

## 종양의 치료방침에 관한 최근의 화제

Neil T. Gorman\*, BVSC, PhD

이 성 희\*\*, PhD

이 발표는 최신의 종양증례의 치료방침에 관한 모든 것을 커버하는 것은 아니다. 화제의 중심은 본 분야의 열쇠가 될 수 있는 영역에 있어서 또 이 분야의 보조적 자료가 되는 것이다. 제25차 세계수의학대회 회보(일어판)에서 발췌 번역한 것이다.

### A. 종양수술학

외과수술은 종양질환의 진단 및 치료의 중심적 역할을 다하고 있다. 화상진단법, 수술기구, 컴퓨터화 및 비외과적 치료법 등의 발전은 외과수술의 중요성을 저하시키는 것은 아니고, 오히려 각기의 전문영역에 필요한 기법을 보충하는 것이었다. 수의종양학에 있어서는 외과수술의 가치는 타의 치료법의 이용에 제약이 있다고 하는 단순한 이유에서 종양내과 보다 더욱 높다고 생각된다. 종양외과에 가장 흥미를 나타내는 외과외에 의해서 수술수기에 관해서는 중요한 진전이 이루어져 왔다. 독자는 Withrow 선생, White 선생, Pavletic 선생의 논문을 꼭 참조해 주시오.

종양치료중에서 외과가치루는 역할을 정리하면 다음과 같다.

1. 생검법
2. 예방적 수술법
3. 완전적출술
4. 종양세포 감수술

### 5. 고식적수술

어떠한 수술을 행하는 경우에도, 술전에 그 수술의 역할을 가급적 확실하게 인식해둘 필요가 있다. 이와 같은 일로 수술중에 일어날 수 있는 일에 대처할 수 있는 준비가 가능하며, 수술중의 부적절한 조작이나 기구의 부족을 방지한다.

#### 생검법 :

종양을 치료할 경우 어떤 시점에서 반드시 병리조직진단을 행할 필요가 있다. 예외는 당연히 있지만 가장 적절한 치료법을 선택하기 위해서는 치료개시전에 진단용의 조직샘플을 얻는 일이 요구된다. 타의 문헌 등에 여러가지의 생검기법이 기술되어 있으며 여기에서는 생검법에 관한 몇가지의 기본적 사항에 대해서 기술한다.

1. 생검은 이상적으로는 권장할 수 있는 치료법(예를 들어 완전적출술)에 영향을 준다는가 타협을 부득이 하게 시킨다든지 해서는 안된다. 따라서 생검부위는 그후의 수술에 있어서 술야에 포함되어 그 반흔조직도 쉽게 절제될 필요가 있다.

2. 생검에 의해서 종양의 국소적 파종에 생기는 위험성을 최소화할 필요가 있다. 건상한 해부학적면 내지 구획의 생검중 혹은 생검후의 종양이나 장애종 형성에 의한 파괴내지 종양세포에 의한 오염을 방지해야 한다. 많은 생검부위가 필요할 경우, 각 부위에는 새로운 침을 사용할 필요가 있다.

3. 절개내지 절제생검에서는 종양을 적절하게 노출해서 종양과 그 주위조직의 침윤하고 있지 않은 면의 파괴를 최소화할 필요가 있다.

4. 일반적으로 생각하고 있는 것과 반대로 실제의

\* Head of Research, Waltham Centre for Pet Nutrition, Freaby Lane, Waltham-on-the-wolds Leicestershire, LE14 4RT, U.K.

\*\* 이 성 희(역자), 인제축산업협동조합, 동물병원장

생검에 의해서 원격전이가 발생하는 일은 거의 없다. 체강내에 있는 종양은 예외이며, 생검에 의해서 종양이 유출하지 않도록 충분히 주의할 필요가 있다.

**예방적 수술법 :**

예방적 수술이란 종양치료후의 예상되는 발생률 내지 재발률을 저하시키기 위한 수술로 정의된다. 수의 종양학에 있어서도 몇가지의 일반적 더욱 중요한 본법의 응용례가 있다.

a) 유선종양 : 자견의 성성숙전의 난소적출술에 의해서 예상되는 비수술건의 악성유선종양 발생률을 1% 이하로 저하시키는 일이 기히 확립되었다. 이 예방효과는 난소적출술이 처음의 발정기 이후에 행해지면 서서히 저하하여 약 2세가 되면 종양발현 저하작용은 거의 기대할 수 없다. 적어도 반수이상의 악성유선종양이 에스트로젠수용체를 가지고 있지만 종양적출시의 난소적출이 그후의 재발내지 전이를 지연시키는가 어떤가 대해서는 증명되지 않았다.

b) 양성종양 : 난소적출술은 자견의 양성종양(평활근종, 섬유평활근종)의 발생 및 재발의 방지에 유효하다. 수술은 본종의 치료의 일환으로서 국소적출술과 병용해서 실시하는 것은 당연하다.

c) 정소종양 : 개의 정소종양의 발생은 음낭내의 정소보다 정류하고 있는 것에 많다. 음고와 관련한 정소종양에서는 세르톨리세포종과 정상피종이 다발한다. 음고는 유전적 질환이며 거세가 가장 바람직하다.

d) 고양이의 피부 편평상피암 : 고양이의 색소가 없는 피부에 발생하는 편평상피암은 자외선조사(일광)와 관련한다. 많은 증례에서 종양발생전에 비악성의 색소침착성 병변이 인정된다. 이시점에서 광범한 국소의 적출술(이개와 비부의 전적출술 등)을 행하면, 이어서 생기는 치료하기 곤란한 악성병변의 발생의 예방에 성공하는 일이 많다.

e) 결장직장종양 : 사람과 같이 개의 하부결장의 폴립 병변이 암화하는 가능성이 시사되고 있다. 조기에 광범위하게 절제술을 행함으로써 흑종의 결장직장암의 예방의 가능성이 시사되고 있다.

**완전적출술 :**

많은 종양증례는 외과적출술에 의해서만 치유에 성공하든가, 국소적인 치유에 성공한다. 수의종양수술학의 영역에서는 수술이 유일한 치료법으로서 널리

이용되고 있다. 완전한 종양적출술은 다음의 2개의 단계로 나누어 진다.

a) 종양의 적출

b) 술창의 재건

외과의는 이와같은 것을 충분히 인식하고 각 수술 단계를 나누어서 계획을 수립할 필요가 있다.

**종양절제의 기본 :**

① 피부절개 및 종양의 노출 : 절제부위에 용이하게 접근할 수 있는 것은 적절한 마아진(margin)을 확보하고 불필요한 난잡한 조작에 의해서 종양의 일부를 적출하고 일부를 남겨두는 일을 피하기 위한 필수적인 점이다. 술전의 생검 혹은 전회의 적출에 수반한 반흔 중에는 종양세포가 포함되어 있다고 생각하고 이 부위를 절제할 뿐만아니라 이 부위는 종양부라고 생각하고 넓게 수술을 실시해야 한다.

② 종양적출시의 마아진 : 완전적출의 성부는 종양주위의 정상조직의 마아진을 적절히 제거하는가 어떤가에 크게 영향된다. 육안적으로 틀림없이 정상조직일지라도 종양주위는 자주 종양세포가 침윤한다. 이와같은 국소침윤의 유무는 조직형이나 종양의 악성도에 밀접하게 관련한다. 일반적으로 악성도가 높을수록 국소침윤의 가능성은 높으며 보다 넓은 마아진을 적출할 필요가 있다. 적절한 마아진의 설정을 행하지 않았을 경우 비참한 결과를 초래하는 경우가 있다.

