

췌장암 환자의 IL-6 수치와 암 진행의 상관 관계에 대한 3례 증례보고

주한음¹, 조영민¹, 김준열¹, 박정향¹, 김수진¹, 윤해창², 조정효¹
¹대전대학교 대전한방병원 동서암센터, ²경북대학교 일반대학원 보건학과

A Correlation of Interleukin-6 of Pancreatic Cancer Patients and Cancer Progression: Case Series

Han-eum Joo¹, Young-min Cho¹, Jun-yeol Kim¹, Jung-hyang Park¹, Soo-jin Kim¹, Hae-chang Yoon², Jung-hyo Cho¹
¹East-West Cancer Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University
²Dept. of Public Health, Graduate School, Kyungpook National University

ABSTRACT

Objectives: To report a correlation of IL-6 of pancreatic cancer and cancer progression in three pancreatic cancer patients.

Method: Three pancreatic cancer patients were monitored for changes in IL-6 levels, tumor markers (CEA, CA19-9), and clinical outcomes over their treatment period.

Results: Patient 1's IL-6 levels rose with liver metastasis and tumor progression, coinciding with increases in tumor markers. Patient 2's IL-6 levels remained elevated during chemotherapy, correlating with tumor growth. Patient 3's IL-6 levels spiked prior to cancer progression.

Conclusion: Elevated IL-6 levels were observed in advancing pancreatic cancer patients, suggesting IL-6 as a potential biomarker for monitoring cancer progression in pancreatic cancer. Regular IL-6 monitoring could improve prognostic evaluations and treatment strategies.

Key words: pancreatic cancer, interleukin-6, tumor markers, cancer progression, prognostic biomarker

1. 서론

과학기술이 발전함에 따라 암에 대한 여러 치료 기술들이 나오고 있지만, 여전히 한국에서 가장 많

은 암종 10개 중 5년 생존율이 90% 이상인 암은 갑상선, 유방, 전립선암뿐이다. 주요 암종 중 가장 생존율이 낮은 암종은 췌장암으로 15.2%를 기록하였는데, 이마저도 2011년-2015년 10.9%에서 4.3%p 증가한 수치이다. 하지만 췌장암이 진행되어 원격 전이가 발생하면 5년 생존율은 2.4%로 아주 낮아지게 된다¹.

암 치료에 있어서 전 세계적으로 통합치료의 중요성이 점점 대두되고 있어 한국에서도 그에 맞춰 통합치료를 위해 암 전문 한방병원들이 많이 세워지고 있다. 전국의 한방병원 수는 2024년 1분기 기

· 투고일: 2024.05.28, 심사일: 2024.07.01, 게재확정일: 2024.07.01
· Corresponding author: Jung-hyo Cho East-West Cancer Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University 75, Daedeok-daero 176-beongil, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea
TEL: 82-42-470-9132 FAX: 82-42-470-9007
E-mail: choajoa@dju.kr

준으로 563개로 2020년 1분기 410개와 비교하였을 때, 5년 사이에 많은 수의 한방병원이 생겼음을 알 수 있다². 모든 한방병원이 암 전문 기관은 아니지만 암 환자를 관리하고자 하는 기관들이 많아지고 있음을 예상해볼 수 있다.

암 환자를 보는 기관이 증가하고 있는 상황에서 암 환자를 지속적으로 관리하고 추적관찰하기 위한 지표가 필수적이다. 현재, 종양 크기의 증가, 전이 및 재발 등 암의 진행과 관련하여 임상에서 확인할 수 있는 지표는 영상검사 혹은 종양표지자의 변화 등만으로 주로 양방병원에서 평가하고 있다. 하지만, 영상검사는 자주 시행할 수 없으며 종양표지자는 변화하지 않는 환자들도 상당히 존재하여 암의 진행과 밀접하며, 자주 시행하여도 부담이 되지 않는 biomarker가 필요한 상황이다.

많이 알려지지 않은 biomarker 중 interleukin-6 (IL-6)는 암의 진행과 밀접한 관련이 있다는 연구들이 보고되고 있다. IL-6는 배아 발달, 상처 회복, 노화, 염증, COVID-19 등 다양한 생리, 병리적인 과정 조절에 관여하는 당단백질로³, 종양세포에서 성장억제인자에 관여하고 세포사멸을 막으며 무한한 증식을 유발하고 염증을 발생시키며 전이 등에 관여한다고 알려져 있다⁴. 임상적으로도 간담도암, 유방암, 위암 등의 암종에서 IL-6의 혈청 수치와 예후와의 연관성에 대한 연구들이 보고되고 있다⁵⁻⁷. 하지만 모든 연구가 IL-6를 단회성으로 검사하여 분석한 연구이며 선행 연구 수준이기 때문에 아직 임상 현장에서 암 환자들에게 IL-6는 적극적으로 검사되고 있지 않다. 이에, 본 연구에서는 췌장암 환자들의 혈중 IL-6 수치의 변화를 관찰하였고 그 변화가 암의 진행과 상관관계를 보여 이를 보고하는 바이다.

