

## 진행성 위암 환자에서 수술 후 홍삼엑기스에 의한 면역 조절자 역할에 관한 전향적 연구

서성옥 · 김 진 · 조민영<sup>#</sup>

고려대학교 의과대학 외과학교실

(2004년 2월 22일 접수, 2004년 5월 12일 수리)

## Prospective Study for Korean Red Ginseng Extract as an Immune Modulator Following a Curative Gastric Resection in Patients with Advanced Gastric Cancer.

Sung Ock Suh, Jin Kim and Min Young Cho<sup>#</sup>

Department of Surgery, College of Medicine, Korea University

(Received February 22, 2004, Accepted May 12, 2004)

**Abstract :** The aim of this study was to evaluate prospectively the impact of the red ginseng extract on circulating interleukin (IL) 2 and 10 in advanced gastric cancer during chemotherapy after operative treatment. Analysis of circulating IL-2 and 10 was performed in 50 patients with advanced gastric adenocarcinoma who underwent a curative surgery or with an unresectable gastric adenocarcinoma by using ELISA and monoclonal antibodies at preoperative day 1, postoperative months 1, and 3. Twenty-five patients as the control group, twenty-six patients as the non-ginseng (NG) group, and twenty-four patients as the ginseng (G) group were eligible in this study. All plasma IL-2 of the NG and G groups was significantly lower than that of the control group on preoperative 1 day. These values of the G group were more increase than these of the NG group during the postoperative chemotherapy. The mean value of serum IL-10 of the control group (0.608pg/ml) was significantly lower than that of the advanced gastric cancer patients including the NG (12.015 pg/ml) and G group (9.409 pg/ml) ( $p < 0.001$ ). These values of the G group were reduced progressively during the postoperative chemotherapy. The mean value of the G group were only close to that of the control group on postoperative months 3 ( $p = 0.003$ ). The number of patients who were enrolled in this study was relatively small to fully evaluate the immunologic effects of the red ginseng extract on circulating IL-2 and 10. Despite this limitation, these results suggest that the post-operative intake of the red ginseng extract have potential to improve earlier anti-cancer immunity with recovering IL-2 and reducing IL-10 from the depressed IL-2 and elevated IL-10 by gastric cancer during the postoperative chemotherapy. This study will be based on the future study to evaluate the anti-immunity of the red ginseng extract.

**Key Words :** Host immunity, interleukin, Korean red ginseng, stomach neoplasm

### 서 론

위암은 한국에서 가장 호발 하는 암의 하나로 암에 의한 사망의 큰 원인이 되고 있다. 특히 진행성 위암은 여러 치료 방법에도 불구하고 아직까지 완치가 불가능하다. 또한 위암의 발생 예방도 별다른 효과를 보지 못하고 있다. 따라서 위암의 발생 예방과 발생 후 치료는 국민 건강을 위하여 매우 중요

한 문제로 대두되고 있다.

인삼 섭취에 따른 암의 예방에 대한 코호트 조사를 통하여 인삼의 섭취가 암 발생을 감소 시켰다는 보고에서 윤<sup>1)</sup>등은 대부분의 고려인삼 제품의 섭취가 암 예방을 하였다고 하였다. 또한 이들은 강화도 역학 조사에서 여러 종류의 인삼을 섭취하여 위암 및 각종 다른 암을 예방하였다고 하였다.<sup>2)</sup>

인삼은 면역학적인 기능을 갖고 있는 것으로 알려져 있으며 특히 홍삼 추출물은 쥐에서 자연살해세포의 기능 활성화 및 증가를 시키고 세포기인성 면역 및 항체의존성 세포독성을 증가시킨다고 하였다.<sup>3,4)</sup> 다른 연구에서도 인삼은 숙주면역체계

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-920-5346; (팩스) 02-928-1631  
(E-mail) nicesurg@kumc.or.kr

를 활성화시켜 항암 작용을 나타낸다고 하였다.<sup>5,6)</sup> 그러나 이들 연구는 대부분이 시험관내 연구 혹은 동물실험 결과이었다.

