

암 치료에 있어 혈관신생 연구

연세대학교 의과대학 혈액종양내과, 연세 암센터

정 현 철

서 론

종양과 혈관의 관련성은 7세기말 페르시아의 의사인 Paul of Aegina가 종양에서 혈관이 뻗어나는 모양이 마치 계의 모양과 유사하다고 최초로 기술하면서 알려지게 되었다. 이후 1935년 태반에서 새로운 혈관이 형성되는 과정을 혈관신생(angiogenesis)으로 명명하게 되었다. 이 개념은 점차 확대되어 수정란의 착상, 태아의 성장, 상처치유 및 여성의 생리기에 나타나는 생리적 혈관신생과 류마티스성 관절염, 당뇨병성 망막증식증 등의 양성질환 및 암종에서 관찰되는 병리적 혈관신생으로 구분하게 되었다. 외과의사들에 의해 암 조직에는 혈관이 풍부하며, 출혈이 쉽게 발생함이 확인되었으나 이들 종양 주위의 혈관이 종양에 의해 생성이 유도되었는지, 아니면 이차적 염증반응에 의한지는 논란이 많았으며 1960년까지도 확실하게 규명되지 못하였다. 1960년대에 이르러 혈관신생에 대한 기초 연구가 시작되면서 이 시기에 암의 증식은 혈관의 생성에 의존함이 밝혀졌다. 1980년대에 이르러 혈관신생에 대한 연구의 기반이 확립되었는데 그 중요한 이유는 이 시기에 혈관생성인자가 발견되었으며, 혈관생성과정의 규명되었고 여러 가지 실험기법이 발달하였기 때문이다. 1990년대 초반에 들어 혈관신생 억제인자 및 억제제가 발견되거나 합성되기 시작하면서 혈관신생에 대한 연구가 임상적으로 가속화되기 시작하여 1990년대 후반부터는 임상연구가 급속하게 확장되고 있다(Table 1).

혈관신생은 기존의 미세혈관으로부터 sprout이 생성되고, 이 sprout이 증식하여 새로운 모세혈관이 생성되는 과정을 의미한다[1]. 이 과정은 체내에서 혈관을 생성하는 근본적 과정으로, 정상 성인에서는 내피세포의 증식이 매우 느려 때로는 수년이 걸리기도 한다. 생리적 혈관신생은 매우 엄격하게 조절되어 필요한 기능이 다하면 자동적으로 멈추게 된다. 반면 혈관신생이 비정상적으로 증가하거나 제대로 조절이 되지 않아서 발생하는 질환(angiogenic disease)으로는 당뇨병성 망막증, 자궁 내막증, 건선과 암이 있으며 동맥경화증도 일부 관계가 있음으로 보고되고 있다. 그런가하면 혈관신생이 지연되어 발생하는 질환으로는 상처치유 지연, 반측안면소체증(hemifacial microsomia) 등이 있다. 특히 고형 암에서 혈관신생 정도는 암 예후인자 혹은 치료반응에 대한 예후인자로서의 임상적 이용 가능성에 대해 연구가 시행되고 있다.

혈관신생 기전에 대한 연구에 의해 혈관주위에 존재하는 세포외 기질의 중용성을 인식하게 되었으며, 특히 암세포와 내피세포 사이의 reciprocal paracrine pathway의 임상적 중요성을 인식하게 되었다[2]. 그 결과 임상적 연구분야에서는 혈관신생에 대한 연구가 예후 인자로서의 연구와 함께 tumor dormancy를 유도하는 치료개념의 연구로 발전하게 되었다. 예후 인자로서의 연구는 종양내 혈관밀도(intratatumoral microvessel density:IMD)를 암의 진행 및 전이를 예측하는 인자로 사용하는 연구에서부터 시작되어 암환자의 특정 조직 및 혈액에서 특이적으로 발현하는 혈관생성인자를 추적 관찰하는 angiogenic profile에 대한 연구로

Table 1. History of Development of Cancer Angiogenesis Concept

1. Tumor growth in isolated perfused organs (1963)	Cancer 16:453
2. Tumors are angiogenesis dependent (1971)	NEJM 285:1182
3. Isolation of soluble angiogenic factor (TAF) (1971)	J Exp Med 133:275
4. Anti-angiogenic therapy proposed angiogenesis inhibitors (1972)	Ann Surg 175:409
5. Culture of human umbilical vein endothelial cells (1973)	J Cell Biol 59:109a
6. CAM assay, rabbit cornea assay (1974)	Dev Biol 41:391
7. Elevated angiogenic activity in aqueous fluid of ocular tumor (1979)	Surgery 86:36
8. Angiogenesis in vitro (1980)	Nature 288:551
9. Angiogenesis inhibitor induces tumor growth in mice (1980)	PNAS 77:4331
10. Heparin potentiates angiogenesis (1980)	J Exp Med 152:931
11. PF-4 is an angiogenesis inhibitor (1982)	Nature 297:307
12. bFGF, first angiogenic protein purified (1984)	Science 223:1296
13. Angiostatic steroid (1985)	Science 230:1375
14. Angiogenic disease (1987)	Science 235:442
15. Bi-affinity chromatography for bFGF (1989)	Ann NY Acad Sci 556:166
16. Discovery of AGM-1470 (1990)	Nature 348:555
17. Tumor neovascularization is a prognostic indicator in human cancer (1991)	NEJM 324:1
18. Inhibition of angiogenesis in clinics (1992)	NEJM 326:1456
19. Urinary bFGF is a marker for bladder cancer (1993)	JNCI 85:241
20. Quantification of angiogenesis in chick embryo (1994)	Microvas Res 47:31
21. Thalidomide is an angiogenesis inhibitor (1994)	PNAS 91:4082
22. VEGF & bFGF is a mediator of hemangioma (1994)	J Clin Invest 93:2357
23. Angiostatin discovered (1994)	Cell 79:315
24. Unifying mechanism for presenting patterns of metastasis (1995)	Nature Medicine 1:27
25. Interleukin-12 is an angiogenesis inhibitor (1995)	JNCI 87:581

발전하였다. 그 결과 생물학적 치료에 가장 효과적인 치료 적응대상을 선정하는 생물학적 병기 (biological staging)의 개념이 정립되었다. Dormancy therapy에 대한 연구는 신생혈관 생성의 각 과정을 억제하는 약제의 개발과 natural cryptic inhibitor에 대한 연구로 발전하여 현재는 20여 가지의 약제가 단독으로 제 I, II, III상 임상 연구중이거나 항암제 혹은 방사선 치료와의 병용투여에 대한 연구가 진행중이다[3].