II. 증례

본 증례의 연구를 위해 환자 동의서 및 대전대학교 대전한방병원 기관생명윤리위원회(Institutional

Review Board, IRB)의 심의면제(DJDSKH-24-E-06)를 획득하였다.

〈Case 1〉

1. 환 자 : F/66, pancreatic cancer
2. 입원 및 외래 치료 기간 : 2020년 09월 04일-2023년 03월 15일
3. 과거력 및 가족력
 - 1) 과거력 : 고혈압(2015년경, 약 복용중)
 - 2) 가족력 : 부 - Lung cancer
4. 병 력

상기환자는 2020년 08월경 pancreatic cancer 진단 받은 이후에 수술이 불가하여 항암화학요법을 진행하였다. 2020년 09월부터 2021년 05월경까지 충남대학교 병원에서 5-FU+folinic acid+irinotecan+oxaliplatin(FOLFIRINOX)으로 16차례 진행하였다. 16차례 이후에도 Abdomen Computed Tomography(CT)상 종양의 크기 변화가 없어 2021년 06월부터 2021년 07월까지 25차례 방사선 치료를 받았고 이후에도 크기가 변하지 않아 재차 항암화학요법을 진행과 함께 유전자검사를 시행하기로 하였다. 하지만 유전자 검사가 원활히 진행되지 않았고 3개월 동안 화학항암요법을 받지 못하여 2021년 10월경 Abdomen CT상 종양의 크기가 커졌다는 소견을 받았다. 2021년 10월부터 2022년 12월경까지 총 14차례의 gemcitabine+abraxane 병용 요법을 하였는데, 그중 9차 이후 검사한 Liver MRI상 liver metastasis 소견 들었고 10차 이후 검사한 Abdomen CT상 progression of liver metastasis lesion 소견이었다. 14차 후 검사한 Abdomen CT상에서 pancreatic cancer의 크기 증가와 gastric antrum 부위의 metastatic lesion으로 항암제를 변경하기로 하였다. 이후 2023년 01월경 Onivyde+fluorouracil+leucovorin 병용요법으로 1차 진행하였으나 이후 general condition 저하로 더 진행하지 못하였으며 2023년 04월경 expire 하였다(Fig. 1).

5. 종양표지자 및 IL-6의 변화

2021년 02월경부터 2023년 01월경까지 carcinoembryonic antigen(CEA) 및 carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) 검사를 총 17차례 시행하였으며, 2022년 08월경부터 2023년 01월경까지 IL-6 검사를 총 8차례 시행하였다. 2021년 02월부터 2021년 10월까지 CEA, CA19-9는 각각 2.96 ng/ml, 275.2 U/ml부터 14.88, 2061까지 상승하였으며 항암제를 바꾼 후 2022년 01월 각각 7.5 ng/ml, 871.3 U/ml까지

떨어졌으나 이후 재차 지속적으로 상승하였다. 간전이 확인된 08월경 IL-6 검사상 14.8 pg/ml로 정상범위(0-7 pg/ml)보다 높았으며 2022년 10월 수치가 일시적으로 떨어진 후 CEA, CA19-9와 함께 상승하였다. C-reactive protein(CRP), white blood cell count (WBC), neutrophil 등 염증과 관련된 수치는 다음 표와 같았다(Fig. 2, Table 1).

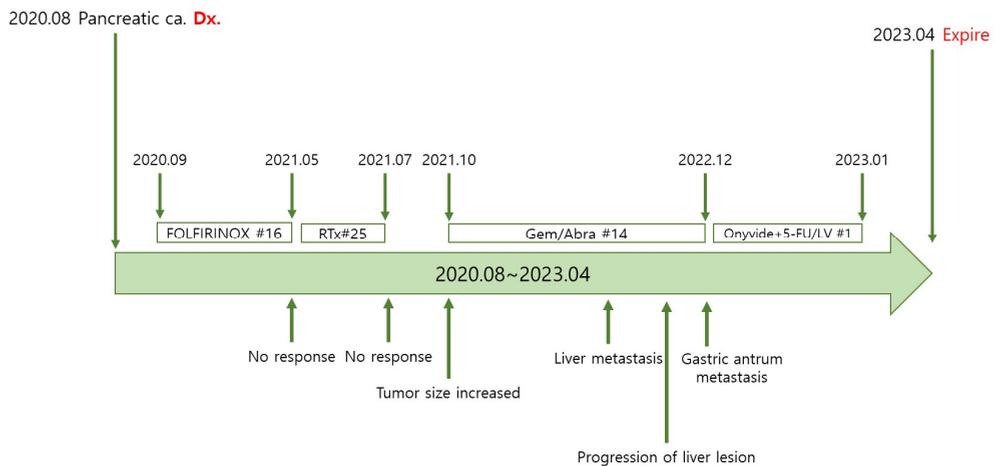


Fig. 1. Progress of case 1 patient.