**마아진의 3가지의 형 :**

국소적 절제 : 종양을 그 포막 혹은 그 인접부 내지 약간의 주위조직을 포함해서 절제하는 방법을 국소적 절제 혹은 단순하게 절제하고 한다.

적음 : 양성종양으로 국소침윤 경향을 전연보이지 않는 것(예를들어 지방종, 피지선종 등).

금기 : 침윤성의 양성종양(침윤성지방종 등), 모든 악성종양, 증례에 따라서는 주위의 정상조직의 보존을 위해서 종양조직 변연을 넘어서는 안되는 것도 있다. 고양이의 양성갑상선 선종의 적출시에 피막절개를 해서 상피소체를 보존할 것 및 중추신경계의 수막종의 절제에 레자절개법을 이용하는 것은 이것의 전형적인 예이다.

광범한 국소적 절제 : 종양과 함께 주위의 명확한 정상조직을 포함해서 마아진을 설정해서 절제하는 방법이다. 이 형의 절제법은 악성종양으로서 주위에 침

윤할 가능성이 적은 것에 적당한 방법이다. 마아진의 넓이는 각 종양에 특이적인 국소침윤에 관한 정보를 근거로 예측해서 설정한다.

**적용 :** 주위에 침윤하는 양성종양(침윤성 지방종 등), 국소침윤의 가능성이 적은 악성종양(편평상피암 등).

**금지 :** 국소침윤의 가능성이 높은 악성종양(육종 등).

**근치적 국소절제 :** 종양을 주위의 정상조직으로 더욱 종양침윤을 저지하는 근막면 또는 마아진을 넓혀서 적출하는 방법을 근치적 국소절제 혹은 구획절제술이라고 부른다. 이 형의 절제는 빠르고 광범한 발육을 나타내고 주위조직을 압박하는 종양의 적출에 응용된다. 이와같은 압박에 의해서 형성되는 소위 "위포막"에는 통상 종양세포가 침윤해서 야기되며 수술시의 마아진을 지표로 하면 꼭 국소재발한다. 육종은 특히 이 형의 발육패턴을 나타내며, 근막을 통해서가 아니라 그것에 따라서 발육한다. 이와같은 특징을 나타내는 종양에서는 단적으로 더욱 넓은 마아진을 취하는 것보다 해부학적 구획을 모두 적출하는 것이 권장된다.

**적용 :** 국소침윤의 가능성이 높은 악성종양(육종 등). 근치절제에는 다음의 방법이 사용된다.

**구획절제 :** 본 법은 종양주위의 모든 면의 종양침윤이 없는 근막으로서 해부학적으로 구별되는 모든 것을 절제하는 방법이다. 이 구획에 포함되는 혈관신경 임파관은 모두 적출한다. 필요한 경우 종양을 둘러싼 피부는 광범한 마아진도 적출한다.

이 방법은 특히 4지의 종양에 널리 응용되고 있으며, 각 근막은 해부학적 구획의 마아진으로 된다.

**근근절제 :** 본 법은 근중에 포함되는 소종양으로서 근막을 파괴하지 안한 것에 적합한 방법이다. 이와같은 종양은 혈관 및 신경을 포함해서 종양침윤이 없는 근건막 구조를 전부 절제함으로써 안전하게 적출할 수 있다. 그러나 다음과 같은 정황에서는 단각술이 적용이다. 즉, 관절을 포함한 종양때문에 적극적 수술이 필요한 경우, 종류가 커서 적당한 구획내지 근근절제가 불가능한 경우, 재발성종양으로 기히 해부학적 구획이 전번의 수술에 의해서 파괴되어 근막면의 확인이 불가능한 경우, 종양적출에 의해서 4지의 기능이 현저하게 저해되는 경우.

③ **소속임파절 :** 전이방지를 위해서 관례에 따라 소

속임파절을 제거하는 일에 관해서는 많은 의문점이 제시되고 있다. 그 절제에 의해서 생체의 기능인 술후의 국소면역능에 의해서 잔존하는 종양세포의 제거가 장해될 가능성이 있다. 일반적으로 항상 임파절을 제거하는 것은 옳은 일이라고 할 수 없으며, 다음과 같은 경우에 한해서 실시해야 한다. 즉, 병력에서 임파절에 종양세포의 존재가 확인된 경우, 임파절이 수술시에 육안적으로 명확히 이상했을 경우, 수술마아진의 설정으로 임파절이 포함되는 경우(예를들어 구획절제내에 존재하는 경우).

④ **혈관의 폐쇄 :** 절제술중에 종양으로의 공급혈관을 일시적으로 폐쇄함으로써 전이성 파종의 위험성을 저하시킨다고 말하고 있다. 그러나 이 조작의 효과는 아직 증명되지 못하고 있다.

⑤ **종양세포에 의한 오염의 경감 :** 종양절제시에 종양조직을 직접 조작해야만 하는 경우, 피부봉합시에는 술야를 재차 드레이프해서 기구도 교환해야 한다. 술야의 세정은 잔존 종양세포의 제거의 한 방법이다. 그러나 세정은 단적으로 잔존종양세포의 분포를 바꿀 뿐 더욱 국소적인 면역능을 저해할 가능성이 있다는 것도 충분히 알고 있어야 한다.

⑥ **수술창의 합병증 예방 :** 수술창의 합병증의 가능성을 가급적으로 방지하기 위해서 세심한 주의를 할 필요가 있다. 혈중 장애중, 감염은 모두 국소적인 식세포 작용을 지연, 장해시켜 종양세포계가 수술창에서 살아남을 가능성을 증대시킨다.

또 이와같은 합병증에 의해서 종양세포가 국소적으로 파종시킬 위험성도 있다. 섬세한 지혈, 사강의 방지 및 필요하다면 드레인의 적절한 설치에 의해서 이들 합병증의 위험성은 저하한다.

**종양세포 감수술 :**

많은 고혈종양의 치료법의 제일선택은 통상 완전적출술의 실시이지만 그것이 불가능한 정황도 존재한다. 예를들어 해부학적으로 필수의 부위가 완전적출에 의해서 저해되는 경우(CNS 종양), 절제술이 불성공에 끝나 재발종양의 완전절제가 곤란한 경우 혹은 육종 등의 형태로서 아주 적극적으로 절제를 시도해봐도 이상하게도 재발률이 높은 경우 등이다.

이들의 경우 적출은 불완전하게 된다고 생각해야 한다. 이같은 경우에도 수술은 유효하며 종류를 가급

적 절제하여 동시에 별도의 보조적인 치료를 행하여 잔존종양을 파괴한다. 수술과 더불어 보조적 치료가 필요하다라는 것은 꼭 그 증례의 치유를 기대할 수 없다는 것을 의미하지는 않는다. 사실 이와같은 짜맞추기의 치료법은 보다 치유의 가능성을 높혀 가장 바람직한 치료법이다(육종 등).

감수수술 즉, “대부분을 절제”하는 것은 종양세포의 수를 제일로 감소시킴으로서 방사선요법, 화학요법 혹은 온열요법 등 타의 치료의 효과를 높이기 위해서 이용되고 있다. 감수수술은 타의 비외과적 치료가 가능한 경우에만 실제로 응용된다. 적절한 타의 치료법과 짜맞추기를 하지 않는 한 감수수술은 불완전한 절제를 의미하고 있으며 꼭 재발한다.

