

# 癌에서 新生血管 形成과 血瘀의 相關性에 關한 考察

趙珍浩 · 孫彰奎 · 趙鍾寬\*

## Abstract

### A study on relation of angiogenesis and blood stagnation in cancer

Cho Chin-Ho, Son Chang-Gyu, Cho Chong-kwan

Dept. of Oriental Internal Medicine,

College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejeon, Korea

A study on relation of angiogenesis and blood stagnation in cancer was done, and the results were as follows.

1. Angiogenesis is a sequence of vascular proliferation and accomplished by regulation of anti-angiogenesis factor and indicating factor. These factors are secreted in the course of blood coagulation, inflammation, and regeneration.
2. Angiogenesis in cancer is a important action in growth of tumor and metastasis because it supply oxygen and nutrition.
3. The complicated processes, for example, platelet coagulation, action of coagulator factor & dissolution factor and interaction of variety factors are related to blood stasis and promoting blood circulation to remove blood stasis in oriental medicine.
4. Promoting blood circulation to remove blood stasis is expected to suppress angiogenesis, and we expect advanced study will be accomplished in future.

#### I. 緒 論

惡性 腫瘍은 대부분이 生命에 威脅을 초래하는 主要 難治性 疾患의 하나로, 빠른 成長 및 浸潤性의 成長, 體內 各 部位에의 擴散 및 轉移라는 潛在力을 지니고 있다<sup>1)</sup>.

癌의 發生原因에 대하여 西洋醫學에서는 生體內 正常細胞가 發癌物質 등의 環境的 要因과 바이러스 感染, 遺傳的 要因, 慢性刺戟 및 突然變異 등에 의하여 어떤 過程을 거쳐 內의 原因으로 誘發되는 것으로 보고 있다<sup>2,3)</sup>.

癌에 對한 治療法으로는 生物學 및 生化學 發展과 더불어 既存의 手術療法, 化學療法, 방사선療法 등에 免疫療法, 호르몬 療法 등<sup>4)</sup>이 併用되어 施行되어 지고 있다. 最近 分子 生物學의 發展에 따라 癌의 生成機轉을 熟知하고, 癌細胞의 生物學的 特性과 癌細胞의 增殖 및 轉移機轉을 理解함으로써 對한 多角的 制御方案을 講究하고 結果的으로 癌을 豫防하고 治療할 수 있는 方案이 活發히 摸索되어지고 있는데<sup>1)</sup> 특히 1998年 5月初 미국에서 엔지오스테틴, 엔도스테틴 藥物이 實驗上에서 癌에 效果的이라는 記事가 紹介되면서 新生血

\* 大田大學校 韓醫科大學 肝系內科學教室

管形成을 抑制하는 治療方法이 注目받게 되었다.

癌의 新生血管形成은 新生血管形成 誘導因子에 의해 血管이 生成되는 一連의 過程을 말하는 것으로 이러한 血管形成은 癌의 成長 浸透 및 轉移에 重要な 段階로 알려지면서 新生血管形成 抑制 治療法이 癌治療를 위한 하나의 意味있는 手段으로서 登場하게 되었다<sup>5-7)</sup>.

韓醫學에서 癌은 주로 正氣가 不足한 狀態에서 外邪가 侵入하면 氣滯血瘀, 痰飲毒聚하여 相互間에 交結하고 蘊鬱함으로 腫塊가 形成되는 것으로 보고 있다<sup>8)</sup>. 따라서 治療法으로 不正配本法, 活血化瘀法, 清熱解毒法, 軟堅散結法, 化痰祛濕法, 以毒攻毒法의 方法으로 크게 大別되나 實際 臨床에서는 病情 및 患者의 狀態에 따라 이들 治療法이 併用되어지고 있다<sup>8-12)</sup>.

最近들어 西洋醫學에서 新生血管의 形成을 抑制하는 治療方法이 대두되면서 韓醫學에서도 血瘀를 病理的 機轉으로 보아 活血化瘀法을 應用하여 血小板凝集을 抑制함으로서 末梢微細循環을 改善시키고 結締組織의 增殖을 抑制하여 腫瘍의 成長 및 轉移를 抑制하고자 하는 研究가 活發히 이루어지고 있는 實情이다<sup>9,13-19)</sup>. 이에 著者는 新生血管形成의 機轉을 韓醫學에서 血瘀에 關聯된 病理機轉과 治療方法을 比較 檢討하여 相互間의 類似성과 應用方法의 可能性에 對한 若干의 知見을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

## II. 本論 및 考察

### 1. 新生血管形成이란?

新生血管形成(angiogenesis)이란 기존 血管으로부터 增殖되는 일련의 過程을 통틀어 말하는데 이러한 過程은 血管基底膜의 破壞, 血管內皮細胞의 細胞外器質로의 移動 및 增殖, 다시 血管基底膜形成 등의 過程을 거치면서 이루어지게 된다. 따라서 新生血管은 細靜脈, 細動脈 및 母細血管 등의 微細血管 形態로 나타나게 된다. 정상적으로 血管의 內皮細胞는 대단히 安定되어 있고 血管 內皮細胞의 增殖은 體內에서 엄격히 統制되므로 이

러한 新生血管의 形成은 個體의 發生, 排卵, 炎症 및 傷處의 收復時 외에는 관찰하기 힘들다<sup>20,21)</sup>. 그러나 이러한 新生血管의 形成은 病的인 狀態에서는 乾癬, 류마티스성 關節炎, 여러 眼科 疾患, 糖尿病性 網膜 障礙, 血栓 初期의 內皮 細胞 局所 環境, 癌細胞의 血管形成 등에서 볼 수 있는데 특히 癌의 增殖 및 轉移에 있어 중요한 役割을 한다고 알려져 있다<sup>22,23)</sup>.

### 2. 新生血管 形成의 機轉

新生血管의 形成 機轉은 아직 정확히 알려지지 않았는데 이에 대한 機轉을 파악하기 위해서는 新生血管形成을 促進하거나 抑制하는 各種 因子의 分泌 過程을 파악함으로써 접근해 보 수 있는데 生體의 正常的인 生理 狀態에서의 血液凝固, 炎症反應 그리고 組織의 再生 過程을 거치면서 新生血管形成을 促進하거나 抑制 하는 各種 因子가 만들어져 分泌되어 진다고 본다<sup>24)</sup>. 따라서 止血과 血液凝固의 過程, 炎症反應, 組織의 再生 過程에 대한 理解는 新生血管形成 機轉을 把握하는데 유용한 것으로 생각된다.

