



광역학치료

Photodynamic Therapy

전 상 훈 | 서울의대 흉부외과 | Sanghoon Jheon, MD

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine

E-mail: jheon@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(12): 1119 - 1129

Abstract

Clinical photodynamic therapy was introduced in the 1970s and has been shown to be an effective treatment modality in a variety of fields in oncology. Photodynamic therapy (PDT) is a local therapy such as radiation and surgery, which involves the photosensitization of neoplastic cells and tissues with porphyrins or related structures that catalyze, upon irradiation by laser, formation of reactive oxygen species. A photosensitizing agent is administered to the patient and after a period of 24–72 h when the concentration of the photosensitizer is maximized in tumor tissue compared with normal tissue, and then the neoplastic mass is exposed to the laser light, which initiates the necrotic process. Despite the ability of PDT to destroy the tumor selectively, it has not been applied widely due to the lack of understanding of its therapeutic mechanism and clinical experiences as well as some limitations of currently available photosensitizers. Nowadays, the number of scientific articles on PDT, regarding clinical applications as well as basic science, made its application increasing. In one of the most suitable indications, lung cancer, PDT is a minimally invasive therapeutic option for the treatment of early cancer in airway and palliation for the endobronchial obstruction from central lung cancer. In esophageal cancer, PDT can also be applied to treat in early stage without muscle invasion or remnant cancer after endoscopic mucosal resection. Besides, PDT can be applied as a part of combined modality such as a neoadjuvant or adjuvant PDT. With the advances of new sensitizers and energy delivery system, clinical application of PDT will expand in near future. This review article will focus on the basic mechanism and the clinical investigations of PDT for the clinicians.

Keywords : Photodynamic therapy; Photodynamic diagnosis; Laser; Photosensitizer; Cancer

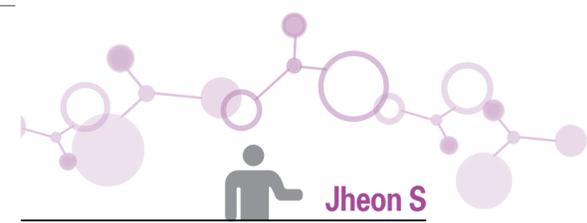
핵심용어 : 광역학치료; 광역학진단; 레이저치료; 광감작제; 암

서론

암은 우리나라를 포함한 대다수 선진국가의 사망원인 1위로, 인류가 극복해야 할 가장 중요한 질환의 하나

이다. 수술, 항암화학요법 및 방사선치료 등 암 치료의 3가지 주요 치료수단 이외에 면역치료, 유전자치료 등과 함께 광역학치료(光力學治療, Photodynamic Therapy, PDT)도 각종 암의 치료의 또 다른 방법으로 발전하고 있다. 광역





학치료란 광감작제(光感作劑, photosensitizer)가 빛(light)과 산소(oxygen)에 의해 화학적 반응을 일으킴으로써 단일한 산소(singlet oxygen)와 이에 의해 유발되는 자유라디칼(free radical)이 환자에게 아무런 고통 없이 암세포만 선택적으로 파괴하는 차세대 치료법이나, 문헌이나 임상 경험이 부족하여 아직 의료인들에게도 정확히 알려지지 않은 치료법이다.

이에 광역학치료의 기전과 광감작제 등 기초적인 부분과 폐암을 중심으로 암 치료에 대한 임상적인 부분을 기술하여 광역학치료의 이해를 돕고자 한다.

광역학치료의 역사

수 천년 전부터 인류는 빛을 이용하여 피부 질환 등의 치료를 시도하였으며, 18세기 후반부터 보다 과학적으로 발전하여 Cauvin, Finsen 등에 의하여 구루병, 피부결핵 등의 치료에 사용되었으며, 특히 Finsen은 피부 결핵의 치료를 위한 carbon arc 광선요법을 개발하여 1903년 노벨상을 수상하였다(1).

빛과 화학물질의 상호작용에 의해 세포가 죽는다는 사실은 독일의 한 연구실에서 우연히 발견하였다. 약 100년 전 뮌헨의 Herman von Tappeiner 교수 연구실에서는 말라리아 치료제로 퀴닌 이외에 또 다른 화학물질인 아크리딘의 독성에 관한 연구를 수행하고 있었다. 당시 실험을 수행하던 의과대학생 Oscar Rabb는 희석된 아크리딘 색소(acridine red)에 60분에서 100분간 노출시키면 짚신벌레(paramecium)가 모두 죽는 것을 관찰하였으나, 다음 실험에서는 800분에서 1,000분간이나 길게 노출시켜도 짚신벌레가 죽지 않는 이상한 현상을 발견하였다. 두 실험의 차이는 단지 처음 실험 때 심한 천둥 번개가 쳤다는 사실이었으며, Oscar Rabb는 이 결과의 차이가 과연 빛 때문인가를 확인하기 위하여 다시 실험을 시행하였다. 즉 빛 없이 색소만 주거나, 색소 없이 빛에만 노출시킨 경우에는 모두 짚신벌레가 살아있었으나, 색소와 빛을 함께 노출시킨 경우에는 짚신벌레가 죽는 광역학 반응(photodynamic reaction)을 발견하였다. 이들은 빛 자체가 아닌, 빛에 의한 형광작용으

로 색소에서 어떤 세포독성을 가진 물질이 생성된다는 것을 알았으며, 광합성작용처럼 빛으로부터 화학물질에 에너지가 전달되어 세포독성 효과가 생긴다고 가정하여, von Tappeiner 교수는 이 현상이 장래에 질병 치료에 응용될 수 있으리라고 예측하였다(2).

최초로 광과민물질을 인체에 사용한 사람은 프랑스 신경과 의사 Prime으로, 그는 1900년 간질 환자의 치료를 위하여 에오신이라는 염색약을 경구로 투여시켰는데, 이 환자가 햇빛에 노출된 부위에 피부염이 발생하는 것을 발견하였다. 이 발견으로 형광물질과 빛이 상호작용을 한다는 사실을 알게 되었고, 1903년 von Tappeiner와 피부과 의사 Jesionek는 피부 종양에 에오신을 바르고 빛을 쬐어 종양에 반응이 있음을 확인하여 의학적 치료에 최초로 사용하였다. 1904년 von Tappeiner와 Jadbauer는 광과민반응에 산소의 필요성을 입증하였고, 1907년 이러한 현상을 산소 의존성 광감작(oxygen-dependent photosensitization) 현상으로 설명하면서 광역학치료(photodynamic therapy)라는 용어를 만들게 되었다(3).