통상 감수수술후는 방사선요법이나 화학요법이 행해지지만 그것은 이와같은 치료법의 효과가 큰 종류를 형성한 경우보다 비교적 소수의 종양세포가 존재하는 경우가 훨씬 높기 때문이다. 이 짜맞추기에서는 수술을 용이하게 하기 위해서 자주 순서를 역으로 하는 경우도 있다. 비외과적 치료에 의해서 감수함으로써 용이하게 근치적 절제를 달성시킬 수 있는 가능성이 있다. 큰 유선종양에 대해서 술전에 화학요법을 시행하여 수술을 쉽게 할 수 있게 하는 것은 이와같은 예의 하나이다.

#### 고식적 수술

동물의 생활의 질의 개선내지 유지를 목적으로 하여 꼭 예후의 개선이 되지 않는 증상의 경감을 목적으로 한 수술이다. 종양의 경과에 관한 현재의 지견으로서는 최종적인 치유가 불가능하다는 이유로 동물의 치료를 포기하는 것을 정당화 할 수 없다. 예를 들어 장기적 예후에는 가망성이 없는 예증에 있어서도 비교적 단순한 수술에 의해서 동물의 생활의 질을 충분히 개선시킬 수 있는 예가 많이 존재한다. 전신적으로 영향을 비치고 있는 큰 유선종양의 절제 혹은 궤양성의 피부종양의 절제는 자주 볼 수 있는 본 수술법의 예이다.

### B. 종양의 전신성의 영향

종양의 전신적 작용에 의해서 출현하는 병력은 타의 많은 질병과 공통하고 있으며 자주 비특이적인 임

상증상으로서 인정된다. 예를 들면 빈혈, 혈소판 감소증 및 종양관련의 고칼슘혈증이 수반하는 다음 다갈이다.

전신성의 대사에 미치는 영향은 내분비 질환에 유사하지만 종양부수 증후군이라고 불리워지고 있다.

#### 1. 정형적 종양부수 증후군

내분비선 유래의 종양은 기능성인 경우가 있으며 호르몬을 산생하여 표적장기에 작용한다. 내분비성 종양은 양성(개의 상피소체 선종 등) 혹은 악성(개의 췌도세포암 등)이다. 내분비 선종에 의한 전신에 대한 영향은 일반적으로 정형적 종양부수 증후군이라고 부른다. 혈청 호르몬치는 상승하지만 부신종양예증에서는 텍사메타손 억제시험의 결과가 이상한 것과 같이 정상적인 조정기구에 의해서 제어를 받지 않는다. 상승한 호르몬치는 대사기능을 초과해 버리며 예를 들어 인슐린종에 수반하는 저혈당을 인슐린에 저항해서 작용하는 많은 호르몬(글루카곤, 에피네프린, 성장호르몬, 글루코코티코이드)에 의해서 방지할 수 없는 상태로 된다.

개에 특이적으로 생기는 정형적 종양부수 증후군은 없지만 하수체 혹은 부신종양에 관련하는 부신피질 기능항진증 고가스트린혈증/고히스타민혈증 및 고인슐린혈증은 주의해야 할 질환이다.

- 부신피질기능항진증
- 고가스트린혈증
- 고히스타민혈증
- 췌도종양

#### 2. 이소성 종양 부수증후군

여러가지의 비내분비성 종양은 활성물질을 산생하여 순환혈중으로 방출한다. 펩타이드 호르몬이나 기타의 전구물질, 예를 들어 프로스타글란딘이나 효소류가 여기에 포함된다. 이들의 대개는 동정되어 있지 않지만 이들 “이소성 호르몬”의 작용에 의해서 원발성 내분비 질환에 유사한 증독한 대사성 이상이 유발된다. 때문에 이들 증후군은 이소성 종양부수 증후군으로서 알려져 있다. 이들 예로서는 항문낭의 아포크린선암이나 임파종과 관련하는 고칼슘혈증, 부적당한 항이노호르몬 분비에 의한 종양관련 증후군이 있다.

#### 1. 고칼슘혈증

고칼슘혈증은 개와 고양이에서 볼 수 있는 가장 많

은 이소성 종양부수 증후군이며 자주 악성종양시에 볼 수 있는데 기타의 요인도 관여하고 있다. 고칼슘혈증은 골재흡수 및 장관으로 부티의 칼슘흡수의 증가에 의해서 생기지만 발생메카니즘은 많은 예에 있어서 명확하지 않다. 고칼슘혈증이 생기는 증례는 그 종양이 형에 의해서 다음의 4군으로 분류된다.

1) 임파종식성 질환 : 사람과 비료하면 소동물에서는 임파종이나 다발성 골수종 등의 조혈계 종양에 관련해서 고칼슘혈증이 가장 많이 발생한다. 어떤 보고에서는 임파종 증례의 15%가 초진시에 고칼슘혈증을 나타내고 있었다. 이들의 임파구 및 형질세포 종양에서는 파골세포기능이 항진해서 재흡수를 항진한다.

2) 골전이가 있는 고형종양 : 고형종양이 골에 침윤한 경우 자주 고칼슘혈증이 유발된다. 유선, 체외분비선, 폐, 비강의 선암은 자주 국소적 혹은 전이성으로 골 침윤하며 고칼슘혈증은 육종보다 많이 인정된다.

3) 골전이가 없는 고형종양 : 고형종양(사람의 신선암, 폐의 편평상피암) 및 개의 항문낭의 아포크린선암으로서 임상적으로 골격계전이가 없는 예증에 있어서는 최근까지 대사활성물질(이소성 부갑상선호르몬)을 산생하든가 혹은 정상세포를 자극해서 부갑상선호르몬양 물질을 산생, 방출시켜, 골재흡수를 증가시키(위상피소체 기능항진증)는 것으로 생각되어 왔다. 특히 항문낭의 아포크린선암에 있어서는 자주 본증을 볼 수 있으며 20% 이상에서 인정된다고 한다.

4) 상피소체 선종 혹은 선암 : 상피소체 선종 혹은 선암에 의한 원발성 상피소체 기능항진증 및 신질환에 속발하는 상피소체 기능항진증의 암증례에 있어서는 고칼슘혈증이 인정된다.

부갑상선호르몬과 같은 생물학적 작용을 가진 단백질 동정되어 있다. 아미노 말단의 배열은 PTH와 강한 상동성을 나타내지만, 기타의 구조는 여러가지이다. 이 단백을 코드하는 유전자가 클론화되어 그 결과 고칼슘 혈증을 수반하는 임파종 및 아포크린선세포에는 이 mRNA가 발현되어 있는 것이 나타났다. 이들의 결과에 의해서 이 증상에 관한 이해는 보다 발전했지만 유전자에 작용하는 신호가 무엇인가는 아직도 불명이다.

정상에서는 혈청칼슘은 좁고 일정한 레벨로 유지되며, 이온화 칼슘과 단백질결합 칼슘(주로 알부민)은 등

량함유된다. 산염기 평형은 이온화 칼슘에 영향하지만 일반적으로 산성측에서는 이온화 칼슘 분획을 증가시키고 염기측에서는 감소한다. 임상검사에서 일반적으 전혈청 칼슘농도를 측정하는데 생물학적 활성은 이온화 칼슘이 존재한다. 환자의 칼슘의 상태를 파악하기 위해서는 전칼슘농도는 혈청단백량 특히 알부민량과 함께 측정해야 한다. 저영양 혹은 간부전 때문에 저알부민 혈증을 수반하는 암증례에 있어서는 혈청칼슘은 약간 상승한 것과 같이 보일 경우에 있어서도 생명에 의한 위험이 있는 고칼슘혈증을 보일 때가 있다. 최소한 일기기는 하지만 개의 다발성 골수종 증례에 있어서 중도의 고칼슘혈증을 나타내면서도 과잉한 칼슘을 단백이 결합하기 때문에 임상증상을 나타내지 않는 것도 있다.