#### 1) 止血과 血液凝固의 過程

血管이 損傷되면 流動性的인 血液이 血管 밖으로 나오는데 이것을 出血이라고 하며, 계속적인 出血을 방지할 목적으로 止血이라는 고도화되고 복잡한 生理機轉이 일어난다. 止血에 影響을 미치는 要素로는 ① 損傷된 血管部位를 收縮시켜 血流量을 減少시켜 주는 血管의 收縮性, ② 血小板들이 破損된 血管 局所에 粘着, 凝集하여 마개를 形成하는 血小板의 機能 ③ 血液凝固因子들의 正常機能으로 不溶性인 纖維素를 形成, 纖維素網을 安定化시켜주는 凝塊의 安定性, ④ 血管의 복구 후 纖維素를 溶解시키는 纖維素 溶解因子의 活性化 등이 있다<sup>25)</sup>.

#### (1) 止血機轉

血管의 止血機轉으로는 一次止血과 二次止血로 나눌 수 있다. 一次止血은 血管이 損傷되면 血小板의 凝集을 통하여 止血에 이르는 過程으로 첫째는 損傷된 血管에서의 血小板 附着, 둘째는 活性化된 血小板으로부터의 다양한 因子의 分泌, 셋

째는 血小板의 凝集을 통해서 이루어진다. 우선 血小板의 附着은 血管이 損傷되면 血管 內皮細胞 역시 損傷을 입게 되어 血管 內皮細胞 밑층인 胶原섬유(collagen fiber)에 血液이 接觸하게 되는데 이때 血液內에 있던 血小板의 表面이 胶原섬유의 microfibrils과 結合되어 있는 von Willebrand's factor(factor VIII-antigen)에 粘着하게 된다. 粘着된 血小板은 fibrinogen, von Willebrand's factor, thromboxane A<sub>2</sub>, platelet-derived growth factor, fibronectin, heparinase는 등의 여러 因子 및 化合物을 分泌하게 되는데 fibrinogen은 血小板의 凝集을 促進시키는 작용이 있고, von Willebrand's factor는 血管壁에서 血小板의 凝集을 안전한 상태에 있도록 해주며, thromboxane A<sub>2</sub>는 血小板끼리 서로 엉겨붙는 血小板凝集을 促進시켜 준다. 또한 血小板의 凝集은 活性化된 免疫細胞에서 分泌된 platelet activating factor(PAF)에 의해서 促進되기도 한다. platelet-derived growth factor는 새로운 結合組織의 生産을 위한 纖維芽細胞를 刺戟해주는 作用을 하며, fibronectin은 새 結合組織에 附着하는 遊着促進 蛋白質이다. heparinase는 hepatin에서 退化된 酵素의 하나이다.

血小板은 損傷된 部位가 막힐 때까지 凝集을 계속하여 일차적으로 白色血栓을 形成한다(一次機轉). 다음으로 止血이 완전하게 이루어지기 위해서는 凝固機轉의 活性化로 纖維素의 形成이 뒤 따르는 二次止血 機轉이 시작된다. 二次機轉은 外因性 經路와 內因性 經路로 나뉘어지는데 外因性 經路에서는 損傷된 血管細胞들은 plasma coagulation factor와 calcium에 반응하여 fibrin을 만들기 시작하는 蛋白質인 tissue factor(tromboplastin)을 分泌한다. 內因性 經路에서의 fibrin의 형성은 plasma factor(high molecular weight kininogen, factor XII, prekallikrein 등)가 collagen에 접촉하면서 시작된다. 두 단계 모두 thrombin에 의한 fibrinogen의 活性化로 fibrin이 만들어지면서 出血中에 있던, 혹은 있었던 赤血球, 白血球, 血小板이 엉기면서 赤色血栓으로 되어 止血이 완성된다(二次止血). 이 때까지의 소요시간은 대략 1-4분 사이에 이루어지고, 그런 후에는 血管의 修復過程이 일어난다.

凝集된 血塊가 血小板 收縮 蛋白質인 serotonin에 의하여 退縮되어지고, 한편 섬유아세포가 增殖되는 組織化過程을 거쳐 損傷당한 血管의 內皮는 회복되고 완전히 再生된다. 이 때 血液 凝塊는 血漿內에 있던 plasminogen의 活性化로 단백질분해효소인 plasmin이 되어 溶解되는 纖維素 溶解過程을 거쳐 除去된다<sup>25)</sup>.

### (2) 血管의 役割

血管은 止血過程에서 매우 중요한 成分으로 血液을 運搬하기 위한 導管으로 營養分을 몸 구석구석까지 循環하게 하여 준다. 다양한 상황하에서는 血管은 血液의 흐름을 變化하게 할 만큼 收縮하거나 擴張한다. 그리고 血管의 組成物이 어떤 상황 아래에서는 凝固를 시작하게 하거나 纖維素溶解因子를 活性化시킨다. 止血에 관련된 血管의 역할은 다음과 같다<sup>25)</sup>.

① 脈管 收縮 : 血管이 損傷되면 自律神經系의 反射作用으로 收縮되며, 또 한편으로 血管壁의 平滑筋 纖維의 부분적 刺戟에 의하여 收縮되는데, 이때 平滑筋은 血小板의 活動에 의해 epineprin, serotonin, thromboxane A<sub>2</sub> 등을 放出한다. 또한, 섬유소원의 β-chain의 amino- 말단 끝에 있는 작은 peptid 인 fibrinopeptide B 역시 血管 收縮의 역할을 담당하며, 血管壁 위로 흘러나오게 된 血液의 壓力도 血管의 崩壞나 出血의 中止에 어느 정도 역할을 한다.

② 皮內膜 結合組織에의 血小板 粘着 : 血管이 損傷을 받으면 血小板은 皮內膜의 밑에 위치한 콜라겐에 노출되어진다. 콜라겐 분자의 lysine의 amino groups과의 相互作用에 의해 血小板은 皮內膜 結合組織에 定着된다.