근대적인 개념의 임상 광역학치료는 1970년대 후반부터 Thomas Dougherty 등(4)과 일본 동경의과대학 등(5)을 중심으로 시작되었고, 1990년대에 와서 전임상적 및 임상적 문제점들이 체계적인 연구를 통하여 대부분 명확히 밝혀지면서 그 적용의 폭이 급속히 확대되고 있다.

국내에는 1995년경에 처음 도입되었으며, 미국에서는 Rosewell Park Cancer Institute, Mayo Clinic, Ohio State University 등에서, 일본에서는 동경의과대학교와 하마마쓰의과대학이, 러시아는 Hergen Oncology Center, Moscow Academy of Medical College를 중심으로 활발히 시행되고 있다. 국내에도 몇 개 병원에서 레이저센터나 광역학치료센터 등을 설치하여 운영하고 있다.

광역학치료의 기전

동물의 피에서 추출한 porphyrin계 화합물로 만든 유도체인 광감작제를 정맥 주사하면 혈액 속에서 low density lipoprotein (LDL)과 빠르게 결합하며 전신으로 순환하게



된다. 종양조직은 정상조직보다 세포막에 LDL 수용체가 많이 분포하기 때문에 광감각제가 정상세포보다 오래 동안 세포 내에 머물기 때문에 일정시간 지나면 종양조직에서 광감각제가 더 많이 분포하게 된다. 또한 종양 주변의 미세혈관에는 대식세포(macrophage)의 활동이 상대적으로 높으므로 광감각제가 몸속의 정상 조직보다 많이 축적되게 된다. 이러한 기전으로 광감각제의 종양 선택적도는 정상 조직의 2~5배 정도 된다. 이러한 과정으로 광감각제가 종양 조직에 선택적으로 흡수되게 한 후, 광감각제에 민감한 흡수 파장을 가진 레이저광을 조사(照射)하면 광감각제가 빛을 받아 여기(勵起)되면서 광에너지를 종양 조직 내의 산소에 전달하게 되고, 기저(基底) 상태에 있던 산소는 화학 반응성이 뛰어난 여기(勵起) 상태의 활성산소나 라디칼 상태의 산소를 발생하여 주변 세포성분과 혈관 조직을 화학적으로 파괴하기 시작하여 세포자멸괴사(apoptosis)와 세포괴사(necrosis)로 진행하게 된다(cytotoxic effect). 또한 이 과정에서 발생하는 thromboxane A₂에 의하여 종양의 신생혈관 형성을 차단하여 허혈성 괴사(ischemic necrosis)를 일으켜 종양세포를 파괴하게 된다(antiangiogenic effect)(6~9).

이렇게 광역학치료의 작용기전은 크게 광감각제의 종양 선택적 축적에 관한 분자적 기전과 광감각제와 빛의 상호작용에 의한 종양파괴 기전으로 나눌 수 있다.

1. 광감각제의 종양선택적 축적

(Mechanism of tumor sensitivity)

종양조직은 low-density lipoprotein의 증가, macrophage, 산성 pH 등이 특징이며, tumor stroma는 large interstitial space, leaky vasculature, porphyrin에 결합하기 쉬운 new collagen formation, lipophilic dye에 친화력이 있는 lipid의 증가 등이 특징적으로, 정상 조직과 구별되는 물리, 화학적 성질을 가지고 있으며 이러한 성질이 광감각제의 종양선택성에 관계하게 된다. 예를 들어 폐암이나 뇌종양 등의 경우 LDL receptor는 정상조직보다 100배 이상 과발현되어 있으므로 정맥 주사된 hematoporphyrin계의 hydrophobic한 광감각제는 혈중의 LDL과 결합한 후 종

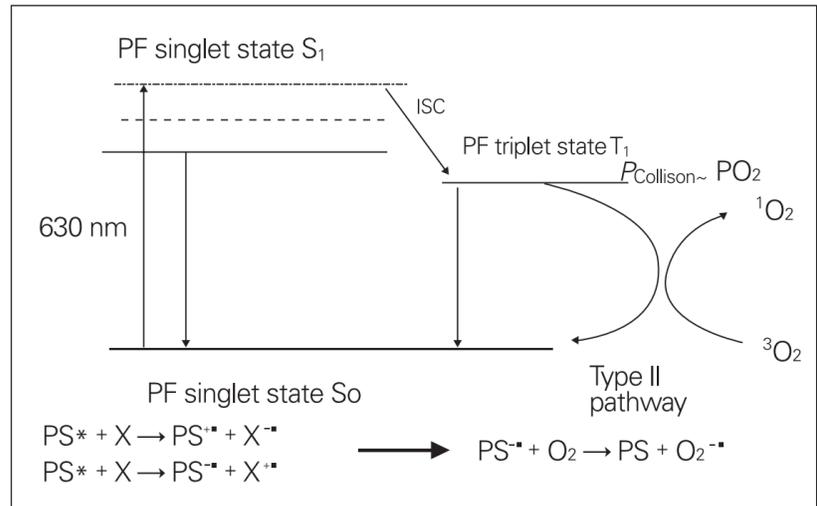


Figure 1. Mechanism of the chemical tumor destruction.

양조직에 이르면 과발현 된 암세포 표면의 LDL-receptor에 결합하면서 endocytosis에 의해 세포 내로 들어가게 된다(10).

광감각제의 성질에 따라 세포 내에서 membrane domain, mitochondria, Golgi apparatus, endoplasmic reticulum, lysozyme 등에 분포하는데, 이 때 암 세포에서는 정상 조직보다 오래 동안 머무는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않으나 산-염기 평형기전이나 종양특이성 대식세포와 관련이 있다고 생각한다.