고칼슘혈증을 수반하는 임상증상은 칼슘의 중요한 역할인 세포막의 안정성 및 흥분성의 유지를 반영한 것이다. 따라서 영향은 위장계, 신경근계, 신 및 심혈관계에서 특히 현저하다. 조기에 있어서 특이적이 아닌 소화기 증상은 식욕부진, 구토, 변비이며, 가장 중요한 것은 체염과 소화성 궤양이다. 신경근계에 있어서는 원기소실, 기면, 근 긴장의 저하 및 최종적으로는 혼수가 온다.

고칼슘혈증은 심부정맥에 관련될 가능성이 있다. 사람에게 있어서는 고칼슘혈증 환자의 가장 많은 사인은 심장운동정지이다. 고칼슘혈증의 신에 미치는 영향은 충분히 밝혀지지 않고 있지만 다뇨, 이어서 다음이 나타났다. 더욱 요세관의 장애가 생겨 구토나 음수량의 저하에 의해서 기허 존재한 탈수가 더욱 악화한다. 순환혈액량의 저하는 더욱 혈중 칼슘농도를 상승시켜 사구체 여과량을 저하시킨다. 최종적으로는 신장해의 악순환이 진행해서 고질소혈증, 산성혈증, 더욱 신부전에 이른다.

비록 경도의 신부전을 수반하고 있다고 해도 고칼슘혈증을 치유시키는 것은 가능하지만 치료를 하지 않으면 생명을 위협하는 합병증으로 된다. 따라서 암증례의 고칼슘혈증(3.2mmol/l)에 있어서는 증상의 유무에도 불구하고 치료를 개시해야 한다. 고칼슘혈증의 치료는 첫째로 순환혈액량의 회복, 칼슘의 요중배설의 촉진 및 본래의 원인에 대한 치료이다. 수액요법은 많은 예증이 탈수를 나타내기 때문에 고칼슘혈증

을 나타내는 증례치료의 중심이 된다. 생리식염수의 정맥내 수액은 사구체 여과량을 상승시켜, 칼슘의 배설을 촉진한다. 대량의 식염수 투여는 수시간을 요하기 때문에 신기능 및 심혈관계 모니터를 주의깊게 행할 필요가 있다. 충분한 수분보급이 행해진 후에 후로세미드(2mg/kg 1일 2회)와 같은 이뇨제를 투여해서 뇨세관에 있어서의 뇨중배설을 증가시킨다.

고칼슘혈증은 임파종이나 골수종 등의 조혈계 종양에 가장 많이 인정되기 때문에 코(르)티코이드스테로이드는 투여해야 한다. 글루코코티코이드의 약용량의 투여에 의해서 조혈계 종양세포에 의한 골재흡수인자의 산생, 배출은 감소한다. 그러나 타의 종양에 있어서는 글루코코티코이드의 효과는 기대할 수 없는 것 같다.

### 3. 타의 전신대사성 합병증

1) 간접적인 자극성 혹은 억제성의 작용에 의한 호르몬 산생량 및 대사량의 변화, 신종양에서는 국소적인 신허혈의 원인으로 되어 에리스로포이에친의 과잉산생내지 활성화를 유발하여 2차적인 적혈구 증다증을 나타낸다.

2) 호르몬에 의해서 조절되는 대사의 기질에 있어서의 변화에 의해서 내분비 부전과 유사한 증상을 나타낸다.

기능적인 체도종양에 의해서 고혈당이 생기는 것은 기히 기술했지만 고혈당은 큰 복잡내 종양이다. 간종양시에도 출현할 때가 있다.

큰 복잡내 종양 특히 섬유육종에서는 저혈당이 생기는 일이 있으며, 이것은 당의 과잉한 소비에 의한 것으로 생각된다. 광범한 원발성 내지 전이성 간종양과 관련해서 저혈당이 생기는 일이 있으며, 이것은 당신생의 감소에 의한 것이다. 다수의 백혈병 세포가 말초혈중에 존재하는 증례에 있어서는 인공산물로서 저혈당치를 나타내는 일이 있다. 그러나 이것은 채혈관 내에 있어서 백혈구의 당대사에 의한 것이다.

췌 이외의 종양조직으로부터의 인슐린양 성장인자(IFG)의 산생, 방출에 의한 저혈당에 관해서는 일정한 데이터를 얻지 못하고 있다.

3) 어떤 종의 종양산생물질이 호르몬에 반응하는 표적장기 내지 세포의 능력에 영향을 준다.

세르톨리세포 혹은 과립세포의 종양에서 분비되는 에스트로젠은 극적으로 더욱 자주 불가역성으로 개의

골수혈액 전구세포수를 감소시켜 범혈구 감소증을 발증시킨다. 사람 및 개의 흉선종에 관련하는 중증 근무력증은 아마도 아세틸콜린수용체에 대한 항체산생을 증가해서 발생한다.

### 4. 탈수

탈수는 종양발육에 수반한 전신성 대사변화로서는 가장 많다. 순환혈액량의 저하는 음수량의 저하, 장기의 구토 및 설사, 신질환 및 악성종양에 관련하는 기타의 대사와 내분비계의 합병증에 수반해서 발생한다. 수액, 전해질 및 혈액가스의 불균형의 시정에 의해서 증상은 극적으로 개선된다. 수분 부족량의 절반을 처음 2시간에 정맥내 투여하고, 나머지 부족분과 유지량은 하루동안 걸쳐서 투여한다. 수액중에는 심박수, 호흡수, 폐음, 혈청단백량, 전해질 및 중심정맥압을 주의깊게 모니터한다.

## C. 화학요법

임상의 현장에 있어서는 어떠한 형의 치료법이든 항암제의 유효한 사용을 위해서는 그의 기본적 원칙을 충분히 알고 있어야 한다. 이 장의 목적은 첫째로 종양중례의 치료에 화학요법제를 이용할 때의 기본원칙을 논함에 있다. 화학요법을 “최후의 몸부림” 혹은 “타의 방법이 모두 실패했기 때문에” 응용한다고 생각해야 한다. 이와같은 생각으로 사용한 경우, 임상적 유용성은 없다.

화학요법의 성공을 위한 요인 : 화학요법 성공을 결정하는 주요 원인은 종양의 증식성분, 종양의 배가시간, 종양의 이질성 및 약제 저항성이다.

종양세포의 증식시기 : 세포주기는 다음의 5가지의 주된 단계로 분류된다. 즉, Go, 휴지기; G1, 분열중기; S, DNA합성기; G2, 분열전기; M, 분열기이다. 종양중의 세포구성은 다음의 4가지로 나누어진다고 생각된다.

1. 여러가지 시기의 종양세포(G1, S, G2, M)
2. 분열을 휴지하고 있는 세포(Go)
3. 여러가지 시기의 비종양성 세포(G1, S, G2, M)
4. 분열을 휴지하고 있는 비종양성 세포종양의 증식성분은 세포분열을 위해서 DNA를 복제하고 있는

종양세포성 성분을 나타내고 있다.