현재까지 알려진 치료방법으로 위암에 대한 치료는 근치적 위절제 및 광역 림프절 절제와 같은 수술 후 항암화학요법이 가장 최선으로 되어 있다. 특히 진행 위암의 근치적 수술 후 2년 이내에 70%이상에서 재발 및 전이를 보여 사망에 이르고 있다.<sup>7)</sup> 여러 연구에서 암 환자에서 면역기능의 저하 및 손상을 보이고 이들 암 환자에서 수술 혹은 항암화학요법 치료 후 손상된 면역기능의 회복이 없다면 불량한 예후를 보인다고 하였다.<sup>8,9)</sup> 이러한 현상은 암 환자에서는 major histocompatibility complex(MHC) molecules의 손실, 면역 세포 수용체와 결합하여 결과적으로 면역세포작용을 억제하는 암항원(tumor antigen)의 증가, 면역체계에 대한 동시자극 신호발생 없이 T 림프구에 대한 암항원의 직접적인 반응을 포함한 불완전한 항원표시세포(Antigen Presenting cell, APC) 같은 기능의 존재, poor immunogenic antigen 표현, 암세포에 의한 특별한 면역세포 기능을 억제할 수 있는 수용성 인자의 생산 및 방출등과 같은 작용을 통하여 숙주면역반응(host immune response)에 의한 암세포의 색출과 제거를 피할 수 있는 능력이 암세포에 있다는 것은 잘 알려져 있다.<sup>10,11)</sup> 위와 같은 숙주면역세포반응을 피할 수 있는 기능들은 암세포가 스스로 분비하거나 조절하여 숙주에서 암의 진행을 야기시킨다고 알려져 있다.<sup>12)</sup> 활성화된 단핵구 세포가 말초혈액 및 암세포 내에서 발견되어 숙주면역체계는 암에 반응할 수 있다고 할 수 있으나,<sup>13)</sup> 암세포의 성장에서 암세포 내로의 림프구 침윤 실패는 암에 대한 숙주면역반응이 불충분하다고 생각할 수 있다.<sup>14)</sup> 특히 암 환자의 T-림프구, 단핵구, 대식세포, 그리고 B림프구 등 여러 세포에서 분비하는 면역조절 cytokine들 중 면역억제 기능을 하는 것으로 알려져 있는 Interleukin(IL)-10 과 암세포에 대한 숙주의 면역세포의 공격을 유도하는 항암 면역작용을 증가시키는 것으로 알려진 IL-2가 알려져 있다.<sup>15)</sup>

본 연구는 진행성 위암환자를 대상으로 근치적 위 절제 및 보조 혹은 치료적 항암 화학요법을 시행 받는 환자들에게 홍삼 추출물인 홍삼엑기스를 수술 후 투여하여 위암에 대한 항암 화학요법 동안의 숙주면역기능에 대한 홍삼엑기스의 효과 및 혈장 IL-2 및 10의 변화를 연구하여 홍삼엑기스의 숙주면역기능에 미치는 효과를 알아보려고 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상환자

연구대상 환자는 2001년 6월부터 2001년 12월까지 고려대

학교 안암병원에서 진행성 위암 환자로 진단 후 근치적 위절제술 혹은 위아전절제술과 D2이상의 림프절 광적술을 시행 받고 보조 항암화학요법이 필요한 제2기 이상의 43예의 진행성 위암 환자와 원위부 암 전이로 인하여 절제술이 불가능한 제 4기 환자들 중 항암화학요법을 시행 받은 7예를 대상으로 무작위적으로 선택하여 위암 대조군과 홍삼엑기스 투여군으로 구별하여 연구하였으며, 대상환자들은 2003년 8월 31일까지 추적관찰을 하였다.

대상환자들 중 홍삼엑기스 투여 환자는 보조 항암화학요법 기간 중 첫 3개월간 홍삼엑기스(홍삼정®, Korean Red Ginseng Extract, 한국인삼공사, 한국)을 일회 1g, 일일 3g을 경구 투여 하였으며(이하 홍삼엑기스 투여군), 홍삼엑기스 투여 없이 보조 항암화학요법만 시행 받은 환자군(이하 위암 대조군)으로 나누어 연구를 하였다. 건강 대조군은 위암 및 기타 만성 질환이 없는 건강한 사람을 대상으로 하였다. 대상환자들에서 IL-2 와 10은 말초정맥혈로부터 수술 전, 수술 후 1개월, 그리고 수술 후 3개월에 혈장으로부터 측정하였다. 첫 보조 항암화학요법은 수술 후 7일에서 14일 사이에 실시하였으며 이후로 4주 간격으로 보조 항암화학요법을 6회 실시하였다. 보조 항암화학요법으로는 heptaplatin(Sunpla®, SK chemical, Seoul, Korea)를 항암화학요법 첫날 400 mg/m<sup>2</sup> 혹은 cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>을 정맥투여 하였으며, 이들 Sunpla 및 cisplatin 투여 환자들 모두에서 항암화학요법 1일부터 5일까지 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>을 함께 정맥투여 하였다. 수술 후 1개월과 3개월의 IL-2 와 10은 2차 및 4차 항암화학요법 투여 전일에 말초정맥혈을 채취하여 측정하였다.