Ca. : cancer, FOLFIRINOX : fluorouracil+folinic acid+irinotecan+oxaliplatin, RTx : radiotherapy, Gem/Abra : gemcitabine+abraxane, 5-FU/LV : fluorouracil+leucovorin

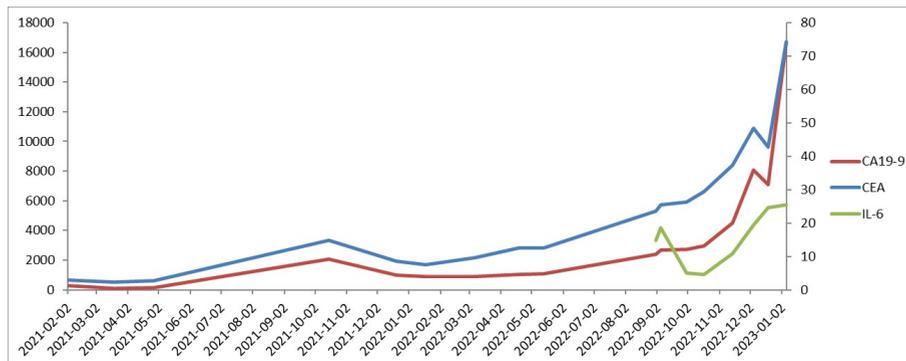


Fig. 2. Graph of tumor markers and Interleukin-6 of case 1 patient.

Primary axis is referred to carbohydrate antigen 19-9, second axis is referred to carcinoembryonic antigen and interleukin-6. CEA : carcinoembryonic antigen, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, IL-6 : interleukin-6

Table 1. Laboratory Test Result of Case 1

	2021.02.02	2021.03.19	2021.04.27	2021.10.15	2021.12.20	2022.01.18
CEA*	2.96	2.33	2.67	14.88	8.58	7.5
CA19-9†	275.2	102.7	159.3	2061	990.1	871.3
IL-6‡	-	-	-	-	-	-
CRP§	0.04	0.12	0.09	0.04	0.1	0.09
WBC¶	4.2	9.3	2.6	4.4	1.8	2.5
Neutrophil	74.5	54.2	59.8	86.6	59.7	72.9
	2022.03.07	2022.04.19	2022.05.13	2022.08.31	2022.09.05	2022.09.30
CEA*	9.68	12.55	12.43	23.48	25.47	26.25
CA19-9†	912.3	1029	1079	2381	2663	2729
IL-6‡	-	-	-	14.8	18.5	5.1
CRP§	0.07	0.07	0.12	0.1	0.12	0.26
WBC¶	2.6	2.3	2.8	2.6	1.6	1.7
Neutrophil	57.5	69.2	77.2	80.1	58.9	78.7
	2022.10.17	2022.11.14	2022.12.05	2022.12.19	2023.01.06	
CEA*	29.41	37.4	48.44	42.76	74.3	
CA19-9†	2959	4484	8052	7095	16711	
IL-6‡	4.7	10.9	19.3	24.6	25.4	
CRP§	0.23	0.22	2.21	1.52	0.97	
WBC¶	1.1	2.2	1.6	2.7	3.3	
Neutrophil	65	72.9	63.3	68.4	86.3	

*CEA : carcinoembryonic antigen (0-5 ng/ml)
 †CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9 (0-27 U/ml)
 ‡IL-6: interleukin-6 (0-7 pg/ml)
 §CRP : c-reactive protein (0-0.5 mg/dl)
 ¶WBC : white blood cell count (4.5-11 103/μl)
 ||Neutrophil (40-80%)

<Case 2>

1. 환 자 : F/56, pancreatic cancer with liver metastasis
2. 입원 및 외래 치료 기간 : 2020년 07월 08일-2023년 05월 15일
3. 과거력 및 가족력
 - 1) 과거력 : 유방암(2018년경)
 - 2) 가족력 : 없음
4. 병 력
 상기환자는 2022년 04월경 pancreatic cancer with liver metastasis 진단받은 이후에 수술이 불가하여 항암화학요법을 진행하였다. 2022년 05월부터

충남대학교 병원에서 FOLFIRINOX로 3차례 진행하였지만 뚜렷하게 반응이 없어 2022년 07월부터 12월까지 gemcitabine+abraxane 병용요법으로 6차례 시행하였지만 간 전이된 부위의 종양 크기가 2.4 cm에서 3.6 cm으로 증가하였고 2023년 03월 유전자 검사를 시행하였으나 표적 치료 불가하다는 소견 듣고 항암이 중단되었다. 이후 07월에 expire 하였다(Fig. 3).