종양의 발육은 Gompertzian 가설에 따른다고 생각되며, 초기에는 급속한 증식을 나타내고, 이어서 그것이 침체된다. 급격한 발육기에는 발육성분이 많다. 분열중에 있는 세포는 약제, 방사선, DNA를 장해하는 물질에 대해서 가장 감수성이 높다는 것이 알려져 있으며, 화학요법제는 증식성분의 비율이 높은 종양에 의해서 높은 효과를 나타낸다. 그러나 종양증의 휴지기 세포(Go) 성분이 화학요법에 대한 효과의 성부에게 크게 관계한다.

이 시기의 세포는 약제작용에 대해서 비교적 저항성이며 더욱 수주간에서 수개월간 분열을 하지 않고 화학요법이 가장 집중적일 행해지는 기간을 살아간다. 화학요법은 따라서 분열하는 세포 뿐만 아니라 휴지기에 있는 세포를 파괴할 수 있어야 하며 치료후에는 재증식하는 가능성이 있는 종양세포군을 남기지 않도록 해야 한다.

종양세포의 세포주기는 정상세포보다 짧다고 하는 큰 오해가 있다. 이것은 사실과 다르며 소화기의 상피세포나 골수 간세포에서는 자주 보다 증식성분의 비율이 높지만 세포주기는 타의 정상세포와 동등하다. 따라서 종양과 동등 내지 그 이상의 빠른 속도의 증식을 나타내는 정상세포는 세포장해성 약제에 아주 높은 감수성을 나타낸다. 다행스럽게도, 소화기 및 골수세포군의 속에는 아주 분열속도가 늦고, 직접 증식에 관련하고 있지 않은 간세포가 있으며, 약제에 의해서 세포장해를 되할 수 있다. 이들 조직의 세포가 약제에 의해서 장해를 받게 되면, 이들 비관련간세포가 분열, 증식해서 조직이 재생된다.

종양세포의 증식에는 2가지의 중요한 요인이 관여한다. 첫째는 적절한 혈액공급이며, 연속하는 세포분열에 필요하다. 만약 종양의 크기에 혈액공급이 다르지 못했을 경우 세포분열이 감소하여 세포사가 생긴다. 둘째는 세포의 분화능이다. 형질전환에 의해서 세포분열이 저해됐을 경우(예를 들어 미분화 유선암), 세포주기는 고도로 단축되어 증식은 아주 빠르다. 여기에 대해서 형질전환에 의해서 세포분화가 영향을 받지 않을 경우 세포주기보다 비종양성 세포와 유사하다.

종양의 증식성분은 그 자체가 종양의 발육을 결정

하는 유일의 요인은 아니다. 종양의 크기는 종류로 부터의 세포의 소실에도 영향을 받으며 때로는 그 양은 현저하다. 통상의 검사에서 거출되는 2~3mm까지의 종류에 있어서는 107~108개의 세포가 있으며 더욱 그중의 증식성분은 아주 적다는 것을 알아두는 것은 중요한 점이다. 증식성분의 임상적 의의는 일반적으로 종류세포가 증식상에 있을 때의 경우가 보다 화학요법에 감수성이 높다는 것이다. 따라서 증식성분의 비율이 높으면 보다 감수성이 높다. 악성도가 낮은 섬유육종과 같이 증식성분이 적으면 이론적으로 높은 증식성분을 가진 임파종 등에 비교해서 약제감수성은 보다 낮게 된다.

종류배가시간 : 종류배가시간의 값은 증식성분의 크기와 역의 관계에 있다. 증식성분이 많으면 배가시간은 짧아진다. 종양의 크기가 증가하면 종류배가시간도 증가한다. 임상적으로 종류배가시간은 수일에서 수개월까지 여러가지이다. 배가시간은 임상적으로 극히 중요하다.

a) 작은 종양은 증식성분이 많고, 종류배가시간이 짧기 때문에 약제감수성은 높다.

b) 큰 원발종양을 외과적으로 절제한 경우, 자주 술야 혹은 그 주위에 소량의 종류세포를 남기게 된다. 이들의 세포는 원래의 종양에 비교해서 아주 높은 증식성분과 짧은 배가시간을 나타내는 사실을 인식해들 필요가 있다. 이것은 세포의 보충이라고 부르고 있으며 원래는 대부분이 Go기에 있던 잔존세포가 종류적출을 계기로 분열기에 돌입했다는 것을 의미한다.

c) 국소적 혹은 원격이전을 나타낸 종양은 원발종양보다 높은 증식성분과 짧은 종류배가시간을 나타낸다.

이들의 일반적인 소견에서 화학요법은 작고 발육이 빠른 종양, 술후에 국소에 잔존하는 종양 및 미소전이 종양에 가장 효과가 높을 가능성이 있다.

종양세포의 형 : 증식성분이나 배가시간은 중요한 점이지만 이들은 세포형과 동시에 생각해야만 한다. 화학요법에 감수성을 나타내는 세포에서는 항암제가 정상세포보다 오히려 종양세포를 파괴하는 확실한 선택성을 나타낸다. 이것은 부분적으로는 종양과 그것에 대응하는 정상세포의 증식성분의 차에 의한 것이다. 최근의 연구에는 약제에 대해서 실제로 감

수성을 나타내지 않는 종양세포는 극히 근소하다는 보고가 있다. 그 예로서는 결장직장선암, 췌외분비선암 및 신장선암이다. 이전에는 저항성이라고 생각하고 있었는데 저항성이 아닌 예로서는 골육종 및 위, 방광, 전립선의 선암이다.

이와같이 일반적인 종양의 감수성에 관한 생각도 있지만 흑색종과 같이 급속한 발육을 나타내는 종양으로서 높은 증식성 분비와 작은 배가시간을 나타내는 것이라도 화학요법에 반응하지 않는 것으로 예상되는 종양은 많다.

#### 종양세포의 이질성

종양은 하나의 세포의 형질전환에서 시작된다. 이 전환은 바이러스, 화학물질, 독소, 방사선 등에 의해서 유발되다가 혹은 회소하게는 특발성으로 발생한다. 최종적으로는 하나의 세포유래의 모노클로날인 세포의 억제불능한 증식이라고 하는 결과에 도달한다. 종양세포는 원래 모노클로날인 경우가 많지만, 최종적으로 형성된 종류의 세포구성은 분화, 동태, 생화학적 성질, 약물대사라고 하는 점에서 균일하지는 않다.

종양의 이질성은 분열의 이상 혹은 단순한 1점의 변이에 의해서 직접적으로 생긴 염색체의 변화를 반영한다. 어떠한 경우에 있어서도 변이는 DNA 수복의 부조, 효소경로의 활성 등의 생화학적 영향을 미친다. 이와같은 종양의 이질성은 하나의 종양에서 많은 다른 종양세포주가 수립된다고 하는 *in vitro*의 연구에 의해서 잘 증명되고 있다. 이들의 세포주는 형태학적으로는 크게 다르지 않지만 생화학적 및 면역학적 성질은 다르다. 더욱 중요한 것에 세포장해성 약제의 효과가 하나의 종양에서 얻어진 세포주에 의해서도 현저하게 다른 점이다.

**종양세포의 파괴 :** 세포장해성 약제는 가장 기본적인 메카니즘에 의해 종양세포를 파괴한다. 즉, 약제의 용량에 의해서 일정한 비율의 종양세포는 파괴된다. 이것은 첫째로 모든 종양세포가 약제에 폭로되며, 둘째로 종양세포의 증식률은 일정하며 최후에 이 약제에 감수성을 나타내는 것으로 부터 저항성의 것까지 세포는 종류내에 균일하게 분포하는 것을 전제로 하고 있다. 이것을 개의 임파종래에 적용시켜보면 치료는 99.99%성공한다. 그러나 이것을 세포수로 해서 생

각해보면, 종양은 1012에서 108로 감소했다는 것을 나타낼 뿐 극히 많은 세포가 존재하고 있다는 것을 의미한다. 따라서 항암제는 가능한 최대량을 사용하여 증식성분에 대한 최대의 살세포의 효과를 얻을 필요가 있다.