1. 혈관신생 단계

신생혈관이 생성되는 과정은 매우 복잡하고 정교하나 다음과 같이 비교적 세분화할 수가 있다. ① 혈관신생을 위한 자극이 기존의 혈관에 전달되면 혈관이 팽대하고 아울러 막투과도가 증가하게 된다. ② 팽대된 혈관을 통해 fibrin이 혈관밖으로 빠져나와 혈관주위 세포외 기질에 침착함으로써 정상시에는 혈관생성을 억제하는 역할을 하는 주위 미세환경을 변화시켜 혈관

이 잘 생성될수 있는 환경으로 조장할 뿐 아니라 세포 증식도 용이한 환경을 유지시킨다. ③ 또한 기존 혈관의 기적막을 용해시키기 위해 단백분해효소가 활성화되며 ④ 이 단백분해효소에 의해 파괴된 기적막 사이로 내피세포가 혈관을 빠져나와 주위 세포의 기질에서 증식할 뿐 아니라 혈관을 생성하도록 자극이 발생한 곳으로 내피세포가 이동하게 된다. ⑤ 마지막으로, 증식한 다음 일렬로 배열한 내피세포들이 맥관을 이룸으로써 새로운 혈관을 생성하게 된다. 이와같은 여러인자가 작용하는 과정은 크게 3단계로 구분된다. 제1단계는 혈관생성이 시작되는 단계로, 암세포 혹은 주위 염증세포로부터 혈관생성인자가 분비되어 내피세포를 자극하는 단계이다. 제2단계는 내피세포가 증식과 이동하는 단계로 이 과정에는 단백분해효소가 주위의 기질을 용해하여 내피세포의 이동을 용이하게 한다. 제3단계는 내피세포가 서로 연결되어 혈관강을 형성하고 최종 혈관으로 분화하는 시기이다. 이와같은 3단계에 필요한 모든 물질을 혈관생성을 억제하는 치료의 대상으로 하는 치료개념이 개발되고 있다. 따라서 종양혈관의 기능은 ① perfusion effect, ② 암 세포 전이의 통로, ③ paracrine effect로 크게 나눌 수 있으며, 이 중 paracrine effect가 혈관생성억제 치료개념의 주 target이 된다.

2. Angiogenic switch

종양증식의 초기단계인 avascular phase에서 종양 내로의 산소와 영양분의 공급은 기존 혈관으로부터 단순확산(simple diffusion)에 의해 이루어진다. 종양이 증식함에 따라 새로운 혈관이 생성되지 못하면 암 세포의 증식과 사멸이 균형을 이루게 되어 종양의 크기가 수 mm³에 불과한 pre-vascular phase가 유지된다. 대부분의 종양은 어느 증식 시점에서 일부 암 세포가 신생혈관을 생성할 수 있는 능력을 획득하게되며, 이 시기부터 종양은 급속도로 성장하게 되는데 이 변환 시점을 angiogenic switch라 한다[4]. 아직까지 angiogenic switch가 작동하게 되는 정확한 기전은 규명되지 않았으나, 암 세포에서 생산되는 혈관생성인자가 여러가지 가능한 기전중의 하나로 인식되고 있다. 혈관 생성인자는 암 세포에서 직접 생성되어 분비되기도

하지만, 암 조직 주위의 정상세포에서 생성되거나 주위 세포의 기질로부터 분리된다. 저산소증과 이와 관련된 저 pH, lactic acid의 증가 등도 가능한 기전으로 제시된다. 실제로 종양의 중심부는 종종 저산소증이 발생하여 혈관신생을 유도하게 된다. 또 한편으로는 종양억제 유전자인 p53 유전자의 돌연변이가 혈관신생을 유도하는 원인으로 제시된다. 즉 정상 p53 유전자는 혈관생성을 억제하는 thrombospondin-1을 생성하나, p53 유전자에 돌연변이가 발생하는 경우에는 thrombospondin-1을 생성하지 못하여 혈관신생이 발생하게 된다(balanced hypothesis for angiogenic switch). 그외 인체내에는 혈관생성을 억제하는 엔도스타틴(endostatin), 안지오스타틴(angiostatin) 등이 있어서 비정상적인 혈관생성을 조절하고 있다.

3. Two compartments model of tumor angiogenesis

초기의 종양혈관생성 개념은 암 세포가 일방적으로 내피세포를 자극하여 혈관신생이 유도되는 것으로 인식되었으나, 최근의 연구결과에 의하면 종양혈관생성은 암세포와 주위 정상세포사이의 상호작용에 의함으로 규명되었다. 즉, 암 세포는 내피세포 성장인자(VEGF, bFGF)를 생성함으로써 내피세포의 증식과 이동을 유도하는 반면, 내피세포는 여러가지 종양성장인자(bFGF, PDGF, IGF-1, IL-6, G-CSF, HB-EGF)를 생성함으로써 종양의 증식을 유도하는, 암 세포와 내피세포사이의 reciprocal paracrine effect가 종양혈관생성의 주된 기전이다[5]. 이같이 혈관과 암세포의 상호작용은 혈관의 perfusion effect 못지 않게 암 증식 과정에서 중요한 역할을 한다. 아울러 인체의 정상조직(host factor)인 복막의 섬유아세포, 대식세포(macrophage) 및 비만세포(mast cell)들도 혈관주위의 미세환경인 세포의 기질을 변화시켜 신생혈관의 생성을 보다 촉진시킨다.

4. Tumor angiogenic factors

암세포는 혈관생성을 유도하거나 억제하는 혈관생성인자 혹은 혈관생성 억제인자를 생성한다. 혈관생성인자중에서 *in vitro*에서 내피세포의 증식 및 이동을

Table 2. Endogenous Angiogenic and Antiangiogenic Factors

Angiogenic Factors	Antiangiogenic Factors
Vascular endothelial growth factor	Thrombospondin
Acidic and basic fibroblast growth factors	Angiostatin
Platelet-derived endothelial growth factor	Endostatin
Angiogenin	Interferon- α, β, γ
Transforming growth factors α, β	Interleukin-12
Epidermal growth factor	Platelet factor 4
Hepatocyte growth factor	Angiopoietin 2
Platelet-activating factor	Tissue inhibitors of metalloproteinase
Tumor necrosis factor- α	
Granulocyte colony-stimulating factor	
Interleukin-8	
Prostaglandins E1, E2	
Vascular integrin $\alpha\beta_3$	
Matrix metalloproteinases	

유도하거나 *in vivo*에서 혈관생성을 유도하는 인자는 직접적 혈관생성 인자로, 이를 유도하지 못하는 인자는 간접적 혈관생성인자로 정의한다. 혈관생성인자중 가장 많이 연구된 인자는 vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF)와 basic fibroblast growth factor (bFGF)이다. VEGF/VPF는 이름에서 예상할수 있는 바와 같이 내피세포의 증식을 유도할 뿐 아니라 혈관의 막투과성을 강력하게 증가시키는 인자이다. VEGF/VPF에 의해 증가된 막투과성은 신생혈관 생성과정에서 매우 중요한 중간 매개체로서 작용하게 된다. VEGF/VPF는 여러가지 암 세포에서 그 발현이 관찰된 반면, VEGF/VPF 수용체는 중앙주위의 모세혈관에서만 관찰되며 중앙에서 멀리 떨어진 혈관에서는 관찰되지 않는 특징이 있다. bFGF는 그 염기서열이 최초로 규명된 직접적 혈관생성인자로, 여러 암 세포주에서 그 발현이 확인되었다. VEGF/VPF와 bFGF를 동시에 투여할 경우 내피세포의 증식에 상승효과 (synergistic angiogenesis)가 있음도 아울

러 확인되었다 (Table 2).