③ 血管 構成成分에 의한 循環 凝血 促進劑의 活性化

血管 構成成分은 內因系 또는 外因系를 통해서 循環 凝血 促進劑를 活性化시킨다. 組織因子 抗原은 動脈 內膜中 內皮細胞 原形質膜에서 풍부하게 발견되어 있는데 組織因子는 血液 凝固因子 VII과 Ca<sup>++</sup>의 존재하에서 反應하여 다른 凝血 促進劑와 서로 作用하여 트롬빈으로 活性化되고 차례로 血小板과 纖維素原에 서로 作用하여 凝塊를 형성하

게 된다. 內皮細胞는 VII 因子 抗原과 von Willebrand 因子의 分子들을 合成 分泌하는데 이 因子들은 血漿內에서 自由로 循環되며 血小板과 잘 結合한다. von Willebrand 因子가 血小板 表面에 結合하면, 血小板이 노출된 內膜組織에 粘着하도록 도와줌으로서 血小板이 正常的으로 機能하도록 한다. 循環 von Willebrand 因子는 antihe-mopilic 因子와 複合體를 이루거나 內因系性 凝固 促進 活性化를 갖는 分子로 轉換된다.

④ 纖維素 溶解因子와 血管性 因子의 相互作用 : Plasminogen 活性劑는 血管壁에 풍부하게 存在하고 있다. 血管壁에 있는 纖維素 溶解因子는 트로빈의 除去와 치유 후 血管腔의 복구를 가능하게 한다.

⑤ 血液 흐름에 影響을 주는 血管因子 : 血管壁에 의해서 生成된  $PGI_2$  는 血液의 흐름을 維持하도록 作用한다. 또 prostaglandin endoperoxide-prostaglandin  $G_2(PGG_2)$ 와 prostaglandin  $H_2(PGH_2)$ 는 血小板에서 non-prostaglandin 複合物인 thromboxane  $A_2(TXA_2)$ 로 轉換될 수 있는데 이것은 血小板 凝集을 活性化한다. 그러므로 血小板에 의해 生成된  $TXA_2$  의 量과 血管에 의해 生成된  $PGI_2$  의 量 사이의 均衡은 正常 止血過程 維持에 매우 重要하게 생각된다.

⑥ 血管 保全에 影響을 주는 因子 : 정상적인 血管의 保全是 여러 가지의 알려진 因子에 달려있다. 血小板減少症은 毛細管 脆弱性을 증가시키는 結果를 가져온다. 그러므로 血小板은 正常 血管 機能의 維持에 어떤 役割을 한다는 것을 보여준다. 그외에 ascorbic acid는 血管 結合組織의 正常的인 生成과 維持에 필요한 것이다.

이상에서 各種 分泌 되는 因子들 대부분이 止血을 위한 血小板 凝集을 위한 因子, 止血의 完成을 위한 血液凝固 因子, 止血이 完成된 이후에 凝塊를 溶解시키는 因子들이 分泌되어짐을 살펴볼 수 있는데 이러한 因子들은 新生血管形成의 過程에도 같은 作用을 하며 특히 新生血管形成 誘導因子 및 抑制因子의 기능을 보호하거나 촉진시키고 또는 억제시키는데 기여할 것으로 생

각된다.

## 2) 炎症의 過程

炎症은 正常的인 免疫 反應에 기인한다. 食作用이 있는 免疫細胞들(好中球, 食作用이 있는 大食細胞, 好酸球, 好鹽基性球)이 炎症 反應의 核心을 形成한다<sup>24)</sup>. 여기에서는 炎症과 關聯된 免疫에 대해서 간단히 살펴보고자 한다.

炎症이 처음 시작되는 동안 血管擴張과 血管 透過性이 增加되는데 이것은 많은 부분이 비만 세포(mast cells), 循環中인 好鹽基性球과 血小板의 抑制 혹은 活性化의 作用으로 인해 히스타민(histamin)의 放出에 기인한다. 비만세포는 또한 血管擴張을 誘導하는 serotonin과 다른 化合物을 放出한다. 局所浮腫에 의한 血管透過性의 增加는 血管外部 表面屬에서 食細胞와 體液性의 因子(humoral factor)가 방출되는 동안에 일어난다. 體液性 因子중 fibrinogen은 血栓의 形成을 도와 주고 다른 것들은 部位에 效果的으로 食細胞가 移動하는 것을 도와준다. 이와 같은 免疫 反應의 過程에서 complement protein, eicosanoids, kinins, cytokines, platelet activating factor 등의 體液性 因子들이 방출되면서 血管擴張과 血管 透過性을 增加시켜 血管 形成에 作用하는 것으로 보고 있다<sup>24)</sup>.

## 3) 組織 再生의 過程

損傷된 部位에 纖維素 血栓이 形成된 이후에 血栓은 서서히 plasmin에 溶解되어지고 結合組織에 의해 대체된다. 結合組織은 섬유아세포(fibroblasts)라 불리는 細胞에 의해 生成되는데 basic fibroblasts growth factor(bFGF)와 다른 요인에 의해서 促進되어진다. 마지막으로 新生血管의 形成으로 새로운 結合組織에 血管을 提供한다. 비만 세포로부터 放出되는 heparin은 血管生成을 促進한다. heparin의 우선적인 機能은 血液凝固의 抑制 機能으로, heparin은 basic fibroblasts growth factor(bFGF)와 結合하여 組織의 損傷동안 蛋白質 分解酵素에 의해 分解되지 못하도록 保護한다. 이로서 新生血管 形成이 促進되어 지고, basic fibroblasts growth factor(bFGF)는 新生血管 形成을 더욱 강하게 促進하게 된다. 다른 方面으로

bFGF는 結合組織의 지지를 위해 새로운 血管을 필요로 하는 結合組織에서 더욱 많이 생산되는 섬유아세포의 刺戟에 의해 新生血管 形成이 促進되기도한다.

