에서 성숙 과정을 거치는 비특정 광범위한 면역 세포로 바이러스나 암세포를 인식하여 신속하게 파괴시키는 능력을 가지고 있다. 이 세포 내에는 외부 단백질을 파괴시키는 100가지 이상의 생화학적 독소들이 포함되어 있으며, 이전 침입에 대한 기억과 무관하게 목표 세포를 파괴하는 능력을 가진다.

대식세포는 백혈구의 일종으로서 침입 미생물과 단백질을 감싸 삼킨 후 효소를 사용하여 중화 또는 파괴시킨다. 대식세포는 혈액 내 비정상적인 물질, 건강치 못한 조직, 노화된 세포 또는 암세포 등을 먹어 치우는 역할을 한다.

2) 면역 요법의 정의

가장 바람직한 항암 치료는 암세포를 선택적으로 죽이면서 정상 세포에는 되도록 손상을 주지 않는 치료법이다. 그러나 항암 약물 치료나 방사선 치료 모두 정상 조직에 대한 어느 정도의 손상을 피할 수는 없다. 이러한 부작용을 최대한 줄이면서 인체의 질병에 대한 방어 시스템 가운데 하나인 면역기전을 이용해서 암세포를 제거하고자 하는 치료가 면역 치료이다.

면역 요법은 크게 개인 스스로가 항체와 감작 림프구를 능동적으로 생산하는 능동 면역과 다른 사람이나 동물의 신체 내에서 이미 만들어진 면역 반응 성분을 받는 수동 면역으로 나눌 수 있다. 또한, 사용되는 제제가 대상 개체에 특이성을 지니는지 여부에 따라 특이와 비특이적 요법으로 나뉜다.

① 능동 면역

- 특이적 면역 요법: 종양 백신
- 비특이적 면역 요법: BCG, 사이토카인(Cytokine)

② 수동 면역

- 특이적 면역 요법: 단클론 항체, 항원 특이 세포 독성 T 림프구
- 비특이적 면역 요법: LAK (Lymphokine-activated killer) 요법, TIL (Tumor- Infiltrating

Lymphocytes)요법

3) 생물학적 반응 조절 물질(Biological Response Modifiers)

암에 대한 면역 요법에서 종양에 대한 환자의 생물학적 반응을 변화시켜 항암 효과를 유발할 수 있는 모든 제제나 그러한 접근 방식을 총괄하여 생물학적 반응 조절 물질이라고 한다. 현재 인터페론(interferon)과 인터루킨(interleukin), 에리스로포이에틴(erythropoietin), 필그라스티움(filgrastim, Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF), 사그라모스티움(sargramostim, Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, GM-CSF) 등과 같은 조혈 성장인자, 종양 괴사 인자 및 단클론 항체, 종양 백신, 유전자 치료, 비특이성 면역 물질 등이 개발 되어 있다.

① 사이토카인(Cytokine) 및 재조합 사이토카인(Cytokine)

사이토카인(Cytokine)은 백혈구와 여러 관련된 세포에서 생성되는 다양한 기능을 가진 단백질이며 이들은 조혈 작용뿐만 아니라 면역계의 조절에 많은 역할을 한다. 유전 공학의 발달로 인한 재조합 DNA기술은 순수 사이토카인(cytokine)의 생산을 가능하게 하였다. 주요 사이토카인(cytokine)으로는 인터페론(interferon, IFN), 인터루킨(interleukin, IL), 집락-자극인자(colony-stimulating factor, CSF) 등이 있다.

② 종양 백신

종양 백신은 능동 특이 면역 치료의 한 종류로서 암세포에 특이하게 작용하는 T 세포 반응을 유도하는 면역 체계를 자극한다. 백신의 종류는 종양 세포 백신, 수지상 세포 백신의 세포 백신과 펩타이드 백신의 비세포 백신이 있다.

- 종양 세포 백신

처음 시도된 암 백신에는 병원성 백신을 본 따 방사선을 조사한 종양 세포를 이용하였다. 그러나 실제 임상 시험에서는 면역 반응이 약하고 암세포 이외의 정상 세포에서도 면역 반응을 일으켜 결과는 실망스러웠다.

- 펩타이드에 기초한 백신

암 백신을 개발하기 위한 다른 전략으로 면역 반응을 유도해내는 종양-연관 항원을 이용하는 방법이 있다. 이 방법은 종양 세포 대신에 T세포에 의해 인식될 수 있는 종양 세포가 갖고 있는 특정

분자를 이용한다. 이러한 분자를 얻기 위해서는 먼저 이런 특성을 지닌 분자를 찾고 특성을 알아야 한다. 종양-연관 항원 분자의 발현 양상은 종양 세포와 정상 세포 간에 양적, 질적 차이에 있다. 이러한 항원의 대부분은 자가 면역 반응을 일으키지 않으면서도 면역 반응을 유도한다. 이러한 장점을 갖고 있는 종양-특이 펩타이드 백신이 개발 되고 있다.