1) Angiogenic profile의 관찰

암환자의 예후에서 혈관신생의 중용성은 1991년 Weider 등(6)이 유방암에서 처음 발표하였다. 이후 내피세포 특이적인 표지자를 이용하여 중앙에서 혈관신생 정도와 전이와의 상관성은 이미 여러 연구자들에 의해 보고되어, 원발병소의 혈관밀도가 암의 전이 및 예후예측에 독립적 인자임이 유방암, 위암, 폐암, 전립선암, 두경부 상피 세포암에서 관찰되었다[7,8]. 신생혈관의 정량화는 전통적인 해부 병리적인 기준보다는 더 감수성이 높은 예후인자로 작용하는 보고가 있다. 예를 들면 림프절 음성의 유방암 혹은 대장암에서 예후를 예측할 수가 있다. 최근에는 미세혈관의 밀도와 악성 임파종과 백혈병에서 치료 성적과의 관계를 나타내는 보고도 있다. 그러나 혈관수를 측정함은 매우 주관적이고 노력이 많이 들어 임상적 응용이 어려움이 제시되던 중, 혈관생성인자에 대한 단클론 항체가 개

Table 3. Angiogenic Factors in Correlation with Tumor Progression and Survival

Cancer Type	Angiogenic Factor	Correlation With Tumor Progression or Patient Survival
Breast carcinoma	VEGF	Positive
	bFGF	No correlation
		Reverse correlation
	PD-ECGF	Positive
Lung carcinoma	Angiogenin	Positive
	VEGF	Positive
	bFGF	Positive
	PD-ECGF	No correlation
Colorectal carcinoma		Positive
	VEGF	Positive
	bFGF	Positive
	PD-ECGF	No correlation
	Angiogenin	Reverse correlation
Gastric carcinoma		Not available
	VEGF	Positive
	bFGF	No correlation
	PD-ECGF	Positive
Pancreatic carcinoma		Positive
	vFGF	Positive
	bFGF	Positive
	PD-ECGF	Positive
	TGF- β	Positive
Hepatocellular carcinoma	Angiogenin	Positive
	VEGF	Positive
	bFGF	No correlation
	PD-ECGF	Positive
	TGF- β	Positive
Prostate carcinoma		No correlation
	VEGF	Positive
	bFGF	Not available
Bladder carcinoma	PD-ECGF	Not available
	VEGF	Positive
	bFGF	No correlation
	PD-ECGF	Positive
	Angiogenin	Positive
Ovarian carcinoma		Positive
	VEGF	Positive
	bFGF	Positive
	PD-ECGF	Reverse correlation
Head and neck carcinoma		Positive
	VEGF	Positive
	bFGF	No correlation
	PD-ECGF	Positive
		No correlation

발되면서 환자의 체액에서 직접 혈관생성인자를 측정하게 되었다. 혈액내의 혈관생성 인자를 측정하는 것은 편리하며, 모든 종양 환자에게 적용할 수 있는 비침습적인 방법이다. 실제 암환자에게서 혈청내 혈관생성인자를 발견한 것은 1990년 초였다. 이후 최근 5년간 혈액과 소변내 bFGF, VEGF, TGF- β 등의 여러 혈관생성 인자의 임상적 중요성은 전세계적으로 100여편 이상의 논문에서 발표되어지고 있고, 그 관심이 증대되어지고 있다[9~11]. 그러나 인체에서는 생리적 신생혈관생성에 의한 혈관생성인자의 발현도 존재하므로, 여성의 생리주기에 따른 생리적 혈관생성인자의 변화가 병리적 혈관생성인자의 발현율을 결정하는데 영향을 끼침도 확인되었다[12,13].

혈관생성 인자는 혈관생성과 종양의 성장을 조절하지만, 서로 다른 종양에서 다양한 인자들의 상대적 중요성은 아직 명확하지가 않다. Table 3는 대표적인 암종에서 자주 발현되는 혈관생성 인자와 종양의 진행 또는 생존과의 관계를 연구한 결과들이다. 극히 일부의 연구결과를 제외하고는 vascular endothelial cell growth factor (VEGF)의 발현이 진행성 병기와 불량한 예후와 밀접한 관계를 가지고 있음으로 나타나고 있다. 많은 종양에서 VEGF의 발현은 다른 일반적인 예후인자와 독립적인 예후인자로 나타나고 있다. 그리고 일부 연구에서는 다변량 분석시에 독립적인 생존예측인자로 보고하고 있다. 반면, 종양에서 basic fibroblast growth factor (bFGF)의 발현이 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 결론을 못 내리고 있다. 일부 연구에서는 bFGF의 발현이 암의 진행, 불량한 예후와 연관성이 있다고 보고하고 있다. 그러나, 또 다른 연구에서는 그러한 관계를 볼 수가 없다. 흥미로운 것은 유방암과 난소암의 연구에서 bFGF를 낮게 발현할수록 암의 진행과 불량한 예후와 관계가 있다는 보고도 있다. Platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) 발현의 임상적 중요성은 아직 명확하지 않다. 연구의 대부분은 증가된 PD-ECGF 발현과 암의 진행 및 불량한 예후와 상관관계가 있다고 보고하고 있다. 그러나, 대장암에서는 상이한 결과들이 보고되었다. Transforming growth factor- β (TGF- β)와 angiogenin은 몇몇의 종양에서 연구되어 졌다. 일반적으로 TGF-

β 와 angiogenin의 발현은 암의 진행과 상관성을 갖고 있다. 앞으로 다양한 종양에서 이러한 혈관생성인자에 대한 연구가 필요하며, 특히 동일 암 조직에서 여러 가지 인자가 동시에 관찰되기도 하므로, 어느 인자가 주된 혈관생성인자로 작용하여 진단 혹은 치료목표로서 임상적 가치가 있는가에 대한 연구가 반드시 필요하다.

2) 혈관생성인자의 임상적 응용

(1) 예후예측

암 환자에서의 혈액내 혈관생성 인자에 대한 연구는 종양의 진행정도, 생존기간등 예후적 적용에 초점을 맞추고 있다. 연구결과가 모든 연구에서 동일하지는 않지만 혈액내 혈관생성 인자의 진단적 가치에 대한 연구결과가 있으며 대부분 VEGF와 관련된 것이다. 혈액내의 VEGF치는 초기의, 또는 림프절 음성의 종양과 같이 현재의 병리학적인 인자로서는 그 예후를 판단하기 어려운 경우에서 특히 예후적 가치를 나타내고 있다. 예후에 대한 정보 이외에도 혈액내 혈관생성 인자는 수술후 재발의 확률이 높아 보조 약물치료가 필요한 환자를 선택하는 기준으로서 치료에도 적용할 수 있다. 수술 전에 측정하는 혈액내 혈관생성 인자는 종양의 혈관침입, 림프절 전이와 같은 종양의 침습성을 예측할 수 있으며, 이는 수술 전에 항암 약물치료가 필요한 환자를 선택하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들면 간암환자에서 수술전 혈중 VEGF 치로서 간암환자의 병기를 예측할 수 있다는 보고도 있다. 또 다른 연구에서는 수술 전 혈중 VEGF치로서 대장암의 병기를 예측할 수 있다고 보고하고 있다. 이러한 예측은 검체를 수술후에 병리학적 검사하기 전까지는 얻을 수 없는 정보들이었다.

(2) 진단적 응용

초기 연구들에서는 정상인보다 종양 환자에서 혈액내 혈관생성인자의 발현이 높다는 보고에 근거하여 혈액내 혈관생성 인자가 조기 암 진단에 유용한 도구로서 기대를 모았다. 그러나, 최근의 연구에 의하면, 조기 암에서는 정상인보다 의미있는 VEGF치의 상승을 볼 수가 없으며, 진행된 병기에서 주로 VEGF치가 의미있게 상승함이 확인되었다. 따라서, 혈액내 VEGF치

는 조기 암의 진단에는 유용하지 못하다. 또한 혈액내 bFGF나 TGF- β_1 로서 전립선암과 전립선 비대증을 구분할 수 없다고 보고되고 있다. 이러한 연구결과들에 근거하면, 종양 환자에서 혈액내 혈관생성 인자의 진단적 가치는 매우 제한적으로 적용될 수 밖에 없을 것으로 생각된다.