그러나 가장 높은 감수성을 나타내는 종양일지라도 완전한 치유는 곤란하며, 살세포의 본질은 약제감수성 종양세포의 선별에 있는지도 모른다는 사실을 인정할 수 밖에 없다. 화학요법의 목적은 타의 방법에 의해서 치유되든가 유지요법에 의해서 관리할 수 있는 범위에 종양세포수를 감약시키는데 있다.

#### 임상적 사용법

##### 용량 및 투여스케줄

각 화학적 요법제의 용량은 종양세포에는 유의한 효과를 나타내고 더욱 정상세포에는 영향을 주지 않는 수준으로 해야만 한다. 일반적으로 사람에게 적용하는 용량을 그대로 개, 고양이에 사용할 수는 없다. 그 이유는 사람에서 행해지는 중도의 독성에 대한 지지요법을 수의학 영역에서 관례적으로 실시할 수는 없기 때문이다. 따라서 넓게 응용되는 용량은 현저하게 효과를 나타내는 량에서 중도의 부작용을 나타내는 사이에서 타협될 수 있는 수준으로 된다.

어떤 용량이 종양세포의 어떤 분획을 살멸할 경우, 가급적 그 용량에 가까운 수준에서 사용해야 한다. 이유는 무엇이든간에 용량의 저하는 단순히 파괴할 수 있는 세포량의 감소를 초래한다. 역으로 그 약제의 용량을 2배로 하면 그 효과는 10~15배로 된다.

대다수의 세포장해성 약제의 용량은 체중보다 체표면적에 의해서 결정된다. 약제를 무독화하는 장기 특히 간과 신의 혈류량은 체중보다 체표면적과 밀접하게 상관한다. 체표면적을 기준으로 용량을 계산함으로써 소형견의 용량부족과 대형견의 용량과잉을 방지할 수 있다.

약제의 투여스케줄은 치료의 성공에 크게 관여한다. 이 점은 술후의 보조요법 및 임파종의 화학요법을 예로 취해보면 가장 알기 쉽다. 보조요법에 있어서는 화학요법이 가장 효과적인 것은 종류가 작을 때, 증식성분비가 높고 배가시간이 짧을 때 및 종양의 형이 약제에 적합하고 있을 때이다.

보조요법의 실시는 확실히 수술직후가 이상적이며,



이 시기는 상술한 판정기준을 충족하고 있다. 치료의 개시를 국소적으로 명확한 재발시점까지 지연시키는 것은 그 시점의 증식성분은 기허 원발종양과 같은 레벨로 되어 있기 때문에 현명하지 못하다. 더욱 종류중에는 억제저항성 세포의 수의상승 가능성이 아주 높다.

처음의 투여스케줄의 종료후의 투여계획은 사용하는 약제에 의해서 결정된다. 투여간격은 정상세포 특히 골수 및 소화관의 세포가 장애에서 회복하기 위해서 필요한 시간을 취하며 더욱 종양세포를 양호하게 살멸할 수 있도록 주의깊게 계획한다. 투여간격을 너무 길게 하지 않도록 하는 일은 중요하며, 그렇지 않으면 잔존종양이 증식하여 재차 종양을 형성하고 더욱 그 속에 억제내성클론이 보다 많이 함유한다. 간격이 너무 짧으면 정상 세포군의 회복이 불충분하게 되어 축적성의 독성, 예를 들면 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 구토, 하리 등이 출현한다.

개 입과종의 치료법은 시기의 중요성을 떠오르게 한다. 많은 증례에 있어서 당초의 치료에 대한 반응은 현저하다. 그러나 그후의 치료에 대한 반응은 양호하다고 할 수 없으며 잔존종양의 급속한 증대를 볼 수 있다. 일반적으로 재증식한 입과종 세포는 많은 억제내성세포를 함유하고 있으며 초기의 치료효과는 상실한다.

**단일약제에 대한 화학요법** : 단일의 약제에 의해서 치료에 성공하는 예는 아주 적다. 그 가장 좋은 예는 가이식성 성기육종에 대한 빈크리스틴요법이다. 기타의 예로서는 부신피질 선암에 대한 o.p' DDD(2, 2 bis [chlorophenyl-4-chlorophenyl]-1,1dichloroethane), 다혈증에 대한 하이드록시우레아 및 만성 과립구성 백혈병에 대한 busulfan을 들 수 있다.

최근 입과종에 대한 아드리아마이신 단독요법이 다제투여 프로토콜과 동등한 효과를 나타낸다는 보고가 있었다. 그러나 단일약제에 의한 화학요법이 많은 종양에 효과를 나타내는 것은 이해할 수 없다. 단일약제는 그 작용이 감수성을 나타내는 종양세포에게만 작용을 미칠 것이며, 그 세포수는 종양에 따라 크게 다르다. 이와같은 사실은 당연 치료후에도 상당량의 종양피가 잔존하여 그 속에 선천적으로 억제내성을 나타내는 세포가 있다는 것을 의미한다. 이와같은 상황

은 후천적인 억제내성의 획득이라는 사실에서 더욱 복잡하게 되어 최종적으로 MDR로 된다.

전술이외의 예에서 단일약제에 의한 화학요법이 성공하는 유일한 방법은 아주 높은 용량을 사용해서 종양의 약 99.99%를 파괴하는 것이다. 이 사실은 개념상 가능하지만 임상상의 제약인자는 주로 소화기와 골수의 극히 중도의 독성이다. 오심 및 구토는 제토제에 의해서 방지할 수 있지만 골수작용을 방지할 수 있는 약제는 없다.

이 문제를 회피하기 위해서 단일로 고용량 투여가 행해지는 억제제인 사이클로포스파마이드의 약물동태를 생각하는 일은 가치가 있다. 이 약제의 개에 있어서의 반감기는 약 6시간이다. 따라서 골수를 어떠한 방법으로든지 24시간 보호할 수 있다면 중대한 혈액학적 구급상태는 방지할 수 있다. 실제로는 골수세포를 억제투여직전에 채취하는 것이 가능하기 때문이다. 얻어진 골수는 어름중에서 24시간 안전하게 보존 가능하며 그간에 혈중의 억제농도는 급격히 저하한다. 그후 골수를 환측에게 투여한다. 고용량의 단일약제투여는 골수채취에서도 얻을 수 없는 골수 간세포에게도 장애를 주지만 골수의 주입에 의해서 정상적인 골수의 재생과 기능회복이 얻어진다.

#### 다제화학요법

이 방법은 화학요법으로서 가장 바람직한 형이다. 이 방법에 사용하는 약제의 기본은 다음과 같다.

a) Go를 포함한 세포주기의 어떤 것에도 효과가 있다는 것이 나타나고 있을 것.

b) 작용메카니즘이 동일치 않을 것.

c) 중복되는 독성이 없으며, 상호에 작용을 저해하지 않을 것.