따라서 현재까지 알려진 新生血管 形成促進 物質로 가장 중요한 것은 heparin에 결합하는 fibroblasts growth factor들로 血管 內皮細胞에 대해 化學走性物質로 作用하고, 細胞 分裂을 시킬 수 있으며, 內皮細胞가 細胞外基質로 자라나기 위한 蛋白質 分解酵素의 生産을 誘導하는 역할을 한다<sup>24)</sup>. 현재까지 알려진 新生血管形成 誘導因子는 다음과 같다<sup>20)</sup>.

直接誘導因子 : Angiogenin, Basic fibroblast growth factor, Acid fibroblast growth factor, 血管內皮成長因子(Vascular endothelial growth factor), 幹細胞成長因子(Hepatocyte growth factor), Transforming growth factor- $\alpha$ , Epidermal growth factor, Platelet-derived endothelial cell growth factor, Granulocyte-colony stimulating factor, Placental growth factor, Proliferin, B61, Soluble vascular cell adhesion molecule-1, Soluble E-selectin, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid, Tat protein of HIV-1, Interleukin-8, Angiopoietin-1

間接誘導因子 : Tumor necrosis factor- $\alpha$ , Transforming growth factor- $\beta$ , Cu<sup>2+</sup>-binding peptide within SPARC protein, Prostaglandin E1/E2, Fas ligan

이상에서 正常的인 新生血管의 形成은 新生血管 形成 誘導因子와 抑制因子들에 의해서 이루어지는 것으로 生體內에서 血液凝固, 炎症反應 그리고 組織再生의 過程을 통해서 新生血管形成 誘導因子와 抑制因子가 分泌되는 物質이 중요하게 作用됨을 알 수 있다.

### 3. 新生血管形成과 癌과의 關係

癌에서의 新生血管形成은 癌의 成長과 浸透, 轉移에 있어 매우 重要的 段階로 알려져 있다. 腫瘍의 크기가 1-2mm인 경우는 擴散에 의하여 必要的 酸素 및 營養分을 供給받고 老廢物을 排出하

나, 그 以上으로 成長하기 위해서는 血管形成이 필수적으로 동반되어야 하는데, 癌의 成長을 위해서는 酸素와 營養分의 供給을 必要로 하기 때문이다. 癌은 成長을 위해서 새로운 母細血管을 자기 쪽으로 誘導함으로써 營養分을 供給받고 老廢物을 排出하는 通路로 이용하게 되고, 癌細胞에 連結된 새로운 血管을 利用해 循環器를 通하여 肝, 肺, 뼈 조직으로 移動하게 된다<sup>6,7,27)</sup>.

그러므로 癌細胞 周圍로 新生血管이 形成되지 못하면 대부분의 癌細胞는 直徑 1mm 以上을 자라지 못하게 되며, 다른 곳으로도 轉移되지 못한다. 그러나 일단 새로운 微細血管이 形成되면, 이 癌細胞는 급속히 자라게 되며 營養分의 供給源인 새로운 微細血管이 그 周圍를 둘러싸고 結局 轉移가 일어나게 된다. 또한 轉移의 過程에 있어서도 癌細胞가 血小板의 凝集過程을 통하여 癌細胞를 保護함으로써 癌細胞가 循環器를 통하여 他 組織으로 移動하여 그 곳에서 定着하여 新生血管을 形成하게 되어 癌이 成長하게 되므로 轉移에 있어서도 매우 중요한 過程으로 여겨진다<sup>5-7,27)</sup>. 以上을 통하여 新生血管形成은 癌의 成長과 轉移를 위한 중요한 過程으로 理解할 수 있으며 新生血管形成을 抑制할 수 있다면 癌의 成長을 抑制하면서 癌의 轉移도 防止할 수 있을 것으로 사려되며 궁극적으로 血流 흐름을 차단시켜 癌을 怪死시켜 完治에 이를 수 있음을 가정해 볼 수 있어 癌을 治療할 수 있는 하나의 意味있는 手段으로서 登場하게 된 것이다.

### 4. 癌에서 新生血管形成의 機轉

癌에서의 新生血管의 形成은 아직 그 作用 機轉이 完全히 糾明되지는 않았다. 현재까지 밝혀진 機轉으로는 癌細胞로부터 新生血管形成 誘導因子가 分泌되어, 新生血管形成 誘導因子가 組織을 통해 擴散되면서 一部 新生血管形成 誘導因子가 內皮細胞에 存在하는 受容體에 結合을 하여 內皮細胞의 移動이 促進되면서 새로운 血管의 形成 過程이 始作된다고 본다. 血管內皮 細胞가 腫瘍이 있는 곳으로 增殖, 移動을 하기 위해서는 필연적으로 腫瘍과 血管細胞 사이에 存在하는 細胞外基質

을 分解해야 한다. 이 과정은 첫째 腫瘍으로부터 血管形成因子가 分泌되어 이들이 의해 血管內皮細胞가 감각이 되어야 하며, 둘째 細胞와 細胞外基質間의 結合에 關係하는 因子를 integrin이라 하는데 이 integrin의 構造가 바뀌게 되며, 셋째 이로 인해 MMP라는 細胞外基質을 分解하는 物質이 分泌되는 것이다. 즉 刺戟된 內皮細胞가 成長하기 始作하면서 蛋白質分解酵素인 콜라겐 分解酵素와 플라즈미노겐 등 活性劑의 分泌가 促進되면서 既存의 細靜脈 바깥쪽에 존재하는 있는 基底膜에 部分的인 分解가 일어나고 內皮細胞가 新生血管形成 誘導因子가 나오는 곳을 向하여 움직인다. 한편 癌細胞는 大食細胞(macrophage)와 비만세포(mast cell)를 誘引하여 新生血管 生成을 誘導하는데 大食細胞는 TNF- $\alpha$ 와 같은 新生血管形成 誘導因子를 分泌한다. 細胞의 matrix에 貯藏된 bFGF가 동원된다. VEGF에 의해 毛細管의 透過力이 增加하여 fibrin 生成物이 細胞外 空間으로 새어나오는데 이는 癌細胞에서 生産되는 VPF(vascular permeability factor)와 함께 血管內皮細胞에서 凝血促進因子인 TF(tissue factor)의 生産을 誘導하며 protrombin, 凝固因子인 X, Va, VIIa와 함께 新生血管形成에 중요한 역할을 한다. 이후에 移動한 內皮細胞들이 서로 連結되어 solid sprout가 생기고 이어서 各各의 內皮細胞들에 彎曲(curvature)이 일어나서 루멘(lumen)이 生成된 후 內皮細胞들의 增殖이 일어나 sprouts의 길이가 增加되며 두끝이 둥글게 結合함으로써 loop를 形成하게 되고 이곳으로 血液이 흐르게 된다<sup>21,28)</sup>.