(3) 재발 추적

혈액내 혈관 생성 인자의 또 다른 임상적 적용은 원발병소의 암을 절제한 이후에 재발을 추적 관찰하는데 응용할 수 있다는 점이다. 유방암, 대장암, 난소암에서 외과적 절제 이후에 혈액내에서 이들 혈관생성 인자들의 급격한 저하가 확인되었다. 또한 수술적 제거한 후에 다시 재발한 환자에서 혈액내 VEGF치가 계속하여 상승되어 있음이 관찰되었다. 반대로 외과적 절제 이후에 재발하지 않는 환자에서는 혈액내 VEGF치가 지속적으로 저하되는 소견도 관찰되었다. 또한 자궁경부암에서는 완치되었던 환자에서 임상적으로 재발을 발견하기 전에 혈액내 bFGF의 먼저 증가됨이 확인되었다. 이와같은 연구결과들은 혈중 bFGF가 재발을 감시하는 인자로 유용할 수 있음을 보여주는 것이지만, 아직은 적은 환자에서 연구된 예비적 연구 결과이고 혈중 혈관생성 인자를 연속적으로 추적한 연구결과들이 아니라는 단점이 있다. 따라서 암 재발을 조기 진단하는 과정에서 혈액내 혈관생성인자들의 의의는 앞으로의 계속 연구할 중요한 과제이다.

(4) 치료 반응 예측

현재까지는 종양의 치료결과를 예측할 수 있는 현실적인 그리고 표준화된 방법은 없다. 종양내 미세혈관의 분포는 항암약물의 종양 내 확산에 영향을 주며, 부분적 산소포화도에 영향을 미침으로서 방사선 치료에 영향을 줄 수 있기 때문에 치료반응에 대한 예측인자로서의 가능성이 제시되었다. Dirix 등은 다양한 종류의 전이암에서 항암 약물 치료 후에도 암이 계속 진행된 군이 치료가된 군에 비하여 계속해서 혈중내 VEGF와 bFGF의 치가 높음을 처음 발견하였다. 또한 소세포성 폐암환자에서 치료 전에 VEGF치가 높은 경우 치료 반응이 좋지 않음을 예측할 수 있음이 보고되었다. 이러한 연구 결과는 혈액내 VEGF치가 항암 약물 치료에 대한 반응을 예측할수 있는 인자로 응용 가

능함을 제시하는 예비 결과로 임상 적용 전에 보다 더 광범위한 연구가 필요하다.

5. 혈관신생에서 단백질 분해효소와 그 억제제의 역할

Matrixmetalloproteinase (MMP)는 세포의 기질을 용해하는 효소이다. 1962년 올챙이 꼬리가 소실되는 과정에서 interstitial collagenase가 최초로 발견된 이후, 20년간 주로 제 I형 및 제 III형 fibrillar collagen을 파괴하는 collagenases에 대해 연구가 진행되었다. 1985년부터 1990년 사이에 7개의 새로운 MMPs가 발견되었으며, 선택적 MMPs 억제제인 tissue inhibitor of matrixmetalloprotease (TIMP)도 4가지가 발견되었다. MMPs는 고형암의 전이나 침윤에 관여함으로 알려졌으나, 정상인에서도 상처치유, 임신과 분만, 골재생 및 유방퇴축과 같은 생리적 작용과 관절염과 다발성 경화증 등의 비종양성 질환의 병인에도 관여함이 확인되었다. 정상조직에서는 MMPs mRNA가 거의 관찰되지 않으나, 종양이나 종양주위의 간질조직에서 높게 관찰되며 특히 gelatinase A는 암조직에서 월등하게 증가되는것이 확인되었다[14~16]. 최근 암세포에서 발견된 membrane-type MMP (MT-MMP)는 침윤성 종양주위의 간질조직에서 생성된 progelatinase A를 활성화시키는 것이 주된 기능으로 확인되었다.

소의 미세혈관 내피세포와 사람의 제대정맥 내피세포 (human umbilical vein endothelial cell; HUVEC)를 phorbol myristate (PMA)로 자극시에 비활성형의 MMP-1이 생성됨이 보고된 이후 내피세포에서 혈관생성시에 발현되는 MMPs와 TIMPs에 대한 연구가 광범위하게 시행되었다. 혈관주위의 기질은 주로 제 I형 collagen으로 구성되며 I형 collagen은 interstitial collagenase (MMP-1), neutrophil collagenase (MMP-8)에 의해서 분해된다. 실제 *in vitro* 연구에 의하면, 신생혈관생성시에는 MMP-1 작용이 필수적으로 관찰되었으며, 특히 맥관형성과정에서 내피세포로부터 다량의 MMP-1, MMP-2, MMP-9가 생성됨이 확인되었다. 혈관생성 과정에는 여러 종류의 MMP inhibitor (MMPI)도 관여함이 밝혀지게 되었다. TIMP-1은 내피세포의 증식을 유도하고, TIMP-3는 내피세포의 증식을 억제

하지 않는 것으로 밝혀졌다. MMPs는 혈관생성과정에서 여러가지 modulator를 생성하기도 한다. MMPs에 의해 조절되는 물질로는 FGF-receptor 1 (FGFR 1), TNF-alpha, TNF-alpha receptor ectodomain 등이 있다. MMP-2와 MMP-9은 FGFR1의 ectodomain을 유리시킴으로써 FGF의 혈관생성 작용을 조절함이 규명되었다. 최근에는 macrophage metalloelastase가 angiotatin의 생성을 조절함으로써 혈관생성을 조절함도 밝혀졌다. 이같은 연구결과는 기존의 개념인 MMPs는 신생혈관을 유도하는 기능이 있고, MMPis는 혈관생성을 억제하는 기능이 있다는 사실을 재검토해야하는 결과를 초래하게 되었다. 즉 MMPs의 일종인 metalloelastase에 의해 angiotatin이 유도됨으로써 MMPs에 의해 혈관생성이 억제된다는 점이다. 이와 같은 현상은 현재까지 발견된 여러가지 cryptic inhibitors들이 거대분자의 일부로 존재하기 때문에 MMPis를 투여함에도 불구하고 이 MMPis가 MMPs를 억제하고 그 결과 angiotatin의 생성을 억제하여 MMPis를 투여하면서 기대한 효과와는 정 반대로 혈관생성을 증가시키고 암의 전이를 증가시키는 가설을 세울 수도 있게 된다. 이같은 가설은 TIMPs의 작용기전이 서로 다름에서도 예상할 수 있는데, 전술한 바와 같이 TIMP-1은 내피세포의 증식을 유도하는 반면, TIMP-2는 내피세포의 증식을 억제시키기 때문이다. 따라서 MMPis를 제작하여 임상적으로 응용하기 위해서는 MMPis들이 내피세포의 기능을 조절하는 기전을 정확하게 파악하여 이를 응용함으로써만이 가능하다 하겠다.