- 수지상 세포(dendritic cell) 백신

수지상 세포(dendritic cell)는 항원-전달 과정 및 T세포 의존성 면역 반응을 유도하는 과정에서 중심적인 역할을 한다. 이러한 수지상 세포로 구성된 백신을 만들 수 있다. 수지상 세포(dendritic cell)는 골수에서 만들어지며, 말초 조직에 미성숙 상태로 있다. 염증 신호를 받으면 수지상 세포(dendritic cell)는 분화되거나 성숙해져 항원이 발현될 곳, 즉 림프절로 이동하며 그러면 T-세포 반응이 시작된다. 생체 실험에 의하면 종양은 수지상 세포(dendritic cell)의 분화와 이동을 억제하는 여러 인자를 분비하며, 또한 실제로 종양이 암 환자에서 면역계를 억제하는 것으로 관찰되었다. 백신으로 사용하기 위해서 수지상 세포(dendritic cell)를 각 환자로부터 분리한 뒤 배양을 하는데, 배양하는 사이에 특정 항원, DNA 또는 RNA를 수지상 세포(dendritic cell)의 세포 내 이입(endocytosis)성질을 이용해 수지상 세포(dendritic cell) 내로 집어넣는다. 또는 전기 천공(electroporation)을 이용해 핵산 전달 감염시켜 항원 등을 이입시키기도 한다. 이어서 항원이 들어 있는 가지 세포를 환자에게 넣어준다. 이러한 과정을 거쳐야 하기 때문에 수지상 세포(dendritic cell) 백신을 제작하는 데는 손이 많이 가고 가격도 비싸다.

4. 상용되고 있는 암 백신 치료제

1) 자궁경부암 예방 백신(Gardasil, Cervarix)

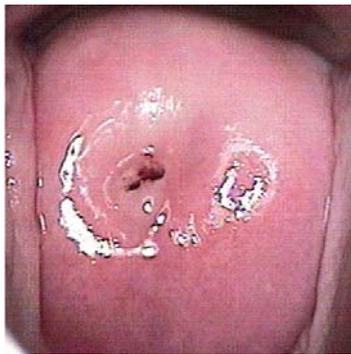
대부분의 백신이 약독화 바이러스 형태(독성약화 바이러스, attenuated form)인 반면, 인간유두종 바이러스(Human Papilloma Virus; HPV)는 L1 단백질에 기초한 실제 바이러스와 거의 흡사한 바이러스양입자(virus-like particle, VLP)를 이용하여 면역을 갖게 된다. HPV는 자궁경부 상피내종양을 일으키게 되고 단계적인 전암성 병변을 거쳐 침윤성 암으로 발전하게 되는데 HPV 백신은 이 전암성 병변에 예방효과가 뛰어나다. 현재 HPV백신은 100여종이 넘는 HPV의 종류 중 자궁경부암에서 가장 많이 발견되는 고위험군인 HPV 16과 18형을 예방하도록 만들어져 있다. 따라서, HPV 16, 18 형과 관련된 자궁경부암을 예방할 수 있으므로 전체 자궁경부암의 약 80%를 예방할 수 있을 것으로 기대된다.

① Gardasil은 HPV6, 11, 16, 18의 네 유형을 포함하고 있으며 9세에서 26세의 여성을 대상으로

0-2-6개월 간 3차에 걸쳐 근육주사 한다. 가다실은 자궁경부암 뿐 만아니라, 질암, 외음부암, 생식기 사마귀, 자궁경부 이형성증까지 예방효과가 있는 것으로 2009년 12월에 한국식품안전청으로부터 승인을 받았다.

② Cervarix는 항체 형성을 폭발적으로 증강시키는 'AS04'라는 면역보조제가 첨가되어 HPV16형과 18형에 대한 항체가가 초기부터 높게 지속적으로 유지되어 우수한 예방효과를 갖고 있는 것으로 보고되고 있다. 'AS04'는 대부분의 백신에서 항원항체 반응이 잘되도록 증강시키는 알루미늄염 [Al(OH)3]에 면역증강물질인 MPL을 첨가한 것이다. 또한 HPV 31형과 45형에 대한 면역능력도 확인되어 백신으로 자궁경부암의 80%를 예방할 수 있는 것으로 나타났다. 10세부터 25세의 여성을 대상으로 0-1-6개월간에 걸쳐 근육주사 한다.