### 2. IL-2의 측정

microplate strip에 분석 희석액 QD6-23(R&D systems, Minneapolis, USA)을 100 µl씩 분주한 후 정맥혈에서 원심 분리하여 분리된 혈장과 표준용액(deionized or distilled water, R&D systems, Minneapolis, USA)을 각각 50 µl를 분주하였다. 실온에서 2시간 흔들어서 섞은 후 wash buffer(R&D systems, Minneapolis, USA)로 4회 세척하였다. IL-2 conjugate(QuantiGlo human IL-2, R&D systems, Minneapolis, USA)를 200 µl씩 분주한 후, 실온에서 3시간 동안 섞은 후 substrate(luminal 과 hydrogen peroxide)를 200 µl 분주 후, 실온에서 20-40분간 반응시켰다. 결과는 iluminometer(Digene, UAS)로 측정하여 표준 정량곡선으로 그 농도를 구하였다.

### 3. IL-10의 측정

microplate strip의 각 well에 희석액 RD1-10(R&D sys-

tems, Minneapolis, USA)과 표준용액(deionized or distilled water, R&D systems, Minneapolis, USA)을 각각 50  $\mu$ l 분주하고 실온에서 2시간 동안 섞은 후, wash buffer(R&D systems, Minneapolis, USA)로 6회 세척한 후, IL-10 conjugate(QuantiKime HS human IL-10, R&D systems, Minneapolis, USA)를 각각 200  $\mu$ l씩 분주하여 실온에서 2시간 동안 섞었다. substrate(R&D systems, Minneapolis, USA)를 50  $\mu$ l 분주 후, 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. Amplifier(R&D systems, Minneapolis, USA) 50  $\mu$ l 분주 후, 실온에서 1시간 동안 반응을 시키고 정지용액(R&D systems, Minneapolis, USA) 50  $\mu$ l 분주 후 490 nm에서 흡광도를 측정하여 표준 정량곡선으로 그 농도를 구하였다.

#### 4. 통계학적 분석

환자군의 임상적 및 병리적 자료 중에 각 군들의 평균은 Mann-Whitney U 시험을 사용하고 범주형 자료는 Chi-square 시험을 사용하여 각각의 항목에 대한 군간의 차이를 판정하였다. IL-2 와 10의 동일 개체에서 연속적인 측정결과 Repeated measure ANOVA를 사용하여 분석하였다.  $p < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 임상병리조직학적 특징

최종 연구 대상 환자군은 건강 대조군 25예, 위암 대조군 26예, 위암 홍삼엑기스 투여군 24예이었다. 위암 홍삼엑기스 투여군은 처음 27예를 대상으로 실행하였으나 3명의 환자에서 홍삼엑기스의 복용이 불규칙 하였거나 연구기간 동안 추적 관찰이 불가능 하였던 3예를 제외하고 24예를 최종 연구 대상으로 하였다. 건강 대조군 평균 연령은 39세(26세-67세)이었으며, 위암 대조군 56세, 홍삼엑기스 투여군 55세이었다. 성별은 남자가 건강대조군 16예(64%), 위암 대조군 18예(69%), 홍삼엑기스 투여군 18예(75%)로 많았다. 당뇨병, 고혈압, 협심증 혹은 만성 폐쇄성 호흡기 질환등과 같은 만성질환은 홍삼엑기스 투여군에서 7예로 많았으나 통계학적 유의성은 없었다. 수술 종류는 두군 모두에서 위아전절제술이 가장 많았으며 절제 불가능한 7예에서는 위암 대조군 1예, 홍삼엑기스 투여군 2예 등에서 위공장문합술을 시행하였으며 위암 대조군 3예에서는 진단적 개복술만 시행하였다. 항암화학요법 역시 두군 모두에서 Sunpla 항암제를 많이 사용하였다. 항암화학요법 기간 중에 나타난 백혈구 3000개/mm<sup>3</sup> 이하의 백혈구 감소증은 위암 대조군 2예 와 홍삼엑기스 투여군 3예에서 발생하였으며 두군