6. Anatomical and functional structure of tumor vessel

암 세포는 혈관을 직접 생성할 수가 없으며, 종양초기에는 기존의 혈관주위를 몇개의 암 세포가 감싸는 형태로 존재한다. 그러다가 암세포로부터 혈관생성인자가 분비되면 주로 기존 혈관의 세정맥(venule)에서 내피세포의 sprout가 형성되기 시작한다. 이후 sprout이 맥관을 형성하면서 모세혈관의 세동맥(arteriole)과 접촉하여 실질적인 혈관이 생성되나, 이 경우 동정맥문합(arteriovenous shunt)과 정맥-정맥단락(veno-venous connction)이 주로 존재하는 매우 원시적인

혈관분지의 형태를 이루게 된다. 종양내 혈관에서 관찰되는 형태적 특성은 ①동일 혈관에서도 그 직경이 불규칙적으로 변하며, ②혈관이 비정상적으로 길어지거나 coil 모양을 이룬다. 또한 ③ hierarchical network가 제대로 형성되지 못하며, ④ 정상적인 dichotomous branching을 이루지 못하고, ⑤ 혈관벽이 완전하지 못하다. 특히 혈관벽에서 근층이 존재하지 않을 뿐더러 내피세포나 기저막의 연속성이 끊어져 암 세포와 혈액이 직접 접촉하기도 한다. 암 세포의 분화도와 혈관의 구조는 관련이 밀접하여, 고분화암은 거의 정상적인 혈관벽을 유지하나, 저분화암은 매우 원시적인 혈관벽을 형성한다. 원시적인 혈관벽에 의해 여러가지 기능적 이상도 발생하게 되는데, 대표적 현상으로는 ① 정상 8배까지 미세혈관의 막투과성이 증가하여 혈액의 점도가 증가할 뿐 아니라 혈류에 대한 저항성도 증가하여 혈류 속도가 낮아진다. 이때 VEGF/VPF가 막투과성을 증가시키는데 작용한다. ② 혈관분포가 풍부한 암 조직의 경우 종양내 혈관의 단면적이 정상조직의 240% 까지 증가함에도 불구하고 종양내 혈관의 주행이 불규칙적이고 간질내 압력(interstitial pressure)이 증가함에 따라 혈류가 감소하기때문에 혈류의 국소적 정체가 발생한다. ③ 간질내 압력은 정상조직은 대기압과 동일하나, 종양조직에서는 50 mmHg까지도 증가하는데 그 이유는 막투과성은 증가하는데도 불구하고 종양조직내에는 배출입파선이 없기 때문이다. 간질내 압력이 증가하면 종양조직내 혈관이 압박되어 혈관의 20~80%만이 정상직경을 유지하고 그 결과 혈류속도가 감소한다. ④ 종양조직내에서는 동정맥문합이 8~43% 발생하기 때문에 종양조직내 일부는 혈류가 증가하고 혈류의 저항성이 감소함에도 불구하고 혈액의 공급을 받지 못하며 이러한 현상은 정맥-정맥단락이 있는 경우 보다 심해진다. 이와 같은 형태적 및 기능적 변화에 의하여 혈관밀도와 혈류사이의 상관성은 동일 종양조직내에서도 55배, 서로 다른 종양조직 사이에는 100배 까지도 차이가 나게된다.

7. 암의 전이

혈류를 통한 암 세포의 전이는 혈관생성이 왕성하게 발생하는 부위에서 주로 발생하는 현상이다. 그 기

전은 불완전한 혈관벽 사이나, 단백질분해효소의 작용에 의해 혈관벽의 기저막이 분해될때 이 사이로 암세포가 직접 빠져나가거나 혹은 증식하고 있는 내피세포가 암 세포를 신생혈관내로 이동시키는 것이다. 전이가 발생한 원격장기에서 암 세포가 증식하는 과정에서도 혈관신생은 필수적이다. 대부분의 전이능이 있는 암 세포는 유전적으로 혈관신생능을 내재하고 있어 전이 즉시 급격한 증식이 발생한다. 반면 일부세포는 전이 후에 혈관신생능을 소실하지만 원발병소에서 분비된 혈관생성인자를 혈액을 통해 공급받아 이를 이용하여 혈관신생을 하기도 한다. 이와는 정 반대로 일부세포는 원발병소에서 분비되는 신생혈관억제 물질에 의해 전이병소에서 휴면상태를 유지하다가 원발병소가 제거되면 급격히 증식하기도 한다(전체 암 환자의 3%). 여기서 반드시 강조할 점은 혈관신생능이 반드시 암의 악성도와 전이능을 대별하는 것은 아니라는 점이다. 또한 신생혈관생성은 암의 전구단계(예: adrenal adenoma)에서도 발생할 수 있으므로 혈관신생능이 암의 증식과 전이에 필요조건이나 충분조건은 아니다.

MMPs가 암의 전이 과정에서 주된 역할을 함에는 특별한 의의가 없다. 이 역할의 주된 기전은 종양조직과 주위 정상조직과의 인접부위에서 방호역할을 하는 기저막을 분해시킴으로 인식되어 왔다. 암이 전이하는 과정에는 국소적 침윤, 혈관내로의 암세포 침투, 전이병소에서 혈관 밖으로 암세포의 이동, 전이부위에 암의 침윤등의 일련의 과정이 나타나며, MMPs가 기저막의 용해에만 작용하는 것이 아니고 이와같은 전이의 전 과정에 걸쳐서 참여함이 확인되었다. 또한 MMPs와 MMPIs는 원발병소와 전이병소에서 암의 증식을 조절하게 되는데 이때 나타나는 가능한 기전으로는 1) MMPs가 원발병소와 전이병소에서 세포외기질에 존재하는 종양성장인자의 유리를 촉진함으로써 일차적 증식을 유도한다는 것과, 2) MMPs와 MMPIs는 혈관생성을 조절함으로써 종양의 지속적인 증식을 조절하게 된다는 것이다. 따라서 추후 MMPs와 MMPIs가 종양의 증식과 지속적인 성장을 유발하는 미세환경을 조성하는 기전을 정확히 규명함이 필요하다. 특히 각각의 전이 과정에서 MMPs의 분자생물학적 역할을 규명함은 전이억제를 유도하는 새로운 약제를 개발하는

과정에서 반드시 필요한 전 단계이다.

8. Angiostatic treatment

Thymidine labeling index 방법으로 조사한 결과에 의하면 종양내피세포는 정상조직의 내피세포에 비해 증식속도가 45 (10~50)배 이상 증가되어 종양용적의 1.5%가 혈관으로 이루어짐이 확인되었다. 1971년 Folkman에 의해 종양혈관 생성을 억제함으로써 종양의 증식을 억제하는 개념이 정립되면서 anti-angiogenesis treatment와 anti-neovascular treatment의 두 가지 큰 방향으로 치료에 대한 연구가 시행되었다. Anti-angiogenesis treatment는 현 상태에서 더 이상의 신생혈관이 생성되지 못하게 함으로써 현재 존재하는 종양의 증식과 전이를 억제하는 개념이다(dormancy therapy). 혈관생성인자를 공격하여 그 작용을 억제하는 약제(suramin, pentosanpolysulfate)와 내피세포의 증식을 직접 억제하는 약제(TNP-470)가 이 치료개념에 근거하여 개발된 약제들이다. 급속히 증식하는 세포를 공격하는 세포독성 유전자를 retrovirus를 사용하여 종양내피세포에 주입함으로써 내피세포의 증식을 보다 효과적으로 억제하는 방법이 연구되고 있으며, 이 경우 내피세포에만 존재하는 promotor를 이용하여 증식하는 내피세포에서만 주입한 세포독성 유전자가 발현하도록함으로써 치료의 특이성을 높이는 연구가 시행되고 있다. 그외에 interferon을 이용한 치료방법도 연구되고 있다. Interferon은 소아의 혈관종에 투여하여 그 퇴행을 급속히 유도함으로써 anti-angiogenic treatment로서는 최초로 임상적 응용이 확인된 경우이다. 그러나 이때 치료대상이 된 혈관은 종양혈관이 아니었다는 점에서 추후 보다 연구가 필요하다. Anti-neovascular treatment는 종양내피세포에만 존재하는 특정활성(Table 4)을 공격하는 방법이다. 이 방법은 이미 형성된 종양내피세포에 직접 손상을 가함으로써 ① 혈관폐색을 유도하여 종양의 ischemic necrosis를 유도하거나, ② 혈관을 손상시켜 hemorrhagic necrosis를 유발한다[17]. 가장 흔한 방법은 종양내피세포만 발현하는 항원에 대한 특이적 항체에 항암제를 결합하여 투여함으로써 혈관을 공격하는 방법이나, 실제 인체에서는 투여한 항체에 대한 면역항체