이러한 일련의 과정은 癌細胞 스스로가 新生血管形成 誘導因子와 抑制因子를 分泌하여 調節되어 지는 것으로 알려져 있다<sup>21)</sup>.

이상에서 癌細胞는 血小板凝集을 통하여 림프계細胞에 의한 공격을 피하여 癌細胞의 生存과 移植能을 促進시키며, 또한 各種 血液凝固因子는 癌細胞가 細胞外基質에 附着하여 스스로 血管形成誘導因子를 分泌할 때 함께 作用하여 新生血管形成을 이루게 된다. 따라서 癌細胞에 의해서 감각된 血管內皮細胞에서 일어나는 新生血管形成에는 凝血因子(coagulation factor)들이 關與하고 있음을 알

수 있는데 이와 같은 血小板凝集과 凝血因子의 作用은 韓醫學에서 血瘀의 概念과 많은 類似性이 있다고 생각되어진다.

##### 5. 癌에서 新生血管形成과 血瘀와의 關係

###### 1) 癌에서 新生血管形成과 血瘀와의 類似性

癌에서 新生血管形成은 癌의 成長과 轉移를 위해서 必須의인 것으로 血液凝固, 炎症反應 그리고 組織의 再生 過程을 거치면서 新生血管形成을 促進하거나 抑制 하는 各種 因子가 만들어져 형성되는데 血小板의 凝集이나 血液凝固因子의 作用, 溶血作用은 韓醫學에서 血瘀의 範疇에서 찾아 볼 수 있다.

血瘀는 韓醫學的인 病理概念으로 各種 原因에 의하여 正常的인 生理機能을 喪失한 血液이 運行的 障礙를 받아서 局部的 脈管 또는 臟腑中에 瘀滯되거나 脈管을 벗어난 어떤 部位에 血液이 停滯되어 形成된 일종의 病理的 産物로서 氣血運行에 影響을 미쳐 臟腑機能을 失調시키므로서 다양한 疾病을 惹起하는 重要 發病因子의 하나로 認識되고 있으며 血液循環障礙, 血液流變性, 血液粘度異常 및 이로 인한 組織器官의 水腫, 變性, 炎症, 增殖, 潰瘍, 壞疽, 萎縮, 血栓形成, 血管狹窄 혹은 閉塞 등 일련의 病理變化常態를 包括한다<sup>29,30,31)</sup>.

한편 癌에 있어서도 血瘀는 發病 原因 및 病理機轉에 중요한 것으로 認識되어지고 있는데 《醫林改錯》<sup>32)</sup>中 에는 “肚腹結塊, 必有形之血也, 血受寒則凝結成塊, 血受熱則 煎熬成塊,....血府, 血之根本, 瘀則殞命“이라 하여 腹腔의 腫塊는 血瘀와 밀접한 關係가 있음을 認識하였다.

癌의 發展過程에 있어서 病情이 加重되면서 더욱 分明하게 血瘀證이 드러나게 되는 경우를 많이 볼 수 있는데 實際 研究에 있어서도 癌細胞 周圍에는 항상 大量의 纖維 蛋白質들이 群集을 이루고 있으며, 血液이 循環되는 곳은 高度로 凝縮된 狀態이고, 毛細血管 高리도 減少되어 있고, 血球는 斷續現象이 있음을 입증해주고 있다<sup>33)</sup>.

腫瘍患者에 있어 臨床에서 血瘀證과 관련된 症狀를 綜合해 보면 다음의 몇가지 方面에서의 變化를 볼 수 있다. 1) 舌象으로 舌의 靑紫色 或은 舌

體, 舌邊, 舌下에 靑紫色의 瘀點 或은 舌下靜脈이 異常으로 굵고 길게(粗張異常) 변화되어 있음. 2) 病理性 腫塊 3) 固定性 刺痛 或 絞痛 兼 拒按 現象 4) 出血 및 皮下瘀斑 黑便 等 5) 皮膚粗糙 肌膚甲錯 現狀 6) 脈澁滯 7) 微循環障礙 및 血液 流變學的 變化(血液 流動性이 減少되고, 粘度는 增加) 등의 症狀이 主要 症狀으로 볼 수 있다<sup>9)</sup>. 癌患者의 血瘀의 主要 症狀은 여러 方面에서 比較的 普遍的으로 存在하므로, 主觀的인 症狀, 客觀的인 身體的 症狀(體證), 實驗室 檢査의 分析을 통하여 瘀血證의 存在를 분명히 알 수 있게 되는데 이는 初期 段階의 癌腫보다는 어느 정도 病이 進行된 癌腫 즉 癌의 成長과 轉移의 段階에 놓여져 있는 患者에게서 많이 볼 수 있는 症狀으로 생각되어진다.

따라서 血瘀는 單獨으로 癌의 發病原因이 되기도 하면서 癌의 發展過程에 있어 重要한 病理 機轉中的 하나로 作用되어지고 점차 癌腫이 進行되면서 各 段階에서 뚜렷이 나타나는 病理的 現狀의 하나로 認識할 수 있다<sup>9,31)</sup>.

특히 新生血管의 形成에 작용하는 血液凝固의 過程, 炎症의 過程, 組織再生의 過程 중 血小板의 凝集作用이나 血液凝固因子에 의한 血栓의 形成, 血液 凝塊의 溶血 現狀 등은 血瘀의 概念과 類似하다고 볼 수 있다.

新生血管形成은 血流 흐름의 變化를 통하여 癌의 成長과 轉移의 過程에서 重要한 役割을 擔當하며 血瘀의 역시 氣血運行의 失調에 의한 癌의 發病原因 및 癌의 成長과 轉移의 過程에 있어 病理 機轉의 하나로 作用되는 것으로 認識되어진다.