Table 1. Clinical characteristics

Factors	Non-ginseng (n=26)	Ginseng (n=24)	P-value
Age (year)	56 (28-74)	55 (31-73)	.9
Gender (%)			
F	8 (30.8)	6 (25)	.75
M	18 (69.2)	18 (75)	
Chronic medical illness (%)	3 (11.5)	7 (29.2)	.24
Operation (%)			
Subtotal gastrectomy	16 (61.5)	18 (75)	.09
Total gastrectomy	2 ( 7.7)	4 (16.7)	
Proximal gastrectomy	3 (11.5)	0	
Gastrojejunostomy	1 ( 3.8)	2 ( 8.3)	
Exploratory laparotomy	4 (15.4)	0	
Combined organ resection (%)	3 (11.5)	2 ( 8.3)	.52
Colon	1	0	
Gall bladder	1	0	
Spleen	1	2	
Chemotherapy (%)			
Cisplatin+5FU	7 (26.9)	4 (16.7)	.39
Sunpla+5FU	19 (73.1)	20 (83.3)	
Leukopenia* during chemotherapy (%)	2 ( 7.7)	3 (12.5)	.66
G-CSF <sup>†</sup> treatment	2 ( 7.7)	1 ( 4.2)	.6

\*Leukopenia was defined as a less than 3000 cell/mm<sup>3</sup> in peripheral venous blood.

<sup>†</sup>G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor

#Healthy control group (n=25)

Age(year) : 39(26-67), Sex(%) : Female-9(36). Male-16(64)

**Table 2.** Histopathological characteristics

Factors	Non-ginseng (n=26)	Ginseng (n=24)	P-value
Tumor location			
Upper	8 (30.8)	3 (12.5)	.24
Mid	5 (19.2)	8 (33.3)	
Lower	13 (50)	13 (54.2)	
Tumor size (cm)	4.9±2.9	5.2±2.4	.79
Proximal resection margin (cm)	4.3±3.6	3.7±2.4	.53
Distal resection margin (cm)	4.2±2.1	4.7±2.3	.43
Tumor differentiation (cm)			
Well	2 (7.7)	2 ( 8.3)	.72
Moderate	1 (3.8)	4 (16.7)	
Poorly	11 (42.3)	14 (58.3)	
Signet	6 (23.1)	4 (16.7)	
Mucinous	1 (3.8)	0	
Borrmann classification (%)			
I	0	1 ( 4.2)	.67
II	4 (15.4)	3 (12.5)	
III	17 (65.4)	17 (70.8)	
IV	5 (19.2)	3 (12.5)	

**Table 3.** TNM staging

Factors	Non-ginseng (n=26)	Ginseng (n=24)	P-value
Depth of invasion			
T2	3 (11.5)	2 ( 8.3)	.31
T3	17 (65.4)	20 (83.3)	
T4	6 (23.1)	2 ( 8.3)	
Lymph node metastasis			
N0	2 ( 8)	5 (22.7)	.56
N1	9 (36)	6 (27.3)	
N2	8 (32)	6 (27.3)	
N3	6 (24)	5 (22.7)	
Metastasis			
M0	20 (76.9)	22 (91.7)	.16
M1	6 (23.1)	2 (8.3)	
Pancreas	2	1	
Peritoneum	4	1	
Stage			
II	4 (15.4)	6 (25)	.86
III	13 (50)	11 (45.8)	
IIIa	7	6	
IIIb	6	5	
IV	9 (34.6)	7 (29.2)	

간에는 통계학적 유의성은 없었다(Table 1).

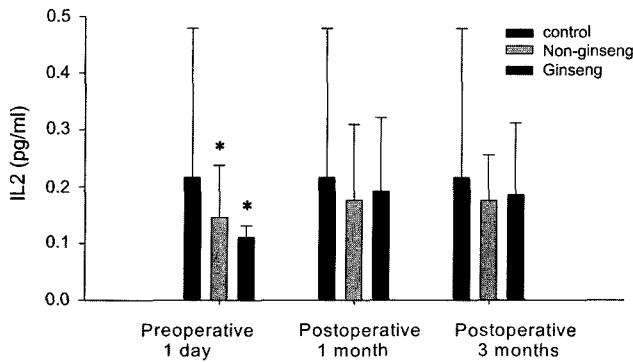
조직병리학적 특징은 두군 간에 모두 통계학적 유의성이 없었다(Table 2). 종양의 위치는 두군 모두 하부 위암이 많았으며, 종양의 크기, 근위부 및 원위부 절단면 길이 등도 두군 간에 차이가 없었다. 두군 모두에서 분화도가 나쁜 암종이 많았다. Borrmann III 형이 두군 모두에서 가장 흔하였다. TNM병기 분류는 위암 대조군(22예, 85%)와 홍삼엑기스 투여군(18예, 75%) 모두 3기이상의 환자가 대부분이었다(Table 3). 추적관찰 기간 동안 재발은 4기 환자를 제외한 위암 대조군 21예 중 6예(28.6%), 홍삼엑기스 투여군 22예 중 7예(31.8%)으로 통계학적 차이를 보이지 않았으며( $p=0.82$ ), 중앙

무병기간(median disease-free survival time)은 위암 대조군 23.4개월 홍삼엑기스 투여군 21.3개월로 위암대조군에서 길었으나 통계학적 유의성은 없었다( $p=0.19$ ).