5. 종양표지자 및 IL-6 의 변화
 2022년 07월경부터 2023년 05월경까지 CEA 및 CA19-9 검사를 총 12차례 시행하였으며 2022년 07월경부터 2023년 4월경까지 IL-6 검사를 총 6

차례 시행하여 시행하였다. CEA, CA19-9는 2022년 07월부터 2022년 09월까지 각각 22.09 ng/ml, 226.2 U/ml에서 4.24 ng/ml, 26.85 U/ml로 떨어졌으나 이후 지속적으로 상승하였다. 2022년 07월 11일 2.8 pg/ml로 낮았던 수치가 2022년 07월

29일 IL-6 수치가 7.3 pg/ml으로 정상범위보다 높게 상승하였으며 이후 계속 높게 유지되었다. CRP, WBC, neutrophil 등 염증과 관련된 수치는 다음 표와 같았다(Fig. 4, Table 2).

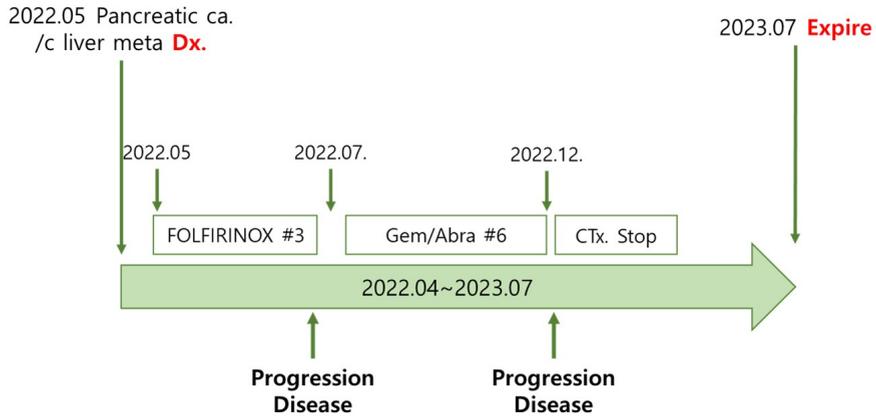


Fig. 3. Progress of case 2 patient.

Ca. : cancer, /c : with, meta, metastasis, FOLFIRINOX : fluorouracil+folinic acid+irinotecan+oxaliplatin, Gem/Abra : gemcitabine+abraxane, CTx. : Chemotherapy

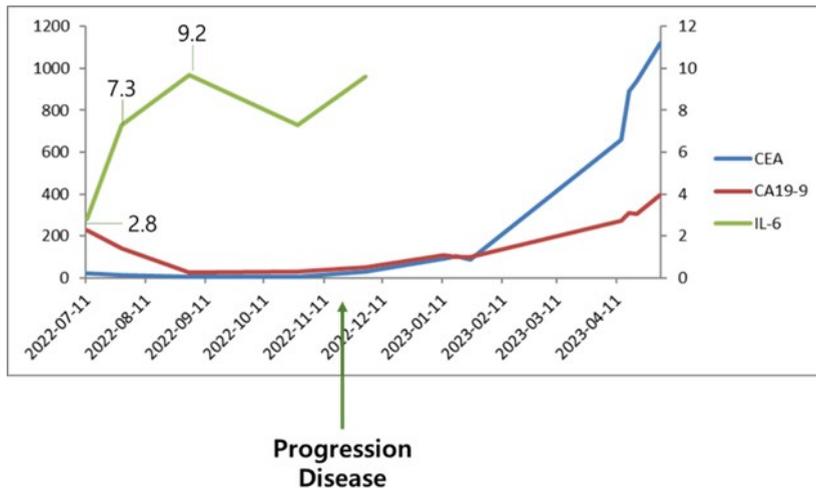


Fig. 4. Graph of tumor markers and Interleukin-6 of case 2 patient.

Primary axis is referred to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9, second axis is referred to interleukin-6. CEA : carcinoembryonic antigen, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, IL-6 : interleukin-6.

Table 2. Laboratory Test Result of Case 2

	2022.07.11	2022.07.29	2022.09.02	2022.10.28	2022.12.02	2023.01.11
CEA*	22.09	11.94	4.24	6.78	28.09	89.37
CA19-9†	226.2	139.3	26.85	28.91	49.32	108.8
IL-6‡	2.8	7.3	9.7	7.3	9.6	-
CRP§	-	-	-	-	-	0.52
WBC¶	-	-	-	-	-	-
Neutrophil	-	-	-	-	-	-
	2023.01.18	2023.01.25	2023.04.13	2023.04.17	2023.04.21	2023.05.03
CEA*	103.7	87.61	659.6	888.9	937.7	1121
CA19-9†	100.6	100.3	271.8	308.9	306.4	397.6
IL-6‡	-	-	-	-	-	9.1
CRP§	-	-	4.55	4.09	9.47	15.58
WBC¶	4.9	-	9.4	-	11.2	13.5
Neutrophil	70.5	-	77.7	-	77.7	76.2

*CEA : carcinoembryonic antigen (0-5 ng/ml)

†CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9 (0-27 U/ml)

‡IL-6 : interleukin-6 (0-7 pg/ml)

§CRP : c-reactive protein (0-0.5 mg/dl)