HPV 백신 접종 후 보고된 부작용은 접종부위의 통증, 부종 발적 등 국소적 증상이었으며 추가접종에 대한 필요성은 아직 확립되지 않았다. HPV 백신은 2006년 FDA로부터 승인 후 우리나라에서도 널리 사용되고 있다. 그러나 무엇보다 중요한 것은 예방접종 후에도 자궁경부암에 대한 선별검사가 정기적으로 실시되어야한다는 것이다.



< 정상 자궁경부 >



< 자궁경부암 >

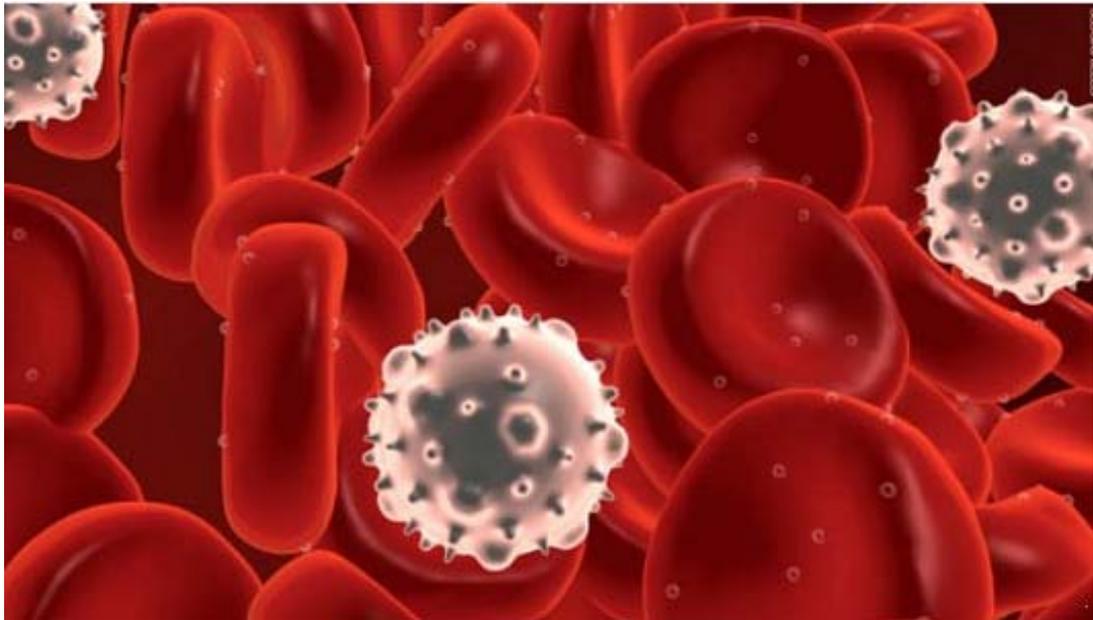


2) 전립선암 예방 백신(Provenge)

임상시험에서 전립선암에 효과적인 것으로 입증되어 4월에 FDA로부터 시판이 승인된 프로벤지는 환자 맞춤형 백신이다. 백혈구분리반출술(leukapheresis)을 통해 환자로부터 백혈구(수지상세포; dendritic cell)를 채취한 다음 대부분의 전립선암에서 발견되는 단백질(PAP; prostatic acid phosphatase)과 면역체계를 활성화시키는 물질을 함께 섞어 환자의 혈관에 다시 주입하면 정상세포를 건드리지 않고 암세포만 골라 공격하는 것이다. 임상시험에서 말기 전립선암 치료에 이용되고

있는 유일한 항암제 ‘탁소티어’보다 생명연장이 4개월에서 26개월 생존기간을 연장시켜줄 뿐 아니라 부작용도 오한, 피로, 두통 등 기존의 항암제보다 비교적 가벼운 것으로 나타났다.

그러나 만드는 과정이 복잡하고 2주 간격으로 3회에 걸쳐 투여해야 하기 때문에 시간이 오래 걸리고 비용이 너무 많이 든다는 단점이 지적되고 있다.