2. 광역학치료의 종양파괴기전

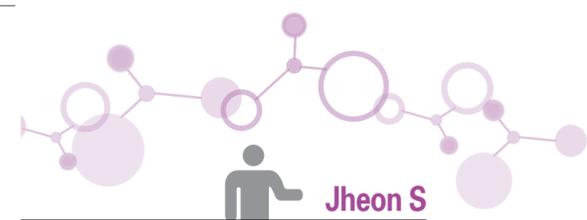
(Mechanism of tumor destruction)

(1) 활성산소류의 직접적 효과

광감각제가가 특정 파장의 빛을 흡수하면 조직 내에서 singlet oxygen, oxygen radical과 같은 활성산소류가 발생하게 되고, 이들의 강한 화학적 반응이 주변 세포 분자들에 작용하여 mitochondria나 membrane system 등의 고유작용을 물리화학적으로 손상시켜 종양조직의 괴사를 유도한다(Figure 1).

(2) 혈관폐색에 의한 효과

광역학치료는 목표 부위의 혈관내피세포 손상, 혈전 형성, 백혈구 침착, 혈관 수축, 혈관 침투성 증가, 혈관 확장 및 혈구와 혈소판의 결집 등의 병리학적 장애를 일으켜서 혈류의 감소와 혈행 정지를 유발하여 궁극적으로 산소결핍에 의한 종양괴사를 유도하게 된다(11).



(3) 면역학적인 효과

광역학치료에 따른 염증반응으로 phospholipase A2의 활성화와 중앙혈관의 상피세포 손상으로 노출된 기저막에 호중구와 혈소판들이 침착하게 되어 혈관작용의 손상과 다양한 염증 매개물질(vasoactive substance, clotting cascade, acute phase proteins, proteinase, peroxidase, cytokines, leukocyte chemo attractants, growth factor) 들을 발생시켜 hyperemia, plasma exudation과 stasis가 유발되고 적혈구의 혈관 유출, 백혈구의 침윤을 야기하여 결국 혈관벽의 파괴를 일으키게 된다.

다른 한편 단핵세포와 대식세포가 손상된 종양세포에 TNF- α 를 분비하여 직접적인 탐식작용과 출혈성 괴사를 초래하여 종양의 퇴행을 유발하게 된다(8, 9).

(4) 세포자멸사 효과

광역학치료 후 cytochrome C, mitochondrial factor, mitochondrial permeability 의 증가 등이 미토콘드리아의 손상을 초래하여 세포자멸사를 유도하여 종양세포를 죽게 만들며, 이 현상은 세포주기나 p53같은 유전적 상태(wild type 혹은 mutant) 에 관계없이 일어난다(10, 12).

광감작제

광역학치료를 위해서는 특정 파장의 빛에 활성화되는 광감작제가 필수적이며, 현재 사용되고 있는 광감작제는 hematoporphyrin 유도체(HpD)를 근간으로 하는 Photofrin[®] 과 Photogem[®] 이 인가되어 임상에 사용되고 있다. HpD류의 광감작제는 주로 종양의 혈관손상을 야기하여 혈행을 정지시킴으로써 간접적인 세포괴사를 일으킨다. 그러나 HpD는 체내에서 배설되는 시간이 상당히 길어서 이것이 완전히 대사될 때까지 빛을 보지 못하는 시간이 길어지는 단점을 가지고 있다.

이상적인 광감작제로는 단시간에 종양 축척도가 최대치에 이르며, 정상 조직에서는 빨리 대사되고 배설되며, 보다 장파장의 빛에 반응하는 조건들을 들 수가 있으며 많은 연구가 진행되고 있다. 최근에 개발된 Chlorophyll 유도체(CpD)를 이용한 광감작제는 세포와 결합된 형태 또는 혼자

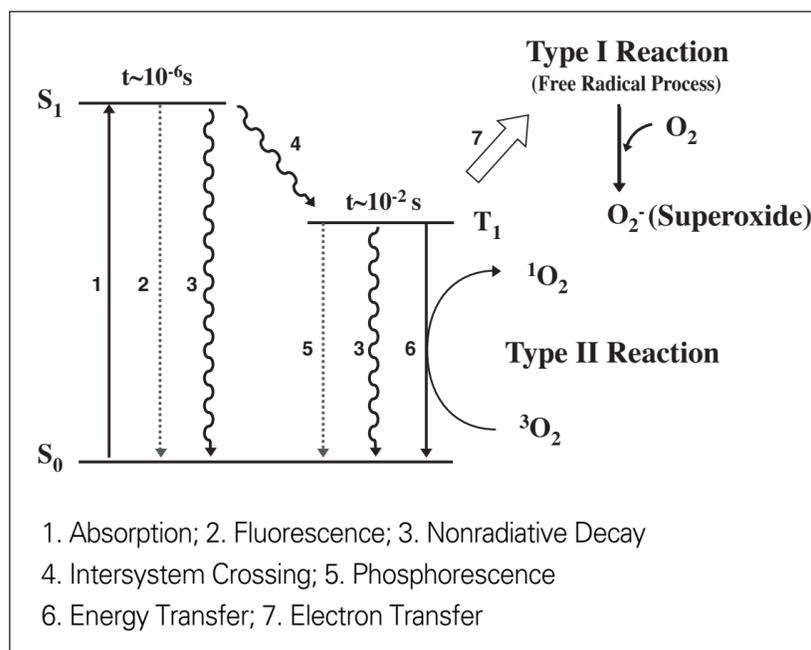


Figure 2. Photochemical reactions.

서도 광반응을 일으키고, 세포와 결합된 상태에서는 다양한 파장의 빛에 대하여 형광이나 활성산소를 생성하는 광감작제로서 아주 적합한 재료이다. CpD-a를 기본으로 하는 pheophorbide-a(Ph-a)는 빠른 대사속도를 보이면서 정상조직에 비해 종양에서 오랜 축적을 보였으며 항암효과 역시 확인되었다. Ph-a의 구조를 변형한 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide-a는 Photofrin[®] 보다 빠른 대사속도와 우수한 세포독성을 보였으며, bacteriochlorophyll을 근간으로 하는 bacteriochlorin 또한 광감작제로서 세포괴사를 유도한다.