¶WBC : white blood cell count (4.5-11 103/μl)

|| Neutrophil (40-80%)

<Case 3>

- 환자 : M/82, pancreatic cancer with liver metastasis, prostate cancer
- 입원 및 외래 치료 기간 : 2021년 08월 28일 - 2022년 10월 19일
- 과거력 및 가족력
 - 과거력 : 없음
 - 가족력 : 형-림프종
- 병력

상기환자는 2021년 05월경 pancreatic cancer 진단 받은 이후 2021년 06월경 partial pancreatectomy, left splenectomy 하였으나 2021년 08월경 간 전이되어 화학항암요법 시행하기로 하였다. 2021년 08월부터 2021년 10월까지 gemcitabine으로 3차례 진행하였으나 간으로 전이된 암의 크기가 증가하여 항암제를 교체하자는 소견 들었고 환자 본인 거부하여 본원에서 한방단독치료 시행하였다. 2021년 11월부터 2022년 09월까지 한방

단독치료 시행하였으나 이후 general condition 저하로 모든 치료 중단되었고 2022년 11월 expire 하였다(Fig. 5).

5. 종양표지자 및 IL-6의 변화

2021년 10월경부터 2022년 10월경까지 CEA 검사 44회, CA19-9 검사 46차례 시행하였으며 2022년 02월경부터 2022년 10월경까지 IL-6 검사를 총 15차례 시행하여 시행하였다. CEA와 CA19-9는 2021년 10월경부터 지속적으로 상승하여 2022년 04월 각각 29.08 ng/ml, 606.3 U/ml까지 상승하였으나 CA19-9는 2022년 07월 79.45까지 떨어졌다. IL-6는 2022년 02월부터 2022년 05월까지 안정적인 양상으로 보이다 2022년 06월 13 pg/ml로 상승하여 지속적으로 정상범위보다 높은 수치를 보이다 2022년 08월 84 pg/ml로 급상승하게 되었으며 이후 CEA, CA19-9도 급격한 폭으로 상승하였다. CRP, WBC, neutrophil 등 염증과 관련된 수치는 다음 표와 같았다(Fig. 6, Table 3).

췌장암 환자의 IL-6 수치와 암 진행의 상관 관계에 대한 3례 증례보고

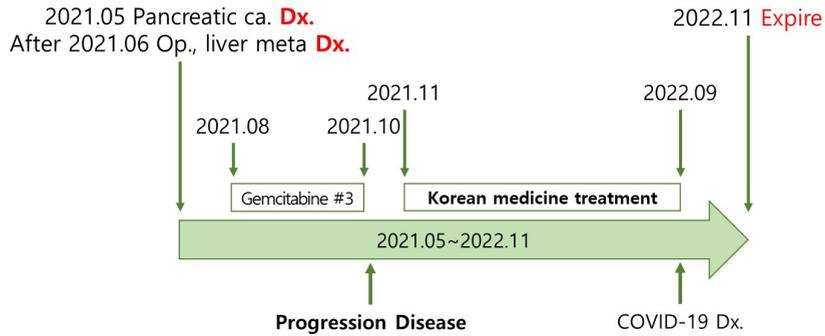


Fig. 5. Progress of case 3 patient.

Ca. : cancer, Dx. : diagnosis, Op. : operation, meta : metastasis

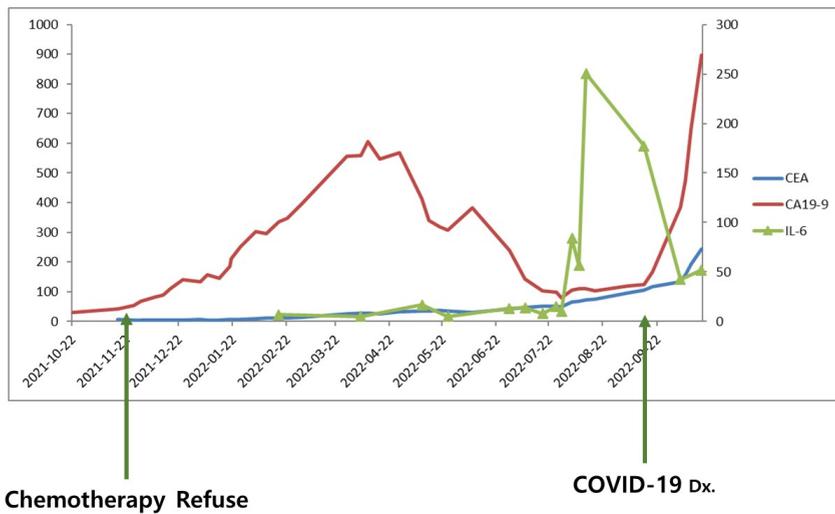


Fig. 6. Graph of tumor markers and Interleukin-6 of case 3 patient.

Primary axis is referred to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9, second axis is referred to interleukin-6. CEA : carcinoembryonic antigen, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, IL-6 : interleukin-6

Table 3. Laboratory Test Result of Case 3.