‘프로벤지(Provenge)’의 면역세포(흰색)가 종양을 공격하고 있는 모습

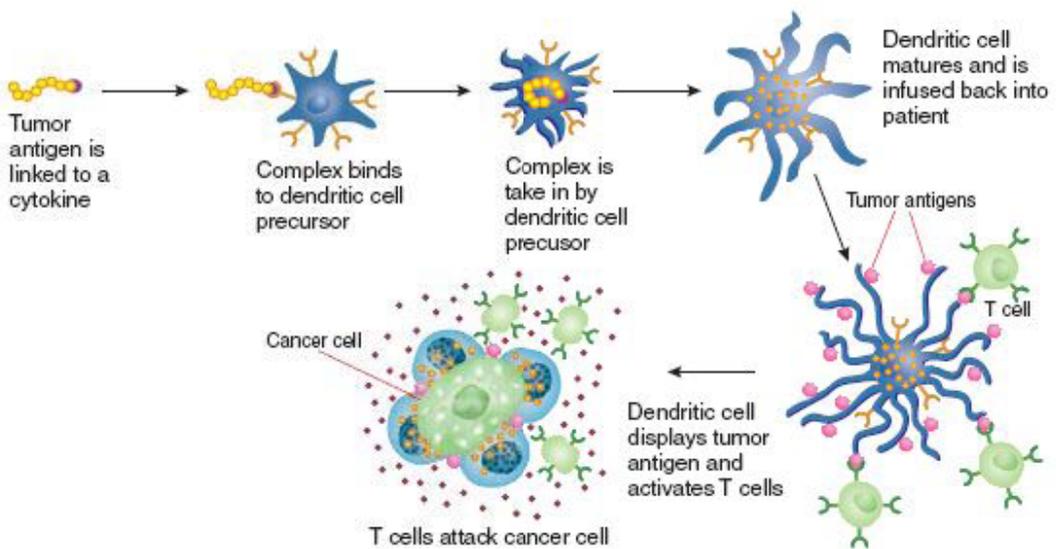


Figure 2 Dendritic cells that attack cancer. (Source: National Cancer Institute)

3) 기타 임상시험 성공 후 FDA승인을 받아 시판되고 있는 암 백신

Company (location)	Product	Description	Indication	Status
Antigenics	Oncophage	Heat shock protein vaccine purified from autologous tumor cells	Renal cell carcinoma	Approved in Russia Granted fast track status by US FDA
Biovest International	BiovaxID	Tumor-specific idiotype conjugated to keyhole limpet hemocyanin, plus GM-CSF	Various B-cell-related cancers	Compassionate use in France, Germany, Italy, Greece, Spain and the UK. Granted fast track status by US FDA
Corixa (acquired by GSK in 2005)	Melacrine	Lysate from two melanoma cell lines, Detox adjuvant (proprietary) with monophosphoryl lipid A and mycobacterial cell wall skeleton	Melanoma	Approved in Canada
CreaGene (Seoul)	CreaVaxRCC	Autologous monocytes treated with GM-CSF and IL-4 to create immature dendritic cells activated with tumor extracts plus cytokines	Metastatic renal cell carcinoma	Approved in Korea
Genoa Biotechnologia (Brazil)	Hybridcell	Autologous monocytes treated with cytokines and converted to dendritic cells that are fused with patient-derived tumor cells	Various cancers	Approved in Brazil
Vaccinogen (Frederick, MD, USA)	Oncovax	Metabolically active, irradiated, autologous tumor cells with BCG	Colon cancer	Approved in Europe, available in Switzerland Granted Fast Track status by FDA
Mologen (Berlin)	dSlim/Midge	Allogeneic tumor cells modified <i>ex vivo</i> to express interleukin 7 (IL-7), GM-CSF and double stem-loop immunomodulating oligodeoxyribonucleotides.	Kidney cancer	Compassionate use in India
Center of Molecular Immunology (Cuba)	CimaVax EGF	EGF conjugated to rP64k	Lung cancer	Cuba, Peru

<출처 : 김태억, 2009>

면역세포의 질병원에 대한 공격이라는 개념은 1800년대부터 시작되어서 BCG 예방접종은 물론이고 방광암에 대해 작용하는 인터루킨, 그리고 임상시험에서 다른 치료제와 함께 면역에 관한 성분이 함께 처방되는 방식으로 발전해 왔다. 최근의 암 유전자와 관련된 Antigen이 수백개 발견되면서 암 백신에 대한 관심 역시 급격하게 증가했다. 그러나 이들 Antigen을 이용한 대부분의 신약들은 실패로 끝났으며 그 주요한 원인은 이러한 면역 Antigen이 암세포에 대해서만 약간의 과발현을 하는 정상적인 인간 단백질이기에 약한 정도의 면역반응을 이끌어내는 수준이었기 때문이다.

현재는 종양관련 Antigen을 목표로 하는 자연 또는 합성 펩티드 및 재조합 단백질백신, 수지상세포 기반 백신, 플라스미드 DNA 및 바이러스 벡터 기반 백신개발 역시 활발하다. 암 백신은 특이성이 높고 독성은 낮으며 활성은 지속되는 장점을 가지고 있으나 앞서의 암 백신 현황에 대해 분석한 결과에서 볼 수 있듯이 기존치료제에 비해 생존이득을 보이기 쉽지가 않아 개발과 상용에 어려움이 따르고 있다.

< References >

- * 국가 암정보센터 홈페이지([www. cancer. go. kr](http://www.cancer.go.kr))
- * 손은화, 손은수(2005). 암백신의 개발 전략. 한국과학기술정보연구원
- * 김태억(2009). 암백신, 항체단편, 백신제제 분야의 최신기술 트렌드 및 산업동향