## 2) 血瘀의 發病 機轉과 病理 類型

癌에서 血瘀의 發病原因은 대부분 血瘀 自體의 側面이외에, 氣血失調의 側面, 寒熱 偏重의 側面에서 생각해 볼 수 있다.

氣血은 부단히 循環運行하는 特性이 있다. “氣爲血師, 血爲氣母”라는 理論을 病因病理上에서 보면 氣病은 傷血할 수 있고, 血病 또한 傷氣할 수 있다.

예를 들어 氣滯되면 血瘀가 되고, 血虛하면 氣少하게 되는데, “氣塞不通, 血壅不流” 함으로 氣滯

되어 오래되면 血瘀하게 되고, 氣滯血瘀가 오래되면 腫塊가 形成되는 것으로 보는데 이때가 氣血失調과 관련되어 血瘀가 發生하게 되어 癌이 形成되고 發展하는 것으로 볼 수 있다<sup>9,31)</sup>. 癌은 種類에 따라 氣血이 關與하는 정도에는 差異가 있어 어떤 癌은 氣의 機能紊亂에 偏重되어 形成되고, 어떤 癌은 血瘀에 偏重되어 形成된다. 다만 癌患者의 절대 다수는 氣血失調을 가지고 있으면서 그 중 血瘀證을 가지고 있는 경우가 가장 많다고 볼 수 있다.

寒熱 偏重의 側面에서는 《素問·調經論》<sup>34)</sup>에 “寒獨留, 則血凝泣, 凝則脈不通, 其脈盛大以澁, 故中寒”이라 하였는데 여기에서의 “中寒瘀血”은 血瘀의 發病原因으로 볼 수 있으며, 《醫林改錯》<sup>32)</sup>中에는 “肚腹結塊, 必有形之血也, 血受寒則凝結成塊, 血受熱則煎熬成塊,....血府, 血之根本, 瘀則殮命”이라 하여 血의 상태가 寒이나 熱로 偏重되어지면 또한 血瘀가 發生되어 腹腔에 腫塊가 形成된다는 것으로 寒熱의 偏重이 血瘀를 誘發할 수 있음을 말한 것이다.

寒熱의 偏重에 의한 血瘀의 發生에 있어 癌의 發展 및 進行過程이 오래된 경우에는 특히 寒의 偏重狀態가 심해지는 것으로 볼 수 있는데 실제 臨床에서 癌이 어느 정도 進行된 患者의 경우 虛症性의 證候 즉 陽氣不足 및 虛寒으로 인한 形寒肢冷, 面色黃白, 腰膝酸軟, 神疲乏力, 四肢痠痛, 小腹痛, 舌淡苔白 등의 症狀이 나타남을 많이 볼 수 있다<sup>35)</sup>. 따라서 癌의 發病과 進行過程은 氣血失調, 寒熱偏重의 狀態를 잘 파악하여 볼 필요가 있겠다.

辨證論治 理論과 臨床經驗을 結合한 結果에 근거해 볼때, 癌患者는 다음 몇가지의 血瘀 양상을 항상 가지고 있다고 한다<sup>36)</sup>.

### (1) 氣滯血瘀

氣는 血의 帥가 되고 血은 氣를 따라 흐르는데, 氣滯하여 오랜 시일이 지나면 반드시 血瘀하게 되며, 氣血이 凝滯되어 不散하면 瘀血이 쌓여 腫塊가 形成된다. 때문에 腫塊의 構成은 血瘀로 認識할 수 있다. 특별히 疼痛을 同伴한 腫塊에서 疼痛은 대다수 一定部位에 固定되어 있으며, 持續時間

이 길고, 夜間에 增強하는 傾向이 있다<sup>9,23)</sup>. 腫物の 덩어리를 만질 수 있으며 舌質은 暗紅色이고 瘀点 瘀斑 舌下靜脈暗色, 擴張, 蛇行 등의 症狀이 나타나게 되어 治療原則은 理氣活血法을 자주 活用하게 되며, 常用藥物로는 地殼, 烏藥, 木香, 降香, 八月札, 川芎, 丹蔘, 桃仁, 紅花, 三稜, 莪朮, 澤蘭, 鷄血藤, 牛膝, 王不留行, 白屈菜, 土鱉蟲, 乾漆, 急性子, 水紅花子, 劉寄奴, 馬鞭草, 蘇木, 虎杖 등이 있고, 그 以外에 乳香, 沒藥, 石見穿, 喜樹, 五靈脂, 毛冬青 등<sup>37,38)</sup>도 活用된다.

### (2) 氣虛血瘀

氣虛하게 되면 血行을 다스리지 못하여 血瘀하게 되는데, 이러한 現象은 癌患者에게서 많이 發見된다. 어떤 患者는 手術後 氣虛하게 되어 血瘀가 생기고, 어떤 患者는 癌自體로 말미암아 氣를 消耗함으로 氣虛血瘀가 되기도 하며, 이러한 경우에는 疲乏無力, 食納減退, 腿軟, 舌淡胖有齒痕 등의 症狀이 나타남과 동시에 瘀点 瘀斑이 나타나고 苔薄白 脈細澁無力과 肚腹結塊疼痛 或 痛有定處, 刺痛 등이 나타난다. 治法은 益氣活血시키며, 常用藥物로는 生黃芪, 太子蔘, 丹蔘, 赤芍, 鷄血藤, 紅花, 益母草, 澤蘭, 平地木, 虎杖, 石見穿, 喜樹果, 急性子, 乳香, 沒藥, 鬱金, 元胡, 三七 등이 있다.

이 경우 原因은 氣虛이기 때문에 破氣, 傷氣, 行氣藥은 약간 使用하거나 使用하지 말아야하며, 破血攻堅藥도 역시 若干만 使用해서 耗氣 傷血을 避하여야 한다. 化學療法 過程中에 漸次로 舌上斑点和 面部에 黑斑이 加重되어 나타나는데, 이것은 氣虛血瘀證에 屬하며 이것은 化學治療藥物로 因하여 傷氣耗陰되어 氣虛로 因한 血瘀의 結果로 볼 수 있다. 이와 같은 氣虛血瘀를 治療하고 豫防하기 위해서는 化學療法과 同時에 益氣活血시키는 藥物을 併用해서 使用해야 한다<sup>37,38)</sup>.