	2021.10.22	2021.11.17	2021.11.26	2021.11.30	2021.12.04	2021.12.08
CEA*	-	6.58	5.13	5.26	5.22	5.32
CA19-9†	31.34	42.56	53.41	67.58	75.22	81.18
IL-6‡	-	-	-	-	-	-
CRP§	3.71	0.17	-	0.24	0.44	0.67
WBC¶	9	6.5	7.5	5.7	10.6	6.3
Neutrophil	64.2	62.3	73.3	51.1	78.8	53.9
	2021.12.13	2021.12.17	2021.12.24	2022.01.03	2022.01.07	2022.01.14
CEA*	4.96	5.3	5.68	5.96	5.38	5.17

CA19-9*	89.5	109.6	141.7	134	156.3	145.6
IL-6*	-	-	-	-	-	-
CRP [§]	0.68	0.3	0.88	6.98	2.81	3.47
WBC [¶]	5.3	6.8	6.6	10.8	5.9	7.4
Neutrophil	54.1	65.0	65.4	75.3	63.2	65.5
	2022.01.20	2022.01.21	2022.01.26	2022.02.04	2022.02.10	2022.02.17
CEA*	6.12		7.32	10.26	10.59	12.46
CA19-9*	184.7	210.5	251.2	302.9	295.3	336
IL-6*	-	-	-	-	-	6.7
CRP [§]	1.78	-	-	8.07	1.01	6.03
WBC [¶]	5.1	-	-	11.3	10.8	7.6
Neutrophil	55.4	-	-	75	75	58.4
	2022.02.22	2022.03.02	2022.03.28	2022.04.05	2022.04.09	2022.04.16
CEA*	12.42	13.34	25.99	26.96	29.08	25.72
CA19-9*	347.1	395.5	555.8	559.3	606.3	547.9
IL-6*	-	-	-	5.2	-	-
CRP [§]	2.78	0.9	1.69	1.15	1.27	1.65
WBC [¶]	5.8	8.1	7.8	6.9	-	-
Neutrophil	52.4	69.8	72	70.9	-	-
	2022.04.27	2022.05.10	2022.05.14	2022.05.20	2022.05.25	2022.06.08
CEA*	33.35	35.15	35.56	38.13	36.06	30.6
CA19-9*	567.2	413.6	340.8	319.9	306.9	382.9
IL-6*	-	16.6	-	-	5.1	-
CRP [§]	6.77	4.55	5.49	5.65	2.06	2.2
WBC [¶]	10.6	9.3	8.9	7.8	6.7	6.5
Neutrophil	79.7	73.6	73.2	68.1	57	49.4
	2022.06.29	2022.07.08	2022.07.18	2022.07.26	2022.07.29	2022.08.04
CEA*	42.18	45.83	51.78	52.05	49.15	66.53
CA19-9*	240.2	143.2	103.6	99.56	79.45	105.5
IL-6*	13	14	8	15.4	10	84
CRP [§]	5.44	2.64	3.19	4.62	5.82	6.39
WBC [¶]	8.9	-	-	8.7	-	9.5
Neutrophil	67.5	-	-	71.7	-	63.8
	2022.08.08	2022.08.12	2022.08.17	2022.09.05	2022.09.14	2022.09.19
CEA*	67.26	72.11	75.16	95.71	106.1	118.3
CA19-9*	110.8	109.2	103.2	119.9	124.4	165.7
IL-6*	56.5	250.7	-	-	177.2	-
CRP [§]	3.67	4.38	6.75	6.49	9.12	5.83
WBC [¶]	-	-	12.6	15.7	16	13.2
Neutrophil	-	-	70.1	71.2	72.5	69.5
	2022.10.05	2022.10.08	2022.10.11	2022.10.17		
CEA*	133.1	156.1	193.1	243.7		

CA19-9*	384.3	474.6	649.1	897.5
IL-6*	42.5	-	-	52
CRP [§]	6.11	7.95	6.13	6.37
WBC [¶]	13.7	13.7	14.7	17.5
Neutrophil	80.4	79	78.7	81.8

*CEA : carcinoembryonic antigen (0-5 ng/ml)

*CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9 (0-27 U/ml)

*IL-6 : interleukin-6 (0-7 pg/ml)

[§]CRP : c-reactive protein (0-0.5 mg/dl)

[¶]WBC : white blood cell count (4.5-11 103/ μ l)

^{||}Neutrophil (40-80%)

III. 고 찰

IL-6는 염증, 면역 반응 및 혈액생성 등에서 다방면으로 영향을 미치는 매개체이다. IL-6는 1985년 Kishimoto 등이 활성화된 B세포를 항체 형성 세포로 분화시키는 역할을 한다고 하여 B세포 자극 요소-2(B-cell stimulatory factor 2)라는 이름으로 발표되었다⁸. 그 외에도 1980년대에 간세포 자극 인자(hepatocyte-stimulating factor), 하이브리도마 성장 인자(hybridoma growth factor) 등의 이름으로 발표되었다. IL-6는 급·만성 염증에 모두 관여하는데, IL-6가 분비되면 간세포에서 C-reactive protein(CRP), fibrinogen, 골수에서 platelet 등의 분비가 일어나고 항체 생산 및 T세포 성장 등의 면역반응이 촉진된다⁹.