Table 4. Comparison Between Normal and Tumor-Associated Endothelial Cells

	normal endothelium	tumor-associated endothelium
1. pericyte	yes	no
2. sulfated proteoglycan	high	low
3. permeability	low	high
4. lymphatics	yes	no
5. basement membrane	continuous	discontinuous
6. proliferation	quiescent (hundred days)	rapid (4 days)
7. drug resistance	low	high
8. specific antigen	no	flk-1, tek, endoglin

Table 5. Comparison Between Tumor and Endothelial Cells

tumor cell	endothelial cell
transformed cell	normal cell
tumor heterogeneity	uniform target
genetic instability	genetically stable
drug resistance	no drug resistance
highly proliferative	less proliferative
90% of tumor mass	10% of tumor mass

가 발생함이 추후 극복해야할 단점으로 확인되었다. 이론적으로는 anti-neovascular treatment가 anti-angiogenesis treatment에 비해 종양과 혈관을 동시에 공격한다는 장점이 있다. 암 환자에서 발생하는 여러 가지 증상과 환자의 사망은 종양의 증식과 전이에 의해서 발생하므로, angiostatic treatment는 암을 박멸하지는 못하더라도 7% 정도인 암 조직내 암 세포 자연사멸 (apoptosis) 률을 20%까지 증가시킴으로서 암의 진행을 억제시켜 환자의 증상을 경감시키거나 생명을 연장시킬 수 있다 (living with cancer). Angiostatic treatment의 장점은 모든 암 세포의 증식에는 혈관 생성이 필요하므로 치료대상 암종이 매우 광범위하다는 점이다. 또한 대부분의 정상 내피세포는 증식하지 않으므로 therapeutic index가 낮을 뿐 아니라 (Table 5), 예상되는 부작용도 생리기, 황체 형성기, 임신부에서 태아발육 그리고 상처치유의 지연 정도이다. 단지 수술후 보조요법의 개념으로 투여시에는 반드시 상처치유기를 감안하여 투약시기를 결정해야 함이 고려할 사

항이다. 이러한 치료는 임상적으로 ① 암의 가족력이 있거나 BRCA 등의 유전자 이상이 있는 경우, 암전구 병소, multiple nevi 등이 있는 환자에서 예방적 치료로 사용하거나, ② 기존의 항암제와 함께 보조치료로서 병용하거나, ③ 완전관해 유도후 강화요법으로 사용, ④ 혹은 치료에 반응이 있는 환자에서 주된 치료로서 사용할수 있을 것으로 기대하고 있다. 아직까지는 이와같은 치료에 따른 종양혈관의 변화기전 및 그 과정에 대해서는 알려진 바가 거의 없으나 종양의 치료가 성공적인 경우 종양혈관이 완전히 소실됨은 확인되었다. 방사선 치료에 의한 종양혈관의 소실 기전은 일부가 밝혀졌는데, 그 과정은 먼저 혈관벽의 mucopolysaccharide cement가 손상을 받고 histamine과 serotonin의 분비에 의해 혈관벽의 막투과성이 증가한 다음, 점차적인 내피세포의 손상에 따라 모세혈관이 폐색되면서 혈관밀도가 감소하게 된다. 그러나 이와같은 현상이 단순히 종양의 축소에 의한 부수적인 현상인지, 아니면 혈관소실이 종양의 축소를 유도하는 근본적 기전인지는 확실하게 규명되지 않았다. 과거 5년간 중요한 진전이 있었는데, 이는 anti-angiogenic agent가 임상적으로 적용되어지기 시작하였다는 점으로, 최근 논문들에서 anti-angiogenic therapy의 잠재적 역할이 소개되고 있다. Antiangiogenic therapy의 진정한 효과는 현재 진행되고 있는 임상연구가 끝난 후에야 명백하게 밝혀질 것이다.

1) 혈관생성인자 억제

대부분의 혈관생성인자는 헤파린과 결합하여 형태

Table 6. Substrate Specificity of MMPis

MMPi	Spectrum of activity	Targets
AG3340 (Agouron)	selective	stromelysin 1, gelatinase A,B, collagenase-3
Batimastat (British Biotech)	broad	
BAY 12-9566 (Bayer)	selectiv	stromelysin 1, gelatinase A,B collagenase-3
CGS 27023A (Novartis)	broad	
D2163 (Chiroscience)	selective	
Marimastat (British Biotech)	broad	
Ro32-3555	selective	interstitial collagenase

적 변화를 이루어야만 각 혈관생성인자의 수용체와 결합하여 작용을 나타내게 된다. 따라서 헤파린과 구조가 유사한 물질을 이용하여 혈관생성인자가 수용체와 결합하는 과정을 방해하여 혈관생성을 억제하는 치료 개념에서 신약들이 개발되었다[18,19]. 현재 임상시험 중인 약제들로는 suramin (미국), pentosan polysulfate (유럽), tecogalan sodium (일본) 등이 있다. 각각의 혈관생성인자를 억제하는 개념에서 각 인자에 대한 인형항체 (humanized antibody)를 사용하는 방법이 연구 중이다. VEGF에 대한 항체는 제1상 임상연구에서 안정성이 확인되어, 제2상 연구에서 효능성을 확인 중이다. 또한 VEGF 수용체 (flt-1)의 일부 조각을 투여함으로써 이 조각이 VEGF와 결합하도록 유도하여 VEGF가 VEGF의 수용체와 결합하는 것을 억제하는 방법도 연구 중이다. VEGF나 bFGF에 의해 혈관이 생성되는 과정에서 내피세포가 vitronectin의 수용체인 $\alpha_5\beta_3$ 를 통해 세포의 기질인 vitronectin에 결합한다. 따라서 $\alpha_5\beta_3$ 에 대한 항체를 투여함으로써 이 과정을 억제시킬 수가 있다. 이같은 개념에서 $\alpha_5\beta_3$ 에 대한 인형항체 (vitaxin)가 개발되어 안정성에 대한 연구가 진행 중이다.

2) 단백질해효소 억제

암세포나 내피세포가 이동하기 위해서는 주위 세포의 기질을 용해시켜야 하며 이 과정에서 단백질해효소 (matrix metalloproteinase)가 작용한다. 이 효소는 Zn^{++} 이온이 구조체내에 있어야 활성화가 되므로 이 이온의 작용을 억제하는 펩타이드를 합성하여 치료에 이용하

는 개념이다. 이 개념은 원래 1980년 류마티스성 관절염에서 연골의 파괴를 억제하기 위해 개발되었으나 암 치료분야에 응용되면서 임상연구가 활발하게 진행되었다. 현재는 경구투여제 (marimastat)도 개발되어 항암제와 병용투여시의 효능에 대한 연구가 진행 중이다 (Table 6).

3) 인체내 존재하는 혈관생성억제인자의 이용

인체내에는 불필요한 혈관생성을 억제하기 위해 정상적으로 혈관생성억제 인자가 존재한다. 이 중에서도 특히 혈관생성과는 무관한 거대분자의 내부에 강력한 혈관생성억제기능이 있는 소분자가 존재하며, 단백질해효소에 의해 거대분자로부터 혈관생성억제인자가 분리되면 혈관생성조절이 이루어진다. 대표적인 예는 플라스미노젠 (plasminogen)에 내제하는 안지오스타틴, 18형 콜라겐에 내제하는 엔도스타틴, 프로락틴 (prolactin)에 내제하는 16 kDa의 분자 등이다. 이 혈관생성억제인자를 합성하여 반복적으로 실험쥐에 투여시에 실험쥐에 생성된 종양이 소실되어 임상응용을 위한 연구가 진행 중이다.