특정 파장의 빛에 의해 활성화된 광감작제 분자는 체내 산소 분자와 반응하여 ROS가 생성되며, 이러한 기전은 Type I 반응과 Type II 반응으로 나뉘는데 광감작제는 빛 에너지를 흡수하여 ground state (S_0)에서 single state (S_1)으로 활성화되고 triple state (T_1)으로 바뀌게 된다. Triple state에서 두 종류의 반응으로 나뉘는데 Type I 반응은 활성화된 광감작제와 수소원자의 추출작용 또는 전자전달 반응으로 자유라디칼 또는 라디칼 이온이 생성되는 반응으로 하이드록실 라디칼 또는 superoxide anions이 대표적이다. Type II 반응은 활성화된 광감작제와 산소분자 사이의 에너지 전달 반응으로 singlet oxygen이 생성되는 반응이다. 일반적으로 Type II 반응이 광역학치료 기전으로 많은 비중을 차지하고 있다고 알려져 있고, Type I 반응은



저산소 상태 또는 극성의 조건에서 우세하게 일어나는 것으로 알려져 있다(Figure 2).

광감작제로 사용 가능한 조건들로는 빛에 노출되지 않은 상태에서는 독성이 없는 것, 병소에 선택적으로 축적되는 것, 광흡수 스펙트럼이 600~900nm 범위에 있는 것, triple quantum yield가 높은 것, active oxygen quantum yield가 높은 것, 일정한 형광 quantum yield가 있는 것, 물에 녹는 것 등을 들 수 있다(13).

현재 국내에서 사용 가능한 광감작제는 1세대 porphyrin 계인 Photofrin (630nm, Axcan, Canada)과 Photogem (630nm, Lomonosov Institute of Fine Chemicals, Russia)이며, NPe6 (Meiji Pharm., Japan) 등 몇몇 제품들은 아직 국내에서는 사용할 수 없다. ALA (amino levulinic acid)는 종양조직 내에서 protoporphyrin IX로 변환되는 광감작제 전구물질로서 국소 전달에 적합한 차세대 광감작제 중의 하나이며, 광역학적 진단에 더 많이 사용되고 현재 피부암에 승인이 난 상태이며 PpIX는 635 nm 흡수파장을 가진다(14).

광감작제에 다른 화학적 구조를 결합시켜 암과 같은 특정 조직에 잘 결합되도록 하는 다양한 형태의 3세대 광감작제에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.

레이저와 광섬유 및 치료선량 측정

과거 러시아, 독일 및 동구권을 중심으로 증기 금 레이저 (Gold Vapor Laser)가 많이 사용되었으나, 최근에는 630nm파장을 방사하는 다이오드 레이저가 주로 사용되고 있다. 레이저는 방사선과 같이 일종의 전자파 스펙트럼이지만 엑스선처럼 물질을 투과하거나 이온화 시키지 않는다. 특히 광역학치료용 레이저의 빛의 강도는 수술용으로 사용하는 레이저에 비해 훨씬 적어 시술중에 열 효과에 의한 뜨거운 느낌이나 손상이 없다(15).

레이저 빛을 환부에 전달하기 위해서는 광섬유를 사용하게 되고 종양의 위치나 모양, 또는 시술 형태에 따라 다양한 형태의 광섬유(direct type, microlens type, cylindrical type, balloon type, interstitial type, diagnostic light

distributor)를 선택하게 된다. 대개는 내시경의 작업구를 통하여 광섬유를 삽입하여 종양에 조사하게 되나, 경우에 따라 종양에 직접 찢어 조사할 수도 있다.

광감작제에 맞는 적절한 파장의 레이저와 치료 목적에 부합하는 광섬유가 준비되면 치료선량(PDT dosimetry)을 결정하게 된다. 광역학치료 효과에서 광선(laser)의 영향은 파장(wave length)과 에너지 밀도(laser energy density)인 광량(dose)에 의해 좌우된다. 광량은 단위 면적당 에너지량으로 표시하며 조사에너지 밀도(dose; J/cm²)로 나타낼 수 있는 광생물학적 단위이며, 조사 강도(power)는 단위면적당 광선의 세기(W/cm²)로 나타내는 물리적인 단위라고 말할 수 있다. 광량은 다시 얼마만한 면적(cm²)에 어느 정도 세기(W)의 광선으로 얼마 동안(sec) 조사 하나로 나타내게 되며, 조사 강도(W/cm²)에 조사시간(second)을 곱한 것이며, 종양의 조건에 따라 최종 광량(J/cm²)을 계산하여 시술하게 된다(16).

임상 광역학치료

가장 보편적으로 치료 적응이 되는 암은 폐암(17)과 식도암이다. 이 외에 후두암, 담도암, 대장암, 방광암, 자궁경부암 등 여러 종류의 암에 두루 사용될 수 있다. 암 이외에 바렛식도와 같은 암으로 이행하기 쉬운 질환의 치료에도 사용된다(9, 16, 18~20). 광역학치료는 조직학적으로 모든 범위의 암에 효과가 있으나 치료방법이 빛을 직접 종양조직에 전달해야 되고 레이저 광선의 투과 깊이에 한계가 있으므로 표재성 종양이나 고형암의 경우 외경이 2cm 미만인 종양에 적용할 수 있다. 따라서 기관지내시경, 소화기 내시경, 방광경, 질경 등을 통하여 종양을 볼 수가 있고 광섬유가 접근 가능한 암이 일차 치료 대상이 된다. 따라서 림프절 전이가 있는 경우는 대개 근처 목적의 광역학치료 대상이 되지 않는다.

광역학치료는 조기 병변의 경우 수술 이전의 1차 치료로 선택될 수 있으며, 국소적으로 진행된 종양의 경우 신보조요법 개념으로 수술 전 광역학치료를 통하여 수술의 범위를 줄이기도 하며, 수술 후 보조요법이나 재발 암에 대한 치료

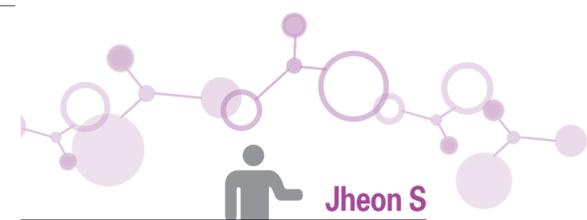


Figure 3. Bronchoscopic finding of the distal tracheal cancer just above the carina one year after left upper sleeve lobectomy (left). Bronchoscopic finding shows disappearance of the tumor with normal mucosa 6 months after PDT (right).