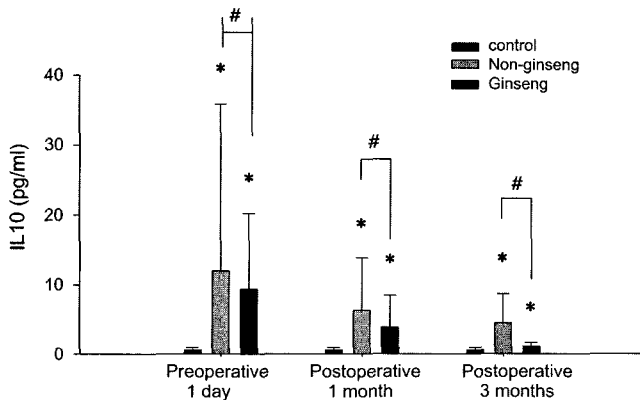
## 2. 혈장 IL-2와 IL-10

수술 전 혈장 IL-2은 위암 대조군(0.146 pg/ml)과 홍삼엑기스 투여군(0.111 pg/ml) 모두 건강 대조군(0.216 pg/ml)에 비교하여 유의성 있게 낮았다. 수술 후 1개월, 3개월은 두군 모두 건강 대조군에 미치지 못하는 못하였으나 위암 대조군(0.176 pg/ml, 0.175 pg/ml) 보다 홍삼엑기스 투여군(0.192 pg/ml, 0.186 pg/ml)에서 수술 전에 비하여 높은 회복세를 보여 건강 대조군의 측정값에 가깝게 접근 하였으나 두 군간에 통계학적 차이를 보이지는 않았다. 보조 항암화학요법 기간 중에도 두군 모두에서 건강 대조군 보다 낮게 나타났으나 위암 홍삼엑기스 투여군에서 수술 후 보조 항암화학요법 기간에 위암 대조군에 비하여 높게 상승 되었으며 건강대조군의 측정값에 가깝게 접근하였다(Fig. 1).

수술 전 혈장 IL-10은 건강 대조군(0.608 pg/ml)에 비하여 위암 대조군(12.015 pg/ml)과 홍삼엑기스 투여군(9.409pg/ml)에서 모두 유의성 있게 높았다( $p<0.001$ ). 수술 후 1개월, 3개월에는 위암 대조 (6.365 pg/ml, 4.558 pg/ml), 홍삼엑기스 투여군(4.001 pg/ml, 1.105 pg/ml) 두군 모두 수술 전에 비하여 감소하였다(Fig. 2;  $p<0.001$ ). 수술 후 1개월에 홍삼엑기스 투여군에서 위암 대조군에 보다 그 감소비가 높게 나타났으며( $p<0.003$ ), 위암 대조군에 비하여 홍삼엑기스 투여군에서는 수술 후 3개월까지 지속적으로 큰 폭으로 감소하여 건강 대조군의 측정값에 근접하였으나 수술후 3개월에서 홍삼엑기



**Fig. 1.** Mean values of Interleukin 2 (IL-2; pg/ml) from peripheral venous blood during chemotherapy. A black box represents the healthy control group; a light gray box represents the non-ginseng group; a dark gray box represents the ginseng extract group; \*, the p-values of control vs. non-ginseng and control vs. ginseng at preoperative 1 day were <0.05, respectively.



**Fig. 2.** Mean values of Interleukin 10 (IL-10; pg/ml) from peripheral venous blood during chemotherapy. A black box represents the healthy control group; a light gray box represents the non-ginseng group; a dark gray box represents the ginseng extract group; \*, the p-values of control vs. non-ginseng, control vs. ginseng at preoperative 1 day, postoperative 1 month and 3 months were <0.05, respectively; #, the p-value of non-ginseng vs. ginseng was <0.05.

스틀 투여 받지 않은 위암 대조군은 건강 대조군에 비하여 약 7배정도 높게 나타났다(Fig. 2, p=0.003).