4) 직접적인 내피세포의 증식 억제

곰팡이 (*Aspergillus fumigatus fresceniensis*)로 부터 추출된 물질로, 원래는 구충제로 사용되었으나 독성이 심하여 폐기되었던 약제가 다시 혈관생성억제제 (TNP-470)로 개발되었다. 이 약제는 원발병소에서의 종양 증식과 혈관생성을 억제할 뿐 아니라 암 세포의 전이도 억제시킴이 확인되었다. 이 제제는 혈관생성억제제

Table 7. Representative Mechanistic Effects of Chemotherapeutic Agents

Agent	Effect
Cisplatin	Releases IL-1 and IL-6
	Decreases MMP-2, uPA
Cyclophosphamide	Increases VEGF, CD31
Docetaxel	Induces EC apoptosis
Doxorubicin	Inhibits MMP-1
	Decreases collagen synthesis
	Increases EC NOS→enhanced superoxide formation
Methotrexate	Decreases serum VEGF
Paclitaxel	Induces EC apoptosis
	Lowers interstitial pressure
	Increases uPA and MMP
	Increases TIMP release
Vincristine	Decreases MMP-2 and MMP-9 secretion

Abbreviations: IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; uPA, urokinase plasminogen activator; VEGF, vascular endothelial growth factor; EC, endothelial cell; NOS, nitric oxide; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase

로서는 가장 연구가 많이 시행된 약제로 현재는 기존의 항암제와 병용투여시의 효능에 대한 연구가 진행되고 있다.

5) 생성된 혈관의 직접적 억제

혈관을 직접 공격하는 독성물질을 내피세포내로 투여하는 개념으로, 독성물질을 전달하는 매개체로는 내피세포에 대한 항체, 펩타이드, 유전자요법 등이 이용되고 있다. 예를들면, 인티페론-감마를 분비하는 종양을 실험쥐에 주입하면 생성된 종양의 내피세포는 특이적으로 MHC class II 항원을 발현한다. 이때 이 항원에 대한 항체에 독소를 결합하여 투여한 결과 종양이 소실되었다. 이러한 연구결과에 근거하여, 혈관을 직접 공격하는 개념이 정립되었으며, 이 방법을 보다 개

발하기 위하여 세포파괴 능력이 있는 유전자를 내피세포에만 존재하는 프로모터 유전자(promotor)에 의해 발현시킴으로써 내피세포만 선택적으로 파괴하는 연구가 진행중이다.

6) 종양내피세포의 선택적 억제

세포생리학이 발전함에 따라 정상 내피세포와 종양 내피세포 사이에는 생물학적 활성에서 차이가 있음이 확인되면서 이들 활성의 차이를 치료에 이용하려는 연구가 진행중이다. 즉, 종양 내피세포는 혈관주위세포(pericyte)가 없으며, sulfated proteoglycan의 함유가 낮은 반면, 특정 항원(endoglin, flk-1, tek)을 발현하므로 이 차이를 치료제의 개발에 이용하려는 개념이다.

Table 8. Criteria for Antiangiogenic Activity

<ul style="list-style-type: none"> · Differential cytotoxicity · Alters endothelial cell function · Critical mechanistic effects · Inhibition of angiogenesis in vivo

Table 9. Potential Mechanisms of Resistance

<ul style="list-style-type: none"> · Protective tumor microenvironment · Chemotherapy induced tumor hypoxia stimulate angiogenesis · Regrowth independent of angiogenesis · Ineffective pharmacokinetics
--

7) 혈관생성억제 치료 시행의 원칙

혈관생성 억제제를 이용한 대부분의 실험적 결과는 종양을 완전히 제거하는 것이 아니고 종양의 증식을 억제하는 효과가 주로 관찰되므로, 장기간의 약제투여가 바람직하며, 종양의 부하가 작은 경우에 기존의 항암제와 병용함으로써 상승효과를 기대할 수가 있다. 다행히도 내피세포는 세포들 사이에 동질성을 유지하고 있으며, 유전자의 변화가 없는 정상세포이므로 약제의 장기투여에 대한 내성의 발생은 예상되지 않아, 혈관생성억제 치료의 개념이 추후 암 치료효과를 증가시키는데 기여할 것으로 기대된다.

8) 항암제의 혈관생성 억제

모든 종류의 항암제는 혈관생성 억제능이 있다고 보고되었다(Table 7). 어떤 약제는 매우 낮은 용량에서도 우수한 혈관생성 억제능을 갖는 반면에, 다른 약제는 거의 세포 독성 용량에서 혈관생성 억제능을 갖는다. 일부의 항암제는 한 동물모델에서 매우 우수한 혈관생성 억제능을 나타내는 반면 다른 동물모델에서는 전혀 효과를 나타내지 못하기도 한다. 이와같이 상이한 결과가 나타나는 이유중 하나가 아직까지 항암제의 혈관생성 억제능을 평가하는 정확한 기준이 마련되지 않았기 때문이다. 항암제는 혈관생성 cascade의 여러 단계에서 억제 작용을 나타내기 때문에 혈관생성 억제능을 약제들간 상대적으로 평가하기 위해서는 다양한 기준이 필요하다(Table 8). 현재 널리 사용되고 있는 약제중에서도 혈관생성 억제능이 있다는 사실이 최근 data에서 증명되고 있다. 마찬가지로 임상 의사들이 수년동안 인지하지 못하고 사용한 혈관생성 억제제도 있을 것이다. 이러한 의미를 확장하면, 항암 약물에 대한 저항성은 혈관생성 억제능에 대한 저항성

을 의미하기도 한다. 반면, 일부 약제는 종양세포에 나타나는 효과와는 별개로 독립적으로 혈관생성 억제능을 갖기 때문에 혈관억제 치료는 약제저항성을 극복하는 치료로 정립되고 있다. 그러나, 이러한 치료만으로는 암을 완치할 수가 없는 단점이 있다. 이것은 혈관생성 억제치료에 대해서도 저항성이 나타나기 때문이다(Table 9). 따라서 이들 혈관생성인자나 내피세포를 대상으로 하는 약제를 현재 시행되는 항암약물치료와 어떻게 조합을 하느냐 하는 것이 임상 연구분야에서 매우 중대한 과제로 대두되고 있다[20].

9. 혈관생성 억제제를 위한 새로운 효능 평가기준 개발

의학의 발전에 따라 엄청난 속도로 새로운 약제와 투여방법이 개발되고 있어, 실제 항암효과가 있는 약제 혹은 투여법을 신속하게 확인하여 임상적용하는 것이 매우 중요한 문제로 대두되고 있다. 생물학적 활성을 억제하는 대부분의 약제는 세포독성보다는 세포증식 억제효과가 주된 작용기전이므로 일반적으로 항암제를 개발하는 과정에서 사용하는 기준을 똑같이 적용할 경우, 실제 약 효과를 정확하게 평가하지 못할 가능성이 높으므로, 이에 적합한 약제평가 기준을 설정하는 개념이 제시되고 있다. 즉 항암제는 투여 용량에 비례하여 독성이 증가되므로 독성을 기준으로하여 투여 용량을 정하고 효과를 평가하지만 생물학적 활성억제제는 독성이 관찰되지 않거나 독성이 나타나는 용량과 약제의 효과가 나타나는 용량과는 무관할 가능성이 높으므로, 내약량(maximum tolerated dose)보다는 최대 억제농도(maximum target inhibiting dose)를 이용하여 약제의 효과를 평가함이 바람직하다. 이 두가지 농도가 서로 다를 경우는 무작위화에 의한 비교연구

(randomized phase II trial)로서 효과적인 농도를 선정해야 하겠다. 또한 활성억제제는 종양의 괴사 및 퇴행을 유도하지 않으므로 약제의 효능평가를 종양의 크기 감소로서 시행할 수 없다. 이와같은 경우에 대비한 새로운 평가기준이 반드시 필요한 시점이며, 현재까지 제시되고 있는 효능평가 기준은 완치를 혹은 반응률의 생존율, 삶의 질 평가, 그리고 활성 표지자 등이 있다.