로도 폭 넓게 사용될 수 있다. 다른 치료와 달리 반복 시술에 제한이 없으며 다른 치료와 병합하여 치료할 수도 있다.

광역학치료의 또 하나의 큰 장점은 기능 보존 효과로, 후두암이나 자궁경부암 등의 경우 발성 기능이나 생식 기능을 보존할 수도 있다. 근치 목적이나 보조치료 이외에 증상 완화 목적으로도 광역학치료를 시행할 수 있다.

광역학치료의 실제에 대해서는 가장 보편적인 적응증인 폐암과 식도암에 대하여 기술한다(21).

1. 폐암에 대한 광역학치료

(1) 근치 목적의 광역학치료

1) 고위험군에 대한 광역학치료

현 시점에서 폐암의 치료로 가장 좋은 방법은 수술을 통한 외과적 절제라는데 이견이 없으며, 근치 목적의 광역학치료는 폐 기능이나 기타 신체 조건이 수술을 받기 힘든 상태인 환자들을 대상으로 한다. 또한 근치 목적의 치료인 만큼 초기 폐암인 제 1, 2기 폐암이 우선 치료 대상이 되며, 림프절 전이나 원격 전이가 있는 경우는 특수한 경우를 제외하고는 치료 대상이 되지 않는다.

종양의 위치도 치료 대상 선정에 매우 중요하여, 기관지경으로 접근이 가능한 중심부 폐암이 우선 치료 대상이 된다. 이 경우 종양의 근위부와 원위부를 모두 내시경으로 확

인할 수 있는 경우가 치료 효과가 좋으며, 종양의 크기도 중요한 인자가 되어 1cm 이하인 경우가 이상적이며, 2cm이 넘는 경우는 치료 효과가 많이 떨어진다.

반면에 종양이 폐의 말초부에 위치하고 있어 내시경적 접근이 불가능한 경우에는 경피적 접근에 의한 간질성 광역학치료(percutaneous interstitial PDT)의 대상이 될 수 있다. 이 방법은 종양 내부에 광 파이버를 삽입하여야 하므로 종양이 CT 가이드로 천자할 수 있는 위치에 있어야 가능하다. 이 경우 역시 종양의 크기가 2cm 이상인 경우는 효과적인 치료가 되기 어렵다.

임상에서 실제 상기 내용에 부합하는 환자들은 대개 폐 기능이 나빠 수술에 의한 폐 절제를 견디지 못할 경우, 고령자나 심장병 등 동반 질환의 상태가 중중이어서 마취와 수술의 위험이 매우 높은 경우(Figure 3), 과거 폐암 수술을 받았는데 재발한 경우나 또 다른 원발 폐암이 생긴 경우, 진단 당시에 두 군데 이상의 동시 다발 폐암인 경우 등이 광역학치료의 대상이 된다.

2) 조기 폐암과 이행성 조기병변에 대한 광역학 치료

기관지 내시경이 도달 가능한 위치에 생긴 중심형 조기폐암이 가장 좋은 적응이 된다. 이 부위에 생긴 Tis 병변의 경우에는 광역학 치료가 최적의 치료법이라는 입지를 확고히 하였으며, 점막에 국한된 T1 병변에도 초 치료로 선택할 수



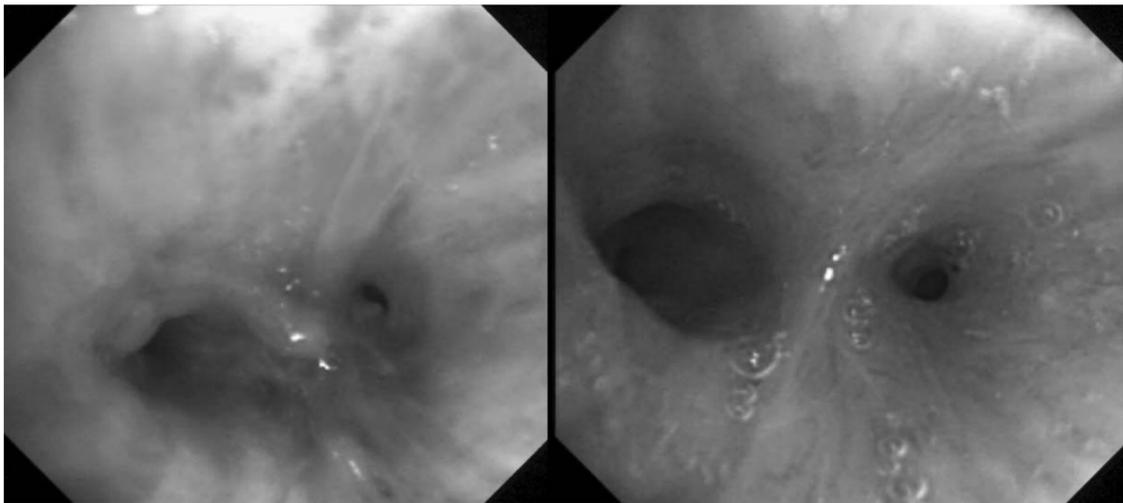


Figure 4. Double primary lung cancer at right upper lobe and lower lobe. Bronchoscopic finding shows a protruding mass at right lower lobe basal segment before photodynamic therapy(Left). Bronchoscopic finding shows disappearance of mass 1 year after photodynamic therapy (Right).

있으며 심한 이행성 병변도 적용 대상이 된다. 특히 주 기관지에 위치한 경우에는 더욱 좋은 적응증이 된다.

검진의 활성화로 조기 폐암의 진단률이 증가할 것이며 치료 후 삶의 질을 고려하면 앞으로 광역학치료의 적용은 더욱 확대될 것으로 예측한다.

이런 중심형 조기 폐암은 광역학적 진단을 활용하면 진단이 더욱 용이해진다(5, 17, 20).

(2) 증상 완화 목적의 광역학 치료

진행된 폐암에 대한 치료로 암 덩어리가 기관지를 막아 호흡 곤란이 발생하거나 심한 객혈을 유발한 경우가 대표적인 적응증이 된다. 일반 레이저를 이용하여 종양을 태워 제거함으로써 기관지를 소통시키는 방법보다 광역학치료를 한 경우가 치료 효과가 오래 간다. 또한 암 세포만 선택적으로 파괴함으로써 기관지 파열 등의 합병증의 빈도가 낮다는 장점도 있다.