이와같이 하면 각 약제를 각기의 약용량으로 사용하여 효율적인 세포살멸효과가 달성된다. 사람에게 있어서는 다제의 화학요법이 혈액종양 및 순후요법의 중심을 이루고 있다. 수의학에서는 혈액종양에 있어서 가장 높은 성적을 얻고 있다. 억제내성을 극복하려면 약제의 짜맞추기는 물론 개량이 필요하다.

현재 사용하고 있는 치료프로토콜에 있어서는 종양을 항상 무엇인가의 단일약제, 예를 들면 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 프레드니솔론 등에 폭로하는 형으로 되어 있는데 이것은 억제내성 세포군에 선택

적으로 남게 되는 결과로 생각된다. 때문에 pulse dose regimens이 도입되었다. 이것은 정상적인 폭로를 피하고 3~4주 간격으로 pulses 효과를 주는 것이다. 이상적으로는 각 pulse에는 동일치 않은 작용의 약제를 사용해서 약제내성 세포군의 잔존을 방지해야 한다. 약제의 합계는 9로서 3회의 pulse 용량을 3회 실시한다.

#### 종양의 화학요법에 수반하는 급성부작용

화학요법을 시행할 경우 특히 그 증례가 다른 질환을 갖고 있을 경우 임상가는 그 약제에서 생기는 가능성이 있는 독성을 충분히 인식하여 동물을 상세히 모니터해야 한다. 골수억제나 구토 등의 부작용은 많은 약제에 공통하지만 예를 들어 빈크리스틴에 의해서 유발되는 마비성 장폐쇄증이나 변비 등은 하나 내지 둘의 약제에 나타나는 부작용이다. 중도의 부작용이 보일 경우 사용하고 잇는 약제를 중지하고 다음에 기술하는 치료를 바로 개시한다. 현재 쓰이고 항암제에 대한 특이적 길항약은 없다. 특정의 약제에 의한 독성은 다음 항에서 기술한다.

화학요법에 수반하는 급성부작용은 치료의 어떤 시기에도 출현할 가능성이 있다는 것을 수의사는 인식할 필요가 있다. 이들 약제투여후 어느 시기에 나타나는가에 따라서 분류할 수가 있다.

a)적후에 일어나는 부작용으로 투여초일에 생긴다. 식욕부진, 구토, 정맥염, 과민성 반응 및 종양용해 증후군이 여기에 포함한다.

b)조기의 합병증으로서 투여 수일내지 수주후에 발생하는 골수억제 소화기 및 비뇨기의 부작용

c)투여후 수주간 내지 수개월후에 나타나는 지발성의 부작용으로 예를 들면 doxorubicin 유발성 심근증, busulfan/블레오마이신 유발성 폐섬유증 등이다.

합병증으로서는 골수억제와 감염, 과민증 및 혈관경화증과 정맥염, 식욕부진과 구토, 소화기 장애, 독솔비신유발성 심근증, 신독성, 출혈성 방광염, 종양용해 증후군, 속발성 종양발생에 대해서 기술할 예정이다.

화학요법의 실태 : 화학요법의 불성공의 원인으로서 아마도 종양세포의 약제내성의 출현이 가장 중요하다. 다음에 그 문제점이 개요를 기술한다.

약제내성 : 약제내성이라고 하는 용어의 의미는 종

양세포가 항암제의 작용에 대항해서 생존하는 능력을 말한다. 저항성의 2가지의 형은 선천적과 후천적이었다. 생득적 약제저항성은 약제에 폭로됨이 없이 약제의 작용을 파괴하는 유전적 기능이다. 후천적 내성은 약제로 부터의 폭로에 의해서 유도된 것을 말한다. 상시 어느 일종의 항암제에 폭로되면 세균이 항암물질에 저항성을 나타내는 것과 같이 약제내성세포가 선별된다. 기히 기술한 바와 같이 종양의 이질성은 이 점에서 중요하다

약제내성의 출현에 있어서 가장 큰 지표의 하나는 종양에 대한 처음의 치료에 있다. 작은 종양이면 화학요법의 효과는 높을 가능성이 있다. 단계 I의 임파종과 같이 증식성 분비는 높고 선천적인 약제내성 세포 수는 적다. 여기에 반해서 종양이 큰 경우 많은 문제점이 출현한다. 단계 III의 임파종과 같이 증식성분은 적고, 생득적 약제내성세포는 많을 가능성이 있으며 약제를 종양부위에 도달시키는 경우도 자주 잘되지 않는다.

약제저항성의 획득 : 종양세포가 약제의 독성에 대해서 저항성을 나타내는 양식은 아주 많다.

알킬화제 : 수의종양학에서는 본제는 가장 많이 사용되는 항암제이다. 이들의 작용은 먼저 공유적인 뉴클레오티드에 결합하고 cis 혹은 trans쇄로 DNA와 교차결합한다. 알킬화제에 대한 저항성은 다음의 3가지 양식에 의한다. 즉, 수송결손, 세포내 불활화 및 DNA 수복증가이다.

수송결손 : 알킬화제는 에너지 의존성 기구에 의해서 세포내로 들어간다. 종양세포가 저항성으로 되는 조기 더욱 유효한 방법은 세포에 의한 이 수송의 결실이다. 다른 알킬화제는 다른 수송시스템을 이용하고 있는 것이 알려지고 있다. 임상적으로 이 사실은 예를 들어 멜화란에 대해서 저항성이며 반응이 없었던 종양이 사이클로포스파마이드와 같은 타의 알킬화제에 의해서 극적으로 반응을 나타내는 형으로 발현한다. 근연의 약제인 니트로소우레아는 능동수송의 필요가 없으며 세포내에는 수동적인 확산에 의해서 침입한다. 세포내 농도가 상승하면 약제를 받아들이는 량을 감약시키는 형으로 저항성을 획득한다.

세포내 억제제 : 종양세포내에서는 자주 단백질후리의 설프히드릴라지칼 및 글루타치온의 증가가 나타

나는 것으로 알려져 있다. 이들 요소의 증가는 이들이 반응부위에 결합해서 약제를 불활화하기 때문에 유해하다. 이것은 예를 들어 사이클로포스파마이드에 대한 저항성의 발생기구로서 극히 중요하다.

**DNA 수복기구 :** 종래 알킬화제의 DNA에 대한 결합은 불가역적이라고 생각되고 있었는데 이것은 믿고 있지 않고 있다. 약제에 폭로된 후 DNA 수복기구가 증가하고 있는 사실이 명확하게 제시되고 있다. DNA의 장해부위를 절단해서 적당한 DNA 폴리메라제에 의해서 결손부위를 수복한다. 각쇄는 이어서 적당한 결합제를 이용해서 결합한다.

**시스플라틴 :** 시스플라틴은 수의학 영역에서 중요성이 증가하고 있는 약제이다. 이것은 알킬화제와 유사한 작용을 나타내어 주아닌잔기와 공유결합해서 DNA와 교차결합한다. 이 결합은 세포주기의 각상과 무관계이다. 타의 알킬화제와는 달라 세포에 대한 흡수는 능동수송이 아닌 단순한 확산에 의한다. 시스플라틴에 대한 저항성의 상세한 메카니즘은 불명하다. 아마도 세포내흡수의 감소와 DNA 수복기능의 증가의 공동작용에 의해서 생긴다는 것이 시사되고 있다.