10. 생물학적 활성을 이용한 병기 설정과 생물학적 치료

아직까지 암의 진행시기별 생물학적 활성의 차이에 대한 조사와 그 발현에 따른 선택적 치료에 대한 연구는 많지가 않다. 암의진행에 따른 생물학적 활성의 발현은 크게 3단계로 구분할 수가 있다. 첫째는 종양성장인자의 autocrine 경로에 의한 증식기 (proliferation stage)이다. 이 시기는 종양에서 발현되는 여러 가지 종양성장인자, 혈관생성인자의 발현 및 혈관신생능이 이 시기를 대표하는 생물학적 활성이다. 두번째 시기는 암의 침윤이 시작하는 시기로 기저막과 세포외 기질을 용해시킬수 있는 단백분해효소의 생성 및 활성화의 증가와 이들 단백분해효소 억제물질의 감소에 따른 불균형이 초래되는 시기이다. 이 시기에는 MMP-2, MMP- 9, uPA의 증가 및 PAI-1, TIMPs의 감소 등이 대표적인 생물학적 활성이 될 수 있다. 세번째 시기는 암의 전이가 발생하는 시기로 세포 유착분자의 활성이 나타나는 시기이다. 따라서 이 시기에는 세포부착능의 증가가 대표적 활성이 된다. 이러한 각각의 생물학적 활성은 각각의 특이적 억제제로 조절이 가능하므로, Biological Stage-oriented Biological Treatment 개념에 근거하여 생물학적 치료제의 개발이 필요한 시점이다. 그리고 생물학적 치료를 시행할 경우 왕성하게 생물학적 활성이 발현하고 있는 대상 환자를 정확하게 선정함으로써 치료의 specificity를 증가시키고 그 결과 치료효과를 증가시킬 것으로 기대한다[27].

결 론

암 치료율을 높이기 위해서 새로운 항암제의 개발

과 함께 암세포의 생물학적 활성에 근거한 새로운 개념의 치료제가 집중적으로 개발되고 있으며, 특히 개발된 약제의 투여방법에 대한 연구도 매우 활성화되고 있다. 그러나 암세포의 이형성 (heterogeneity)이 존재하는 한, 수술적 제거가 불가능한 암을 완치하기는 매우 힘든 것이 현대의학의 분명한 한계점이다. 이러한 치료경험에 근거하여 암의 완치를 증가보다는 암을 가지고 있더라도 암의 활성을 억제함으로써 더 이상의 진행을 차단하여 환자의 생존기간을 증가시키고 삶의 질을 향상시키는 치료개념 (living with cancer)이 21세기의 암 치료개념으로 새로이 제시되고 있으며, 이를 위해 가장 연구되는 분야가 혈관생성 억제치료이다.

참 고 문 헌

1. Cross M, and Dexter TM: *Growth factors in development, transformation, and tumorigenesis. Cell 64:271-280, 1991*
2. Folkman J: *How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? Cancer Res 46:467-473, 1986*
3. Maione ET, and Sharpe RJ: *Development of angiogenesis inhibitors for clinical applications. TIPS 11:457-461, 1990*
4. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG: *Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. Cell 64:327-336, 1991*
5. Kim KJ, LI B, Winer J: *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. Nature 362: 841-844, 1993*
6. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J: *Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 324:1-8, 1991*
7. 곽현주, 김용배, 민병소, 맹호영, 송승훈, 정혜원, 김태수, 정희철, 라선영, 정현철, 노성훈, 노재경, 민진식, 김병수: 위암조직에서 Midkine 유전자 발

- 현. 대한암학회지 29:202-211, 1997
8. 정현철, 라선영, 정희철, 곽현주, 공수정, 노성훈, 노재경, 민진식, 김병수: 생물학적 치료 목표로서 위암에서 *Midkine* 발현의 탐색. 대한암학회지 29:69-80, 1997
 9. Chung HC, Rha SY, Kim JH, Roh JK, Min JS, Lee KS, Kim BS: *Detection of circulating angiogenic factors in operable breast cancer. Proc San Antonio Breast Cancer Sym 41:242, 1996*
 10. Chung HC, Rha SY, Roh JK, Min JS, Lee KS, Kim BS, Kim JJ: *Detection of circulating angiogenic factors in advanced breast cancer patients. Proc San Antonio Breast Cancer Sym 46:62, 1997*
 11. Nae Choon Yoo, Hyun Cheol Chung, Hei Cheol Chung, Joon Oh Park, Sun Young Rha, Jae Kyung Roh, Jin Sik Min, Byung Soo Kim, Sung Hoon Noh: *Synchronous elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlates with gastric cancer progression. Yonsei Med J 39:27-36, 1998*
 12. Hyun Cheol Chung, Sun Young Rha, Joong Bae Ahn, Kwang Yong Shim, Nae Choon Yoo, Jae Kyung Roh, Kyong Sik Lee, Jin Sik Min, Byung Soo Kim and Jin Ju Kim: *Menstrual state should be considered in determining seropositivity of soluble angiogenic factors in breast cancer. Int J Molecular Med 2:465-470, 1998*
 13. Chung HC, Rha SY, Park JO, Yoo NC, Kim JH, Roh JK, Min JS, Lee KS, Kim BS, Kim JJ: *Physiological and pathological changes of plasma urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and urokinase-type plasminogen activator receptor levels in healthy females and breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 49:41-50, 1998*
 14. Kyong Sik Lee, Sun Youn Rha, Sea Joong Kim, Jae Kyung Roh, Byung Soo Kim, Hyun Cheol Chung: *Sequential activation and production of matrixmetalloproteinase-2 during breast cancer progression. Clin Exp Metastasis 14:512-519, 1996*
 15. Sun Young Rha, Jae Kyung Roh, Kyong Sik Lee, Jin Sik Min, Byung Soo Kim, Hyun Cheol Chung: *Sequential production and activation of matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9) with breast cancer progression. Breast Cancer Res Treat 43:175-181, 1997*
 16. Sun Young Rha, Woo Ick Yang, Jae Kyung Roh, Jin Sik Min, Kyong Sik Lee, Byung Soo Kim, Hyun Cheol Chung: *Different expression patterns of MMP-2 and MMP-9 in breast cancer. Oncology Rep 5:875-879, 1998*
 17. Denekamp J: *The current status of targeting tumor vasculature as a means of cancer therapy: an overview. Int J Radiat Biol 60:401-408, 1991*
 18. Frank Czubayko, Richard V Smith, Hyun Cheol Chung, Anton Wellstein: *Tumor growth and angiogenesis induced by a secreted binding protein for fibroblast growth factors. J Biol Chem 269:28243-28248, 1994*
 19. Rha SY, Noh SH, Kwak HJ, Wellstein A, Roh JK, Min JS, Kim BS, Chung HC: *Comparison of biological phenotypes according to midkine expression in gastric cancer cells and their autocrine activities could be modulated by pentosan polysulfate. Cancer Letters 118:37-46, 1997*
 20. Rha SY, Kwak HJ, Chung HC, Roh JK, Noh SH, Min JS, Kim BS: *Chemosensitization effects of biological agents in human gastric cancer cell lines. Proc 89th Ann Meeting of AACR 39:592, 1998*