그러나 치료 직후 기관지 소통률은 레이저에 비해 뛰어나지 않아 광역학치료 후의 차광, 치료경비 등을 감안하면 모든 말기 환자들에게 적용하는 것은 무리가 있다고 생각한다.

(3) 수술 전후 광역학치료

폐 절제의 규모를 줄이기 위하여 종양의 근위부에 광역학치료를 한 후에 수술을 시행하는 신보조요법 광역학치료(neoadjuvant PDT)가 대표적인 경우이다. 절제면을 원위부로 이동시키므로 전폐절제술이 필요한 경우 폐엽절제술

을 시행할 수 있으며, 폐엽절제가 필요한 경우를 구역절제술로 처리할 수 있게 된다.

반대로 엽절제술 후 절단면 기관지 점막에 암 세포가 남아있는 경우에도 전폐절제술을 시행하지 않고 보조요법 광역학치료(adjunct PDT)를 시행할 수 있다.

대개 임상에서는 이런 경우 방사선 치료를 주로 해왔으나, 과거 방사선 치료를 받아서 더 이상 할 수 없는 경우나 방사선 치료를 받기 힘든 조건인 경우에 적용이 된다.

(4) 병합요법 광역학치료

신보조요법 광역학치료 뿐만이 아니라 광역학치료 후 항암 치료를 추가하는 경우, 광역학치료를 먼저 시행하고 재발한 경우 방사선 치료, 방사선 치료 후 재발한 경우에 대한 광역학치료 등 표준 치료법과 다양하게 병합하여 적용할 수 있다.

또한 다중암에 대해 한 군데는 수술, 나머지는 광역학치료 등 다양한 형태로 조합하여 효과적으로 적용할 수 있다(Figure 4).

2. 식도암에 대한 광역학치료

식도암의 경우도 폐암과 원칙적으로 큰 차이는 없다. 즉, 근육층까지는 침투하지 않았으며 림프절 전이가 없는 경우가 근처 목적의 광역학치료의 적용이 된다(Figure 5). 최근 치료 내시경 기법의 발전으로 조기 식도암의 경우 내시경적 점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)이 활발히 시행되고 있다. 치료의 편의성이나 경비 등을 감안할 때 광역학치료보다 우선 적용할 수 있겠으나, 치료의 기전이 선택적 암 파괴인 광역학치료와는 차이가 있다.

따라서 초기 식도암 환자 중 수술하기에 힘든 고위험군, 점막하부까지만 침범한 식도암, EMR 후 잔존 암이 있거나 재발한 경우 등이 우선 적용이 되겠다.

진행한 식도암에 의한 식도 폐쇄에 대한 고식적 광역학치료는 스텐트, 레이저 등 다른 치료에 비해 우월성이 별로 없

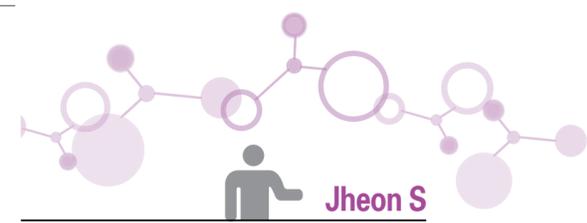


Figure 5. Photodynamic therapy for esophageal cancer.
 A) esophageal cancer, T1N0M0.
 B) one month after PDT, exudative peel on the tumor.
 C) five months after PDT, normal esophageal mucosa.

어 많이 시행되지는 않고 있다.

과거 식도암 등의 수술 후 식도 재건에 사용한 위장이나 대장에 생긴 조기암도 광역학치료의 좋은 적응이 된다.

위암 검진을 위한 내시경 검사가 보편화 되면서 식도암도 보다 조기에 발견되는 경우가 늘고 있다. 식도암의 경우는 다른 암에 비해 수술의 규모가 매우 크므로 상대적으로 조기 혹은 초기 식도암에 대해 일차 치료로서 광역학치료를 적극적으로 적용해 볼 수 있다고 생각한다.

3. 치료 전 검사와 시술 방법

폐암이나 식도암의 병기 결정을 위한 각종 영상 검사는 이미 시행되었을 것이며, 광역학치료를 위해서는 일반적인 말초혈액검사, 혈액 화학검사, 혈액 응고 검사, 심전도 검사, 폐기능 검사 등 기관지 내시경 시술을 위한 검사들이 필요하다. 특히 광민감제의 대사가 간을 통해 이루어지므로 간 기능 평가는 매우 중요하다.

영상 검사를 통하여 암의 진행 정도를 정확히 파악하여 광역학치료 대상으로 선정되면 기관지나 식도 내시경 검사를 통하여 암의 위치를 정확히 파악한다. 특히 원위부(distal margin)의 위치 확인은 매우 중요하며, 종양의 길이, 종양의 위치를 확인하여 치료 계획을 세운다. 위치와 길이에 따라 적절한 광 파이버를 선택하고 광 파이버의 길이, 조사 광량 등을 미리 결정한다.

분말 상태의 광감작제에 약 50ml 정도의 생리적 식염수를 섞은 후 완전히 녹을 때까지 잘 흔들어서 거품이 가라앉을 때까지 약 10분간 어두운 곳에 둔다. 소량으로 피하 과민 반응 검사를 한 후 천천히 정맥 주사하며, 처음 10ml 정도를 넣은 15~20분쯤 지나서 환자 상태를 한번 더 확인한 후 정주를 지속한다. 주사 후 약 48시간 후에 시술을 하게 된다.

시술 시에는 불필요한 조명은 소등하고 형광등 하에서 시행한다. 일반적인 기관지경 검사나 식도경 검사방법 대로 시행해도 되지만, 저자들은 수술실에서 정맥마취 하에서 시행하여 보다 정확하게 편안하게 시술할 수 있다. 시술중 환자의 비강이나 구강을 통해 3~5L 정도의 산소를 공급해 주며, 심전도와 산소포화도를 지속적으로 감시하며 수시로 혈압을 측정한다. 종양의 위치에 따라 환자의 호흡에 영향을 많이 받는다고 생각될 때는 기관 삽관을 하여 시술하기도 한다. 이렇게 하면 수분씩 호흡을 멈추게 하여 시술할 수 있어 보다 정확한 에너지 전달이 가능하다.