IL-6는 2가지 신호체계로 세포기능을 활성화하는데, 고전적인 신호(classical signaling)와 변화된 신호(trans signaling)로 구분된다. 고전적인 신호 체계는 IL-6가 막에 존재하는 IL-6 수용체(transmembrane IL-6 receptor, mbIL-6R: IL-6 α , gp80, CD126으로도 알려져 있다.)와 IL-6R β 라고도 하는 glycoprotein 130(gp130)이 결합하여 복합체를 이루게 되며, 이는 Janus kinase-signal transducer of activation (JAK/STAT)의 경로를 활성화시키는 등 세포의 다양한 기능이 활성화하며 우리 몸의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하게 된다. 일반적으로, mbIL-6가 간세포, 몇몇 상피세포 및 특정한 백혈

구에만 분포하기 때문에 제한적으로 이루어진다. 하지만 gp130은 다양한 세포에 발현되고 있어 IL-6/IL-6R 복합체가 혈중에 있게 되면 변화된 신호체계로 염증 생성을 증폭시키고 염증으로 유발되는 암세포 생성을 유발할 수 있다¹⁰.

염증이 암을 유발한다는 것은 잘 알려진 개념으로, 염증에 관여하는 IL-6와 암은 밀접한 연관이 있다. 실제로 대장암, 전립선암, 유방암, 난소암, 췌장암, 폐암, 신세포암, 자궁 경부암 등에서 IL-6가 과발현되어 있음은 사이토카인과 암과의 연관성을 설명할 수 있다. 또한, IL-6는 세포자멸사 억제, 세포 생존 촉진, 세포 증식, 신생혈관생성, 주위 조직으로의 침입과 전이, 그리고 암 세포 대사 조절 등 대부분의 암의 특징(cancer hallmarks)에 관여한다⁴. IL-6가 활성화시키는 가장 대표적인 경로인 JAK/STAT 경로는 암 세포가 증식, 생존 및 전이하는 능력을 조절하는데에도 많은 영향을 미치게 된다. 또한, 암세포에서 IL-6는 호중구, 자연살해세포(natural killer cell), T 세포 등의 활성화도에 영향을 미치면서 암 세포가 면역 관용(immune tolerance)를 갖도록 한다. 뿐만 아니라 IL-6는 전이와도 밀접한 관련을 갖고 있다. 암 세포는 전이되기 전에 다른 조직에 틈새(niche)를 형성하는데 그 과정 중에서 골수유래세포(bone marrow derived cells) 등이 상당히 관여한다. 그 과정에서 IL-6는 골수유래세포가 분화하고 군집하는데에 영향을 주어 틈새가 생성되도록 하며, 이는 암 세포가 다른 조직에 전이되

어 성장하는데에 도움을 준다고 볼 수 있다¹¹.

본 증례의 암종인 췌장암 역시 다른 암종과 비슷하게 IL-6와 연관이 있다. Zhang 등이 진행한 연구에 따르면, IL-6는 췌장암에서 mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 경로를 활성화시키고 암 세포를 공격하는 산화적 스트레스를 완화시키는 역할을 한다¹². 또한, 췌장암 세포의 종양미세환경에 영향을 미치고 JAK/STAT 경로를 활성화하여 췌장암이 진행되는 데에 영향을 미치게 된다¹³. 실제로 53명의 췌장암 환자들의 혈청 IL-6로 진행한 연구에서는 암이 진행되거나 전이된 그룹에서 IL-6가 현저히 높게 나타난 것을 확인할 수 있었다¹⁴. 하지만 이 역시 서론에서 언급된 암종과 마찬가지로, 단회성으로 검사한 IL-6를 비교한 임상 결과에 불과하다. 본 증례의 환자들은 오랜 기간 추적관찰하며 관찰된 IL-6의 변화와 암의 진행 사이에 연관성을 보였다는 것에 의의가 있다.

Case 1 환자는 간에 전이가 된 시기에 IL-6가 18.5 pg/ml로 상승되어 있었고 이후 감소하는 경향을 보였으나 종양표지자와 함께 재차 상승하면서 간 부위 진행 및 위 전이 소견을 들었다. Case 2 환자는 바꾼 항암제로 1차 시행 후 종양표지자는 감소하였으나 IL-6는 정상치에서 상승하였다. 이후 IL-6는 계속 높게 유지되었고 항암 6차 후 종양표지자는 낮았으나 CT상 종양이 진행되어 항암이 중단되었다. Case 3 환자는 IL-6가 낮게 잘 유지되며 한방단독치료로 종양표지자가 상승하다 낮아지며 경과가 좋았으나 갑작스럽게 IL-6가 84 pg/ml로 급격히 상승하였으며 이후 COVID-19에 감염되며 종양표지자 상승 및 컨디션 저하로 expire 하였다. Case 1, 2, 3의 공통점은 종양표지자 상승 전 IL-6가 상승하였다는 것이다. 염증과 관련하여 각 case 별로 제시된 CRP, WBC, neutrophil과 비교해 봐도 IL-6가 특이적이라는 것을 확인할 수 있었다. Case 1의 환자는 지속된 항암치료 부작용으로 WBC는 낮게 유지되었으며, IL-6의 변화와 CRP, neutrophil의 변화는 연관이 없음을 볼 수 있다.