### (3) 血瘀經絡

經絡은 안으로는 臟腑와 連結되어 있고, 밖으로는 四肢百骸, 肌膚筋肉의 組織까지 連結되어 있다. 대부분의 癌患者들은 血이 經絡을 따라 正常的으로 循行하지 못하고, 經絡 밖으로 넘쳐 흐르기 때문에 皮下에는 瘀斑, 瘀点이 形成되고, 皮下腫物은 靑紫色으로 疼痛이 있고, 面色은 如黑하며 口脣에

黑斑塊가 생기고 爪甲에는 黑色素가 沈着된다. 化學療法時 靜脈注射을 맞게 되면 靜脈血管을 따라 色素가 沈着되거나, 혹은 血栓性 靜脈炎이 나타나는데 이것이 바로 血瘀經絡이다. 治法은 通經活血, 祛瘀活血해야 하며, 常用藥物은 當歸尾, 赤芍藥, 桃仁, 紅花, 水蛭, 虻蟲, 鷄血藤, 劉寄奴, 鬼箭羽, 乳香, 沒藥, 牛膝, 桂枝, 三稜, 莪朮, 延胡索, 絲瓜絡, 川芎, 玄蔘 등이 있다<sup>37,38)</sup>.

### (4) 血瘀癥積

內部에서 血瘀가 되면 癥積腫塊가 形成되는데, 胸腹部 腫物癥積은 대개 血瘀, 혹은 死血을 가지고 있다. 治法은 破血祛瘀 攻癥消積함이 좋고, 常用藥物은 三稜, 莪朮, 桃仁, 紅花, 水紅花子, 皂角刺, 穿山甲, 水蛭, 虻蟲, 鬼箭羽, 喜樹, 乳香, 沒藥, 土鱉蟲, 蜣螂, 鼠婦, 蘇木, 急性子, 石見穿, 鬱金, 乾漆, 五靈脂 등이 있다<sup>37,38)</sup>.

따라서 活血化瘀法은 原因, 症狀, 部位, 病의 進行過程과 體質 등 各種 具體的인 狀況을 考慮하여 應用되어야하고 行氣理氣, 益氣活血, 溫經散寒 하는 藥物과 有機的인 配合를 하여 運用的 效를 살려야 할 것이다.

### 3) 新生血管形成 抑制에 關한 活血化瘀法의 研究

血瘀의 治療 方法으로 活血化瘀法을 爲主로 하는데 活血化瘀시키는 藥物의 癌에 對한 作用은 研究 結果 自體的으로 抗癌效果가 있으며 抗凝과 纖維蛋白의 溶解作用이 있고 抗炎症과 抗感染作用, 血液循環의 調節作用, 結締組織 代謝 調節作用, 生體免疫機能 調節作用이 있어 腫瘍의 成長 및 轉移를 抑制하는 作用이 있다는 것이 實驗的으로 많이 報告되었다<sup>9,10,12,14-16,23,39)</sup>. 최근에는 新生血管形成 抑制에 의한 治療方法이 대두되면서 活血化瘀藥物을 통하여 新生血管形成을 抑制하기 위한 實驗的 研究<sup>18,19)</sup>가 試圖되어 지고있지만 미미한 실정이다.

既存의 活血化瘀 藥物의 實驗 研究에서 抗凝作用과 纖維蛋白溶解作用이 있음을 밝혀냈고 活血作用은 抗凝固作用과 類似하고 化瘀作用은 纖維蛋白溶解作用과 비슷하다는 것이 實驗的으로 立證되었으며, 또한 活血藥은 血小板의 凝集現狀의 抑制作



用이 있고 血小板內 cAMP含量을 높이며 아울러 人體血液內 fibrinolytic system(纖維蛋白溶解系統)의 活性을 促進시키는 작용이 있음을 밝혀냈다<sup>12,31)</sup>. 또한 活血化癆藥物은 抗炎症과 抗感染作用이 있어 炎症反應時의 血管透過性을 輕減시키며, 活血化癆藥物 投與後 末梢血液循環을 改善시켜 局部血流量이 增加되고 血液흐름의 速度가 빨라져 血管痙攣이 解除되고 血小板凝集을 輕減시킨다고 하였고, 放射線肺炎과 纖維化를 輕減시키고 血管閉塞을 好轉내지 輕減시킨다고 實驗的으로 報告하였다<sup>9,12,14-16,31,33,39)</sup>. 이상의 活血化癆 藥物의 抗凝固作用, 抗炎症 및 感染作用, 血液循環의 改善을 통한 血小板凝集을 減少시키는 작용은 新生血管形成을 抑制하는 機轉으로서 抗癌能力과 抗轉移能力을 나타내는 것으로 把握해 볼 수 있겠다. 한편 纖維蛋白溶解作用의 活性化는 血流흐름을 增強시켜 血液의 高凝集狀態를 改善하여 高酸素狀態에 이르게 함으로서 新生血管 形成을 抑制할 수 있을 것으로 생각되어지나 역으로 新生血管의 形成을 促進할 수도 있으므로 보다 積極적인 研究가 必要할 것으로 思慮된다.

이상을 綜合해보면 活血化癆 藥物은 血小板凝集力을 低下시킴으로 癌의 新生血管形成의 抑制를 통한 癌의 成長 및 轉移를 減少시킬 수 있고, fibrinogen의 含量을 低下시키고 纖維 蛋白의 溶解를 增加시켜 血流量을 增強함으로 血液 循環 및 血液高凝集狀態를 改善함으로 高酸素 狀態에 이르게 하여 癌細胞로 하여금 血管生成을 抑制할 것으로 思慮되며 向後 持續的인 研究가 要望된다.

### III. 結 論

1. 新生血管形成이란 既存 血管으로부터 增殖되는 一連의 過程을 통틀어 말하는 것으로 血管形成 誘導因子와 血管形成 抑制因子와의 調節에 따른 것으로 이러한 因子는 生體의 血液凝固, 炎症, 組織再生의 過程에서 주로 分泌된다.