대부분의 환자들은 레이저에 대한 공포가 있으므로 시술 전 환자의 손바닥에 레이저를 쬐여주어 본인에게 아무런 느낌이 없다는 확인을 시켜주면 환자가 보다 편안한 마음으로 시술받을 수 있다.

4. 치료 후 관리

치료 직후 조직의 부종이 발생하므로 기관지나 주기관지



종양을 치료한 경우에는 부종에 의한 호흡곤란을 예방하기 위하여 스테로이드를 단기간 사용하는 것이 좋다. 일반적으로 필요하지는 않지만 폐 기능이 나쁘거나 가래의 양이 많은 폐암 환자에게는 국소 염증반응에 대하여 약 1주간 항생제, 거담제, 소염제 등을 경구 투여한다. 광역학치료 후 점막하 출혈을 동반한 종양괴사가 일어나며 삼출성 물질의 분비도 많아지면서 가래의 양이 많아지고 혈담이나 객혈이 발생하기도 한다. 치료받은 종양 부위에서 발생 가능한 가장 치명적인 합병증은 대량 객혈이다. 특히 암이 폐동맥을 침범한 경우 암 조직이 괴사되면서 폐동맥이 함께 파열되어 기관지 내로 출혈 하는 경우로, 순식간에 질식사하여 사망할 수 있다. 구역기관지 등 말초부 기관지 병변을 치료 한 경우에는 이러한 물질이 막혀 허부의 무기폐가 발생하기도 한다.

식도암의 경우 주변의 정상 식도에도 일시적인 염증이 발생하여 흉통을 호소할 수가 있으며, 식도염이나 궤양 치료제를 일시적으로 사용하면 도움이 된다.

치료 후 대개 1, 3일에 내시경 검사를 시행한다. 이 때 시행하는 내시경 검사는 괴사된 종양 찌꺼기를 청소하는 것이 주 목적이다. 1일째 종양의 색깔 변화를 확인할 수 있으며, 일부분에 변색이 충분하지 않으면 추가로 레이저를 조사하기도 한다. 치료 후 2주째 기관지경을 시행하고 생검을 통한 조직 검사를 시행한다. 이전에 생검(biopsy)하는 것은 누공이 생길 가능성이 높으므로 하지 않는 것이 좋으며, 치료 효과 평가는 최소 한 달쯤 지난 후 생검으로 판단하는 것이 좋다. 치료 후 3개월까지는 매 한달마다 내시경 검사와 조직 검사를 시행하여 치료 효과를 평가하고, 이후 1년까지는 3개월에 한번, 2년까지는 4개월에 한번, 이후는 6개월에 한번 내시경을 시행한다.

치료 후 2~3주에 내시경 생검을 하면 암세포가 잔존한다는 결과가 나오는 경우가 많다. 이는 광역학치료의 암 파괴 기전이 암의 완전 괴사까지는 시간이 걸린다는 점을 생각하면 쉽게 이해가 될 것이다. 이 점이 치료 효과 판정에 주의하여야 할 부분이며, 이런 경우 1~2주 간격으로 반복 생검한다. 객담 세포진 검사 역시 치료 부위의 염증 반응에 의한 세포들 때문에 정확한 판독이 어려운 경우가 많다. 필자의 경우 시술 후 4~6주에 치료 효과를 판정한다.

5. 치료 후의 차광

정상 조직에서는 대부분의 약제가 48시간 이내에 배출되지만, 일부 남은 약제가 광민감 반응(광선 알러지)을 일으킬 수 있어 적절한 차광이 필요하다. 필자의 경우 차광을 한 광역학치료 전용 병실을 사용하고 있으나, 특별한 시설이 필요한 것은 아니고 직사 일광을 피하기 위해 창문에 검은 커튼만 설치하면 된다.

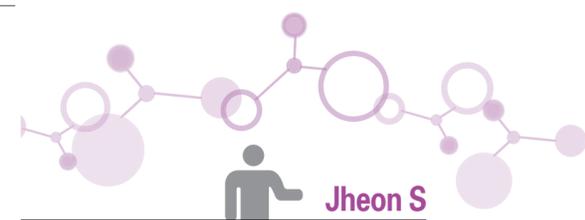
정해진 절대적인 원칙은 없으나 시술 후 약 3주간은 직사 광선을 피하여야 하며, 이 동안은 주간에는 실내에 머무르기를 권한다. 실내 조명은 300W 이하로 할 것을 권하며, 가능하면 간접 조명을 하는 것이 이상적이다. 환자의 퇴원과 외출은 야간에 시키도록 하며, 주간에 이동이 필요한 경우는 챙이 넓은 모자, 선글라스, 마스크, 장갑, 소매 긴 옷을 입도록 교육한다. 선 블록 크림을 바르는 것도 좋은 방법이나 일반 선 크림은 별 효과가 없으며 알루미늄 성분 등이 섞인 크림이 효과적이다. 3~4주가 지나면 손등만 약간 일광에 노출하여 피부 이상 반응이 없음을 확인한 후 빛에 노출한다.

대부분의 환자들은 교육한 내용보다 오히려 지나치게 차광을 하는 경향이 있어 광민감 반응이 별 문제가 되지 않으며, 광민감 반응에 대한 피부 반응은 일광욕 후 피부 반응과 거의 동일하게 나타나 피부가 붓고 붉은 발적이 일어나며 드물게 호흡곤란이 발생하는 경우도 있으며, 치료 방법도 통상 일광 손상과 동일하다.

결 론

고령자 암의 증가, 조기 및 초기 암의 증가, 삶의 질에 대한 의미의 변화, 보다 저침습적인 치료의 선호 등 앞으로의 의료환경의 변화를 생각하면, 광역학치료는 이론적으로는 정상 조직의 손상 없이 암세포만 선택적으로 파괴하는 가장 이상적인 치료 방법이다. 그러나 현재의 광감작제와 레이저 조사법은 많은 제한점이 있어, 보다 신속하고 선택적이며 부작용이 적은 광감작제의 개발과 각 환자의 종양에 가장 적절하고 정확한 레이저 에너지 전달기법의 개발 등이 해결해야 할 과제이다.