### 고 찰

IL-10은 B-림프구의 면역글로불린(immunoglobulin) 생성을 감소시키고 T-림프구 염증 cytokine 생성을 억제하고 MHC Class 2 molecules의 APC 조절 기능을 저하시키고, T세포 항원 유도 증식을 감소시키는 기능을 가진 cytokine으로 면역반응을 억제하는 대표적인 인자로 알려져 있다.<sup>15, 16)</sup> cytokine의 분비에 있어서 서로 상호간 견제적 효과 때문에

효과적인 면역반응의 발달은 보조 T 세포(Th) 반응과 관련이 있다는 여러 증거를 보여주고 있다.<sup>17)</sup> 완전히 분화된 보조 T-세포는 서로 다른 두 가지의 아형으로 분리 된다. 즉 Th1 cytokine인 IL-2, interferon- $\gamma$  및 TNF- $\beta$  등은 세포기인성 염증 반응, 지연성 과민반응과 감염에서 조직손상 그리고 자가면역 질환을 일으키고,<sup>18)</sup> 반면 Th2 cytokine인 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, 그리고 IL-10은 B-세포에 의한 항체형성에 대한 보조기능과 관계 있다.<sup>19)</sup> 이들은 서로 상호작용으로 상호간의 분화와 효과기능에 대한 상호 견제 및 억제 역할을 한다. Th1 cytokine인 IL-2 및 interferon- $\gamma$ 은 시험관내 실험에서 세포독성 T-세포의 항암 작용을 활성화 시킨다고 알려져 있지만, Th2 cytokine인 IL-10은 반대로 항암 작용을 억제한다고 하였다.<sup>20-22)</sup> IL-10은 Th1 경로의 면역반응의 활성화를 억제하고 암항원이 항원표시세포에 의한 숙주면역체계에 노출을 막고, 또한 암세포 표면에 동시 자극분자인 CD80 혹은 CD86의 표현을 저하시켜 숙주면역반응으로부터 암세포를 보호하는 작용을 한다고 알려져 있다.<sup>15, 23)</sup>

IL-10의 혈장 내 증가는 고형암과 혈액조혈세포암에서의 서로 다른 조직구(histiocyte)에서 보여지고 이들의 측정치는 암의 진행 정도와 일치하였다고 하였다.<sup>24, 25)</sup> 더욱이 IL-10의 혈장 내 측정치는 암세포에서의 측정치와 일치하는 것으로 보아 면역세포에서 뿐만 아니라 암세포 자체에서도 직접적으로 분비를 하는 것으로 보여지며, 암을 수술적 절제를 한 경우에는 혈장치가 감소한다.<sup>26)</sup> IL-10과 위장관암에 대한 관련성에 대한 연구 중 특히 Ferdinando<sup>27)</sup> 등은 IL-10의 혈장치와 위암에서 암의 진행과 일치한다고 하였고 수술전 증가된 IL-10 혈장치는 수술 후 불량한 예후를 보이는 수술 후 예후를 예측할 수 있는 독립적 인자라고 하였다. 본 연구에서도 건강 대조군에 비하여 수술 전 위암 환자들에게서 혈장 IL-10이 17배 높게 나타났으며 통계학적으로도 유의성이 있었다. 보조 항암화학요법 기간 중에도 위암 환자들에서 건강 대조군 보다 평균 측정값이 높게 나타나 위암 환자군에서 혈장 IL-10이 높은 것을 알 수 있었다. 보조 항암화학요법 기간 중에 혈장 IL-10수준은 홍삼엑기스 투여군에서 위암 대조군에 비하여 수술 전에 비하여 훨씬 낮았다. 특히 수술 후 3개월에서도 위암 대조군은 건강 대조군에 비하여 7배 증가되어 있었으나 홍삼엑기스 투여군은 건강 대조군의 평균 측정값에 근접하는 결과로 보아 진행성 위암 환자에서 보조 항암화학요법 기간 중 홍삼엑기스의 투여는 위암환자에서의 IL-10을 통한 숙주 면역의 억제를 빠른 시간 내에 회복시키는 것으로 보아 홍삼엑기스는 위암환자에서 수술 후 면역력의 회복을 촉진시킨다고 할 수 있다.