2. 癌에서의 新生血管形成은 癌이 必要로 하는 酸素와 營養分을 供給하는 通路로서 癌의 成長과

轉移의 過程에서 重要한 作用을 한다.

3. 이 過程에서 이루어지는 複雜한 過程 즉 血小板의 凝集, 凝血因子의 作用, 溶血因子의 作用, 各種 因子의 相互作用 등은 韓醫學에서 말하는 血癆와 活血化癆法에서 많은 類似性을 찾아 볼 수 있다.

4. 血癆의 治療方法인 活血化癆法을 應用한 癌의 新生血管形成을 抑制하는 作用이 매우 期待되므로 癌의 成長 및 轉移의 抑制에 有用하게 活用되어질 수 있으리라 여겨지며 向後 持續的인 研究가 必要할 것으로 思慮된다.

### 參考文獻

1. 서울대학교 의과대학 : 중양학, 서울대학교출판부, pp.1-3, p137, pp.214-215, pp.225-234, 1996
2. Bridges, B.A. : Short-term screenbig tests for carcinogens. Nature. 261:195-200, 1976.
3. Heidelberger, C. : Chemical carcinogenesis. Ann Rev Biochem., 44:79-121, 1975.
- 4.李文鎬 외 : 內科學(下卷), 서울, 金剛出版社, pp.2446-2450, 2466-2475, 1975.
5. Yong Q.C. : Fatty acid modulation of tumor cell-platelet vessel wall interaction, Cancer and Metasis Review, 11, pp.389-410, 1992.
6. Simonescu, N., Simonescu, M.(eds), Endelial Cell Dysfunction, Plenum, New york, 1991.
7. Fidker, I.J. and Ellis, L.M. : The implication of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. Cell, 79, 185-188, 1994.
- 8.洪元植 : 現代中國의 癌治療法, 서울, 英文社, pp.17-35,81-84,361-388, 1980.
9. 郁仁存 : 中醫腫瘤學, 北京, 木錫出版社, pp.134-160,
10. 邢雪梅 : 抗癌中藥의 生物治療效能研究近況, 한글판 中醫雜誌, No.3, pp.85-90, 1994.

11. 孫孝洪：中醫治療學原理，成都，四川科學技術出版社，pp.155-157, 196-197, 228-229, 386-395, 513-519, 538-541, 565-566, 593-597, 631-633, 1990.
12. 應榮多：活血化癥則與抗腫瘤研究，全國第二次中西結合腫瘤防治研究協作會議資料，1981
13. 陳澤霖 외：癌症與舌象，全國第二次中西結合腫瘤防治研究協作會議資料，1981.
14. 沈丕安：以活血化癥爲主治療原發性肺癌63例的療效觀察，全國第二次中西結合腫瘤防治研究協作會議資料，1981.
15. 傅乃武 외：活血化癥藥物和抗癌藥物對細胞表面的作用，中華腫瘤雜誌 2(1):24, 1980.
16. 傅乃武 외：丹蔘對實驗腫瘤生長和轉移的影響及其作用原理的初步探討，中華腫瘤雜誌 3(3):165, 1981.
17. 李眞華 외：血府逐癥湯이 癌轉移 抑制에 미치는 影響，大韓韓方腫瘍學會誌，5(1):61-75, 1999.
18. 羅琪環：活絡效靈丹이 Angiogenesis 抑制機轉에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院，1998.
19. 李起龍：立安散이 Angiogenesis 抑制機轉에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院，1998.
20. Folkman, J. : How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G.M.A. clowes memorial award lecture. Cancer Res, 46:467-473, 1986.
21. Folkman, J., and Shing, Y. : Angiogenesis. J. Biol. Chem. 267:10931-10934, 1992.
22. Folkman, J., Cotran, R. : International Review of Experimental Pathology. vol 16(G.W. Richter and M.A. Epstein, eds). New York, Academic Press, pp.207-248, 1986.
23. Folkman, J. : What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent ? J natl Cancer Inst, 82:4-6, 1990.
24. John Boik : Cancer & Natural Medicine(A Textbook of Basic Science and Clinical Research), Minnesota, Oregon Medical Press, pp.15-30, 1996.
25. 권헌영 외：혈액학，서울，고려의학，pp. 209-226, 1993.
26. Bussolino, F., Mantovani, A. and Persico, G. : TIBS 22:251-256, 1997.
27. Folkman, J. : Tumor angiogenesis : Therapeutic implications, N Engl J Med, 285, 1182-1186, 1971
28. Zucher, S., Mirza, H., Conner, C.E., Drews, M.H., Bahou, W.F., Jesty, J. : Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells: conversion of protrombin to trombin results in progelaantinas A activation and cell proliferation. Int J Cancer 75(5):780-786, 1998.
29. 金完熙 외：臟腑辨證論治，서울，成輔社，pp.59, 371-375, 1985.
30. 文濬典 외：東醫病理學，서울，高文社，pp.74-76, 1990.
31. 陳可冀 외：中西醫結合研究叢書(血癥證與活血化癥研究)，上海，上海科學技術出版社，pp.3, 55-116, 223-237, 1990.
32. 王勳臣 編：醫林改錯，서울，一中社，p.66, 1992.
33. 郁仁存 외：活血化癥與腫瘤治療，實用中西醫結合雜誌，4(3):189-192, 1991.
34. 洪元植 외：精校黃帝內經素問，서울，東洋醫學研究院，p.145, 1985.
35. 郭瑞林：扶正祛邪與腫瘤免疫，實用中西醫結合雜誌，4(4):205-206, 1991.
36. 中國中西醫結合研究會 中國中醫研究院 編：惡性腫瘤中西醫結合研究的成就，中西醫結合雜誌，8(2):57, 1988.
37. 李佩文 主編：惡性腫瘤併發症實用療法，北京，中國中醫藥出版社，pp.10-26, 1995.
38. 邱佳信：在惡性腫瘤治療中如何合理應用活血化癥藥物，中醫雜誌，5:384-387, 1987.
39. 傅乃武 외：活血化癥藥物和抗癌藥物對細胞表面的作用，中華腫瘤雜誌，2(1):24, 1980.