**항종양성 항생물질 :** 항종양성 항생물질에 대한 중앙세포의 저항성은 많은 연구의 대상으로 되어 왔다. 이들중에서 독솔비신 즉, 아드리아마이신으로서 널리 알려져 있지만 본체에 관한 기사가 가장 잘 알려져 있다. 아드리아마이신의 주작용은 먼저 비공유적으로 2분쇄 DNA에 결합하여 뉴클레오티드 염기 한쪽을 절단한다. 더욱 세포내에 들어가기 전에 세포막을 직접 장해해서 세포내에 유리스파옥사이드를 산생하여 DNA 및 RNA를 절단한다. 아드리아마이신 및 타의 안트라사이클린계 약제에 대한 저항성은 많은 수준에서 생긴다. 막에 대한 결합성의 감약, 그 결과로서 세포내 흡수의 감소를 볼 수 있다. 어떤 종의 동정되지 않은 세포내 효소는 본체를 분할해서 불활화형으로 바꾼다.

중요한 소견으로서 아드리아마이신 저항성 세포에는 세포표면에 당단백(MW 150,000 달톤)이 발현한다. 이것은 약제저항성의 표현형질인 P-당단백의 1종이다. 아드리아마이신 저항성 세포의 세포내 아드리아마이신 농도는 감수성 세포보다 대폭으로 낮기 때문에 이 물질이 약제의 세포내 침윤을 저해하는 것으로

추측된다. 당초에 이것은 약제침윤성을 반영하는 것으로 생각되고 있었는데 현재는 세포에서 약제를 능동적으로 유출시키는 기구가 증명되어 있다. 베라파밀 등의 칼슘길항약은 막의 안정성이나 막수송계를 변화시키지만 이것이 아드리아마이신의 세포내 농도를 유의하게 증가시키기 때문에 이들의 작용에 관여할 가능성이 있는 것으로 생각되고 있다.

**빈카알카로이드(Vinca Alkaloids) :** 빈크리스틴은 개와 고양이의 임파종식성 질환의 치료에 중심적 역할을 하고 있다. 이것은 유사분열의 방추체를 형성하는 단백질 튜부린과 결합해서 작용한다. 내성세포에서는 약제의 결합능은 장해되며 더욱 결손이 있는 튜부린이 산생되며 결합이 저해된다. 이들의 신생율은 여러가지로서 약제의 변이원성 및 결손이 있는 튜부린 산생에 대한 관여의 유무에 대해서는 불명하다. 약제저항성 세포내의 빈카알카로이드 농도는 감소하고 있는 사실이 알려지고 있다. 이 사실은 약제의 세포내에서의 정류성의 감약과 관계하고 있다고 생각할 수 있지만 능동적인 세포로부터의 배출에 대해서는 밝혀지지 않고 있다. 더욱 p-당단백(MW=185,000달톤)이 약제내성세포에 발현한다. 이들의 소견은 아드리아마이신 내성세포와 유사하다. 이 점의 중요성에 관해서는 다제내성의 항에서 논하기로 한다.

**대사길항제 :** 수의학영역에서 널리 사용되고 있는 대사길항제는 시토신아라비노사이드, 5-홀로오우라실 및 그것보다는 적지만 메토트렉사아트이다. 이 군의 약제에 있어서의 문제점은 시토신아라비노사이드(Ara-c)에 대해서 잘 논의되고 있다. Ara-c는 시토신뉴클레오티드의 아날로그로서 DNA에 위뉴클레오티드로서 흡수되어, 직접 DNA기능을 장해한다.

이 작용전에 약제는 막을 통과하여 세포내 효소인 데옥시시타이딘에 의해서 활성부분으로 활성화되어 DNA에 흡수될 필요가 있다. 많은 세포에서는 본체를 불활성형인 Ara-V로 분할해서 불활화하는 사이티딘 탈아민효소가 저농도로 된다. 최선의 상태에서도 본체의 세포내 농도는 활성화와 대사효소의 균형에 의해서 결정된다.

내성은 3단계로 발생한다. 첫째로 사이티딘 탈아민 효소 농도가 현저하게 증가하여 대부분의 약제는 불활화된다. 이것은 임파종에 대해서 본체의 1회의 투

여에 의해서 세포내 사이티딘 탈아민효소가 극적으로 상승하는 형으로 널리 인정된다. 두번째로 높은 수준의 뉴클레오티드 CTP가 세포내에 축적하면 데옥시사이티딘의 산생이 억제된다. 세번째로 처음의 폭로에 의해서 종양세포 특히 임파종에 있어서는 *Arac*의 흡수가 증대한다. 그후 수송계의 선천적 결실 때문에 흡수량은 급속하게 감소한다.

**교차내성 혹은 다제내성(MDR) :** 이와같은 형태의 내성에 대해서는 임상적으로나 실험적으로도 인식할 수 있게 됐다. 그간에는 *in vitro*에 있어서 내성종양 세포주의 발육은 본래의 클론과 다른 많은 약제에 내성을 나타내는 *sub-clone*의 출현에 의한 것으로 생각하고 있었다. 예를 들어 아드리아마이신에 내성의 세포주는 구조적으로 관련이 없고 작용도 다른 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 액티노마이신 D에도 내성을 나타냈다.

임상적으로 MDR은 종양이 재발한 경우 자주 당초에 반응을 나타낸 약제를 포함해서 모든 약제에 반응을 나타내지 않는 사례에서 명백해진다. 예를 들어 개의 임파종이 처음에 프레드니솔론과 같은 글루코코르티코이드로 치료받다 현저하게 종류가 축소한다. 그러

나 프레드니솔론은 MDR 유전자를 활성화하는 가능성이 있다는 것이 중요하다. 이들의 세포는 MDR로 되어 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 아드리아마이신에도 내성을 나타낸다.

MDR에 대한 인식은 비약적으로 높아지고 있다. MDR 유전자는 모든 세포에 존재하지만 그 발현에 관여하는 요인은 불명하다. 전술한 바와 같이 종양세포의 p-당단백은 빈크리스틴과 아드리아마이신의 내성에 관련한다. 각 약제에 특이적인 p-당단백이 존재하는 것은 생각할 수 없으며 이들의 막단백은 세포막과의 결합을 감소시키든가 혹은 약제의 세포밖으로의 배출능을 증가하는 작용을 갖는 일련의 가계를 형성한다고 생각하는 것이 논리적이라고 생각된다. 이들의 단백질은 약제에 대해서 직접적인 작용은 없으며, 약제를 불활화하는 많은 세포내 경로에 영향을 주는 가능성도 당연히 생각할 수 있다.

약제내성의 출현은 종양의 화학요법에 있어서 큰 문제이다. 종양, 특히 임파종 증식성 종양이 현재 이용가능한 약제에 대해서 용이하게 내성을 나타내는 것은 중대한 관심사이다.

## BST에 대하여

### 부스틴-에스란 무엇인가?

부스틴-에스는 젖소의 뇌하수체에서 자연적으로 분비되는 산유촉진 단백질을 (주)LG화학에서 유전공학기술을 이용하여 10여년의 연구기간에 걸쳐 자체개발에 성공, '94년 10월에 시판한 「산유력증강제」입니다. 부스틴-에스는 2주 간격으로 젖소에 투여하는 제품으로 주사후 2~3일 후부터 유량이 상승, 2주간 평균 10~30% 유량증가 효과를 보입니다.

### 부스틴-에스는 어떻게 보관해야 하는가?

간단히 말씀드리면 부스틴-에스는 냉장보관(2~8℃) 품목입니다. 모든 호르몬이나 백신제품들과 마찬가지로 얼리거나 온도가 높은 곳에서 장기간 보관시 본 약품의 효과는 나타나지 않습니다. 단, 부스틴-에스 사용시 약 20~30분간 상온에 보관된 후 사용하시면 편리합니다.