IL-2 저하에 따른 T-세포의 기능 손상은 억제 T-세포의 증

가로 위암환자에서 림프구 전이를 증가 시킨다고 하였다.<sup>28)</sup> 위암세포에는 IL-2 유도성 T세포의 세포독성을 억제하는 여러 인자들이 있다고 하였다.<sup>29)</sup> 또한 실험적 연구에서 Panax ginseng의 추출물이 비장 세포의 활성화를 시켜 자연살해세포를 생성을 촉진하고 또한 내분비성 IL-2의 분비를 증가시켜 암세포에 대한 면역을 증가시킨다고 하였다.<sup>30)</sup> 본 연구에서는 위암 환자군에서는 수술 전 평균값이 건강 대조군에 비하여 낮게 나타났으며 위암 대조군 과 홍삼엑기스 투여군 모두에서 보조 항암화학요법 기간 중에도 건강 대조군 보다 낮게 나타났다. 그러나 위암 대조군에 비하여 홍삼엑기스 투여군에서 보조 항암화학요법 기간 중에 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다. 비록 표본수가 적어 통계학적 유의성은 없었지만 본 연구의 표본수가 통계학적 유의성을 보이기에 작은 것으로 보여져 특히 예후와 관련성이 없어 향후 지속적인 연구를 통하여 표본수의 증가와 장기간의 추적관찰 기간이 필요하다고 판단된다.

## 요 약

본 연구는 근치적 위절제 및 림프절 절제와 혹은 절제불가능 환자에서 항암화학요법 치료를 받는 위암환자에서 홍삼엑기스 투여군에서 비록 각군의 대상 개체의 표본수가 적음에도 불구하고 홍삼엑기스 투여군에서 항암 cytokine으로 알려진 IL-2가 위암 대조군에 비하여 높게 나타나고 숙주의 항암 면역기능을 저해하는 cytokine인 IL-10은 수술 후 1개월에 홍삼엑기스 투여군에서 위암 대조군에 보다 그 감소비가 높게 나타났으며, 수술 후 3개월에는 홍삼엑기스 투여군에서만 건강 대조군 값에 접근하는 결과를 보여 보조 항암 화학요법 기간에서 홍삼엑기스의 투여는 위암 환자에서의 숙주의 항암 면역 억제의 현상을 빠른 시간 내에 회복시킬 수 있는 효과가 있는 것으로 보여진다. 대단위 개체를 포함하는 지속적인 추가 연구의 필요성이 절실하며 이러한 추가 연구가 진행된다면 홍삼엑기스의 위암환자에서의 항암 면역기능의 역할을 임상적으로 증명 할 수 있으리라고 기대 된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2001년도 (주)한국인삼공사에서 지원한 연구비로 수행한 연구 결과로 이에 감사 드립니다.

## 인용문헌

1. Yun, T. K. and Choi, S. Y.: Preventive effect of ginseng intake against various human cancers: a case-control study on 1987 pairs. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **4**, 401-408 (1995).
2. Yun, T. K. and Choi, S. Y.: Non-organ specific cancer prevention of ginseng: a prospective study in Korea. *Int. J. Epidemiol.* **27**, 359-364 (1998).
3. Singh, V. K., Agarwal, S. S. and Gupta, B. W.: Immunomodulatory activity of Panax Ginseng extract. In Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Ginseng Symposium. Korean Ginseng Research Institute. p. 225-232 (1984).
4. Singh, V. K., Agarwal, S. S. and Gupta, B. M.: Immunomodulatory activity of Panax ginseng extract. *Planta Med.* **50**(6), 462-465 (1984).
5. Yun, T. K.: Experimental and epidemiological evidence of the cancer-preventive effects of Panax ginseng C. A. Meyer. *Nutr. Rev.* **54**, 71-81 (1996).
6. Lee, Y. S., Chung, I. S. and Lee, I. R.: Activation of multiple effectors pathways of immune system by the antineoplastic immuno-stimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from Panax ginseng. *Anticancer Res.* **17**, 323-331 (1997).
7. Park, J. H., Byun, J. Y., Kim, B. K. and Kim, I. C.: Recurrent gastric cancer after curative surgery. *J. Korean Cancer Assoc.* **30**, 488-496 (1998).
8. Sulitzeanu, D.: Immunosuppressive factors in human cancer. *Adv. Cancer Res.* **60**, 247-267 (1993).
9. Moy, M. P., Holmes, E. C. and Golub, S. M.: Depression of NK cytotoxic activity in lymphocytes infiltrating human pulmonary tumors. *Cancer Res.* **45**, 57-60 (1985).
10. Pawelec, G., Zeuthen, J. and Kiessling, R.: Escape from host-antitumor immunity. *Crit. Rev. Oncog.* **8**(2-3), 1111-1141 (1997).
11. Chouaib, S., Asselin-Paturel, C., Mami-Chouaib, F., Caignard, A. and Blay, J. Y.: The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction. *Immunol. Today* **18**, 493-497 (1997).
12. Prehn, R. T.: Tumor immunogenicity: how far can it be pushed? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 4332-4333 (1993).
13. Schondorf, T., Engel, H., Kurbacher, C.M., Brenne, V., Kolhagen, M. and Gohringh J.: Immunologic features of tumor-infiltrating lymphocytes and peripheral blood lymphocytes in ovarian cancer patients. *J. Soc. Gynecol. Investig.* **5**, 102-107 (1998).
14. Yoong, K. F. and Adams, D. H.: Interleukin 2 restores CD3-zeta chain expression but fails to generate tumour-specific lytic activity in tumour-infiltrating lymphocytes derived from human colorectal hepatic metastases. *Br. J. Cancer* **77**, 1072-1081 (1998).
15. Moore, K. W., OGarra, A., de Waal Malefyt, R., Vieira, P. and Mosmann, T. R.: Interleukin-10. *Annu. Rev. Immunol.* **11**, 165-190 (1993).