Case 2는 IL-6를 CRP, WBC, neutrophil과 동시에 검사한 날이 하루 밖에 있지 않아 정확히 판단은 어려우나 IL-6가 2022년 07월 29일부터 상승한 상태로 유지 중이었지만 2023년 01월 검사한 CRP는 0.52 mg/dl로 많이 상승되어 있지 않아 연관이 있다고 판단하기에는 무리가 있다. Case 3는 비교적 IL-6가 CRP, WBC의 변화와 상관성을 이루는 듯하다. 하지만 투약하는 약에 대해 내성이 생겨 암이 진행되었다고 예상하는 2022년 08월을 보면 IL-6가 급격히 치솟을 때의 CRP 변화폭은 크지 않았고 08월 04일보다 12일이 IL-6가 더 높았던 데에 비해 CRP는 더 낮게 나왔다. 즉, 위 증례들에서 환자의 전신적인 염증상태보다는 IL-6가 특이적으로 암의 진행과 상관관계를 보였음을 알 수 있다.

이로써, IL-6는 암이 활동하는 데에 영향을 미치는 것뿐만 아니라 암의 활성도를 보여주는 지표로 활용될 가능성이 있다고 생각한다. 본 증례 보고의 한계로 표본의 수가 많지 않았으며, 검사 간격이 일정치 않았다는 것이 한계이나 환자의 IL-6를 다 회성으로 추적 관찰하며 검사하였고, 결과값의 변화가 항암제의 내성 혹은 암의 진행과 상관성을 보였다는 것에 의의가 있다. 한방병원에서 암환자들의 전이·재발 여부를 목적으로 하는 치료가 증가하고 있는 지금, 보다 객관적인 지표로 사용할 수 있을 것으로 기대하는 바이다.

IV. 결론

본 증례는 췌장암의 예후 및 암 진행과 IL-6의 상관관계에 대해 보고하는 바이다. 육안적으로 보일 정도로 커지지 않았거나 암세포가 활발히 분열하고 있더라도 현재로서 이를 알 수 없어 발견하였을 때는 이미 늦은 경우가 많다. 비교적 검사가 용이한 biomarker 등을 이용하여 환자의 예후 및 암의 상태를 예측할 수 있다면 암 치료에 있어 한 단계 도약이 있을 것이며, IL-6가 그 역할을 할 수

있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare, Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2020. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2020, p. 1-52.
2. National Health Insurance Service, Health Insurance Review & Assessment Service, "Health Insurance Statistics", 2024 Q1, May 25, 2024, Status of Medical Institutions by Establishment Type.
3. Gál P, Brábek J, Holub M, Jakubek M, Šedo A, Lacina L, et al. Autoimmunity, cancer and COVID-19 abnormally activate wound healing pathways: critical role of inflammation. *Histochem Cell Biol* 2022;158(5):415-34.
4. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biol* 2016 Sep; 37(9):11553-72.
5. Gosain R, Anwar S, Miller A, Iyer R, Mukherjee S. Interleukin-6 as a biomarker in patients with hepatobiliary cancers. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(3):537-45.
6. Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M, et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2018; 108:1415-24.
7. Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, Takagi M, Yamazaki T, Sumi T, et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric Cancer* 2005;8(2):124-31.
8. Kishimoto T. Factors affecting B-cell growth and differentiation. *Annu Rev Immunol* 1985; 3:133-57.
9. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(10):a016295-a.
10. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(8):481-99.
11. Raskova M, Lacina L, Kejik Z, Venhauerova A, Skaličková M, Kolář M, et al. The Role of IL-6 in Cancer Invasiveness and Metastasis-Overview and Therapeutic Opportunities. *Cells* 2022;11(22):3698.
12. Zhang Y, Yan W, Collins MA, Bednar F, Rakshit S, Zetter BR, et al. Interleukin-6 Is Required for Pancreatic Cancer Progression by Promoting MAPK Signaling Activation and Oxidative Stress Resistance. *Cancer Res* 2013 Oct;72(20):6359-74.
13. Van Duijneveldt G, Michael, Putoczki TL. Emerging roles for the IL-6 family of cytokines in pancreatic cancer. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134(16):2091-115.
14. Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim J, Hwang JH. Serum interleukin-6 is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma progression pattern. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(5):e5926.