새로운 광감작제의 개발은 국내외에서 활발히 연구하고



있어, 수 년 내에 보다 효과적인 약제가 임상에 사용할 수 있을 것으로 생각한다. 흡인용 약제의 개발은 폐암 등의 광역학진단(Photodynamic Diagnosis, PDD)의 개선으로 진단 시장에 많은 변화를 가져오리라 생각하며, 보다 많은 조기 병변의 발견으로 암 치료 효율을 높일 것으로 기대한다. 보다 신속하게 종양에 선택적으로 흡수되는 약제가 개발되면 수술중에 수술과 병행하여 시술(intraoperative PDD & PDT)이 가능해지며, 침투 깊이가 높은 파장대에 활성화되는 약제의 개발은 비교적 큰 종양도 치료 대상이 될 수 있어 적응증을 확대할 수 있으리라 생각한다.

레이저의 개량, 다양한 형태의 광 파이버 개발, 정확한 도시메트링, 종양 모양에 따른 입체적인 에너지 전달법 개발 등도 동시에 이루어야 할 과제이다.

광역학진단과 광역학치료는 화학, 약학, 생물학, 물리학, 공학 등 자연과학 거의 전 분야가 의학에 접목된 융합 기술이며, 이러한 포괄적인 광선의학(Photomedicine)의 발전은 미래 암 진단과 치료에 중요한 역할을 할 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Finsen NR. Phototherapy. London: Edward Arnold, 1901.
2. Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. Aust NZ J Surg 1991; 61: 340-348.
3. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. Photochem Photobiol 2001; 74: 656-669.
4. Dougherty T, Kaufman J, Goldfarb A, Weishaupt K, Boyle D. Photodynamic therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Resear 1978; 38: 143-151.
5. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer Chest 1982; 81: 269-277.
6. Schaffer M, Sroka R, Fuchs C, Schrader-Reichardt U, Schaffer PM, Busch M, Dühmke E. Biomodulative effects induced by 805 nm laser light irradiation of normal and tumor cells. J Photochem Photobiol 1997; 40: 253-257.
7. Maegawa Y, Itoh T, Hosokawa T, Yaegashi K, Nishi M. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. Lasers Surg Med 2000; 27: 427-437.
8. Dennis ED, Fukumura D, Rakesh KJ. Photodynamic therapy for cancer. Nature Review 2003; 3: 380-387.
9. Dougherty TJ. An Update on photodynamic therapy application. J Clinical Laser Med & Surg 2002; 20: 3-7.
10. Peng Q, Moan J, Nesland JM. Correlation of subcellular and intratumoral photosensitizer localization with ultrastructural features after photodynamic therapy. Ultrastuct Pathol 1996; 20: 109-29.
11. Fingar VH, Taber SW, Haydon PS, Harrison LT, Kempf SJ, Wieman TJ. Vascular damage after photodynamic therapy of solid tumors: a view and comparison of effect in pre-clinical and clinical models at the University of Louisville. In Vivo 2000; 14: 93-100
12. Xue L, He J, Olenick NL. Promotion of photodynamic therapy-induced apoptosis by stress kinases. Cell Death Differ 1999; 6: 855-864.
13. Moan J. properties for optimal PDT sensitizers. J Photochem Photobiol B 1990; 5: 521-524.
14. Gold MH. Aminolevulinic acid photodynamic therapy: Medical evidence for its expanded use. Expert Rev Med Devices 2006; 3: 357-371.
15. Kim BM, Lim HS. Biomedical Optics and Laser treatment Optical Science and Technology 2003; 7: 6-13
16. Stringer MR, Kelty CJ, Ackroyd R, Brown SB. Light dosimetry measurements during ALA-PDT of Barrett's esophagus. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2006; 3: 19-26.
17. Maziak DE, Markman BR, MacKay JA, Evans WK. Photodynamic therapy in non-small cell lung cancer: A systematic. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1484-1491.
18. McBride G. Studies expand potential uses of photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1740-1742.
19. Wiedmann MW, Caca K. General principles of photodynamic therapy (PDT) and gastrointestinal applications. Curr Pharm Biotechnol 2004; 5: 397-408.
20. Yoon SH, Han KT, Kim KN, Lee SI. Effect of photodynamic therapy in lung cancer. Tuberc Respir Dis 2004; 57: 358-363.
21. Jheon. Photodynamic Therapy. Seoul: Korea Medical Book Publisher Co., 2007: 89-97.




Peer Reviewer Commentary
이 두 연 (연세의대 흉부외과)

본 논문은 최근 암 치료의 새로운 시도인 광역학치료에 관한 역사, 이론과 기전, 실제 임상경험 등을 보다 상세히 기술하여 광역학치료가 수술, 항암약물치료, 방사선치료에도 소멸되지 않고 재발하거나 수술이 어려운 국소발생암에서 암 조직에 직접 적용되는 치료의 한가지 방법으로써 자리매김할 수 있음을 지적하였다. 또한 기관지, 위장관 등을 폐쇄하여 생명에 위협을 가져오는 경우, 수술이 불가능한 고령자, 전신 허약자 등에서 최단시간 내에 종양 자체를 제거하는 데 매우 유용하다고 생각되어 광역학치료의 게재는 매우 시기적절한 선택이었다고 본다.

김 종 기 (대구 가톨릭의대 의공학과)

본 논문은 최근 국내에서도 활발히 시술되기 시작하는 광역학 치료법에 관한 서론적 소개와 현재의 임상적 역할에 대해 기술하고 있다. 필자가 밝힌 대로 폐암에서 수술이 어려운 경우나 말기 환자의 기도폐색의 고식적 치료를 위해 폐암의 경우 광역학치료의 사용이 주로 고려되고 있는 시점이다. 종양조직의 괴사를 유도하는 기작을 설명하는 도식에서 Figure 1을 표시하였는데, 그림의 내용이 Figure 2 photochemical reaction과 유사한 바, “광역학 치료의 종양괴사 기작”이라는 legend와 함께 새로운 그림으로 대체해야 될 것으로 사료된다.