16. de Waal Malefyt, R., Haanen, J., Spits, H., Roncarolo, M. G., Velde, A. T. and Figdor, C. : Interleukin-10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T-cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J. Exp. Med.* **174**, 915-924 (1991).
17. Oppenheim, J. and Fujiwara, H. : The role of cytokines in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* **7**, 279-288 (1996).
18. Romagnani, S. : Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu. Rev. Immunol.* **12**, 227-257 (1994).
19. Mosmann, T. R. and Sad, S. : The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today* **17**, 138-146 (1996).
20. Street, D., Kaufmann, A. M., Vaughan, A., Fisher, S. G., Munter, M. and Schreckenberger, C. : Interferon-gamma enhances susceptibility of cervical cancer cells to lysis by tumor-specific cytotoxic T cells. *Gynecol. Oncol.* **65**, 265-272 (1997).
21. Lowes, M. A., Bishop, G. A., Crotty, K., Barnetson, R. S. and Halliday, G. M. : T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primary melanomas. *J. Invest. Dermatol.* **108**, 914-919 (1997).
22. Huang, M., Wang, J., Lee, P., Sharma, S., Mao, J. T. and Meissner, H. : Human non-small cell lung cancer express a type 2 cytokine pattern. *Cancer Res.* **55**, 3847-3853 (1995).
23. Qin, Z., Noffz, G., Mohaupt, M. and Blankenstein, T. : Interleukin-10 prevents dendritic cell accumulation and vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified tumor cells. *J. Immunol.* **159**, 770-776 (1997).
24. Avradopoulos, K., Mehta, S., Blackinton, D. and Wanebo, H. J. : Inter-leukin-10 as a possible mediator of immunosuppressive effect in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Surg. Oncol.* **4**, 184-190 (1997).
25. Fortis, C., Foppoli, M., Gianotti, L., Galli, L., Citterio, G. and Conson-nio, G. : Increased interleukin-10 serum levels in patients with solid tumours. *Cancer Lett.* **24(104)**, 15 (1996).
26. Gianotti, L., Fortis, C., Braga, M., Gentilini, O., Vignali, A., Di Carlo, V. : Radical oncologic surgery affects the circulatory levels of interleukin 10. *J. Surg. Oncol.* **66**, 244-247 (1997).
27. De Vita, F., Orditura, M., Galizia, G., Romano, C., Infusino, S., Auriemma, A., Lieto, E. and Catalano, G. : Serum Interleukin-10 levels in patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer* **86**, 1936-1943 (1999).
28. Tsubono, M., Nio, Y., Shiraishi, T., Morimoto, H., Tseng, C.C., Kawabata, K., Masai, Y., Fukumoto, M. and Tobe, T. : Increased number of suppressor T-cells and impaired IL-2 mediated T-cell function in peripheral blood of gastric cancer patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* **33(3)**, 107-115 (1990).
29. Sugiyama, Y., Sakata, K., Saji, S., Takao, H. and Hamuro, J. : Effects of serum immunosuppressive factors on antitumor cytotoxicity of interleukin 2-induced lymphocytes. *J. Surg. Oncol.* **35(4)**, 223-229 (1987).
30. Yun, Y. S., Lee, Y. S., Jo, S. K. and Jung, I. S. : Inhibition of autochthonous tumor by ethanol insoluble fraction from Panax ginseng as an immunomodulator. *Planta Med.* **59**, 521-524 (1993).