

간문부담관암에서 광역학치료의 역할

서울대학교 의과대학 분당서울대학병원 내과학교실

이상협

서론

대다수 선진 국가에서 사망률 1위를 차지하는 암에 대하여 수술, 항암화학요법 및 방사선치료 등 3가지 주요 치료수단 이외에 최근 면역치료, 유전자치료 등과 함께 광역학치료(Photodynamic Therapy, PDT)도 각종 암의 치료의 또 다른 방법으로 발전하고 있다. 이에 본고에서는 광역학치료의 기전과 광감작제 등 기초적인 부분과 함께 간문부담관암에서 광역학치료의 적용에 대해 설명하고자 한다.

본론

1. 광역학치료(Photodynamic therapy)란?

광감작제(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.

광역학 치료에 사용되는 광감작제는 빛에 노출되지 않으면 높은 농도에서도 세포 독성을 거의 나타내지 않다가, 특정 파장의 빛에 의해서 여기(excitation) 될 때에만 자유라디칼을 생성해 내면서 세포 독성을 나타낸다. 광감작제를 정맥 주사 후 일정 시간이 지나게 되면, 암 조직에 광감작제가 선택적으로 축적이 되게 되는데, 이때 암조직을 중심으로 특정 파장의 빛을 쬐어주게 되면, 그 부분에 있는 암세포만 죽게 되고 빛을 쬐어주지 않은 다른 정상 조직은 보존되게 된다. 따라서, 선택적인 조직 파괴가 가능하며, 주변 정상 조직이 손상되더라도 치유가 빠르고 콜라겐 등과 같은 결합조직에는 거의 영향이 없어 기계적인 장력은 유지되며,¹ 기저조직의 변형이 적어 수술에 적합하지 않은 작은 크기의 암 치료에 사실 가장 적합하고, 이전의 방사선 혹은 항암치료에 의해 면역력이 약해진 환자에서 반복적인 치료가 가능하다. 하지만, 광역학치료의 경우에는 빛을 조직에 쬐어줄 때에, 생체 내에 존재하는 헤모글로빈을 포함한 물질들이 빛을 흡수하기 때문에, 빛이 조직 깊은 곳까지 도달하는 효율이 낮고, 현재 개발된 2세대 광감작제를 사용하더라도 종양 표면으로부터 1 cm 보다 더 깊은 부위에 위치한 광감작제를 여기시키는 효율이 매우 낮아서 이곳에 위치한 암세포에는 손상을 줄 수가 없다. 이러한 이유로, 항암제 치료와는 달리 광역학치료는 치료 대상이 될 수 있는 종양의 크기에 제약이 있고, 광감작제의 값이 비싸며, 피부 광과민성과 같은 부작용으로 광역학치료를 받은 후 한 달 정도는 실내에서 생활해야 하는 불편이 따르기도 한다. 아울러, 포르피린증 혹은 포르피린에 민감한 환자, 백혈구 $<2.5 \times 10^9/L$, 과립백혈구(최소 $0.5 \times 10^9/L$), 혈소판 $<50 \times 10^9/L$, 프로트롬빈 시간, INR이 정상의 1.5배 이상, 신기능이나 간기능 이상이 의심되는 환자(serum Cr이 정상 상한선의 1.5배 이상, total serum bilirubin 이 정

상 상한선의 1.5배 이상, AST, ALT or ALP가 정상 상한선의 2.5배 이상), 광과민제를 사용하는 일정시간 동안 햇빛을 피할 수 없는 환자 혹은 진통제나 내시경에 금기증이 되는 환자의 경우는 시술의 금기증으로 받아들여 지고 있다.

2. 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. 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 색소만주거나, 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 형광작용으로 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 광감작 물질을 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 등⁴과 일본 동경의과대학 등⁵을 중심으로 시작되었고, 1990년대에 와서 전임상적 및 임상적 문제점들이 체계적인 연구를 통하여 대부분 명확히 밝혀지면서 그 적용의 폭이 급속히 확대되고 있다. 국내에는 1995년경에 처음 도입되었으며, 몇 개 병원에서 레이저센터나 광역학치료 센터 등을 설치하여 운영하고 있다.

3. 광역학치료의 기전

광역학치료의 세 가지 기본 요소는 산소, 광감작제, 가시광선이다. 치료의 효과는 선택적으로 종양 세포내에 응집되는 광감작제의 특성, 가시광선의 조직 내 투과력, 광감작제의 조사된 가시광선의 흡수력에 따라 결정된다. Porphyrin계 화합물로 만든 유도체인 광감작제를 정맥 주사하면 혈액 속에서 low densitylipoprotein (LDL)과 빠르게 결합하며 전신으로 순환하게 된다. 종양조직은 정상조직보다 세포막

에 LDL 수용체가 많이 분포하기 때문에 광감작제가 정상세포보다 오래 동안 세포 내에 머물기 때문에 일정시간 지나면 종양조직에서 광감작제가 더 많이 분포하게 된다. 또한 종양 주변의 미세혈관에는 대식세포(macrophage)의 활동이 상대적으로 높으므로 광감작제가 몸속의 정상 조직보다 많이 축적되게 된다. 이러한 기전으로 광감작제의 종양 선택적도는 정상 조직의 2~5배 정도 된다. 이러한 과정으로 광감작제가 종양 조직에 선택적으로 흡수되게 한 후, 광감작제에 민감한 흡수파장을 가진 레이저광을 조사하면 광감작제가 빛을받아 여기되면서 광에너지를 종양 조직 내의 산소에게 전달하게 되고, 기저상태에 있던 산소는 화학 반응성이 뛰어난 여기 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.^{6,8} 이렇게 광역학치료의 작용기전은 크게 광감작제의 종양선택적 축적에 관한 분자적 기전과 광감작제와 빛의 상호작용에 의한 종양파괴 기전으로 나눌 수 있다.

1) 광감작제의 종양선택적 축적(Mechanism of tumor sensitivity)

종양조직은 low-density lipoprotein의 증가, macrophage, 산성 pH 등이 특징이며, tumor stroma는 largeinterstitial 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 광감작제의 종양선택성에 관계하게 된다. 예를 들어 폐암이나 뇌종양 등의 경우 LDL receptor는 정상조직보다 100배 이상 과발현되어 있으므로 정맥 주사된 hematoporphyrin계의 hydrophobic한 광감작제는 혈중의 LDL과 결합한 후 종양조직에 이르면 과발현된 암세포 표면의 LDL-receptor에 결합하면서 endocytosis에 의해 세포 내로 들어가게 된다.⁹ 광감작제의 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 종양 세포의 비정상적인 생리현상 때문이라고 생각한다.^{10,11}

2) 광역학치료의 종양파괴기전(Mechanism of tumor destruction)

(1) **활성산소류의 직접적 효과:** 광감작제가 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 종양 조직의 괴사를 유도한다(Fig. 1).

(2) **혈관계색에 의한 효과:** 광역학치료는 목표 부위의 혈관내피세포 손상, 혈전 형성, 백혈구 침착, 혈관 수축, 혈관 침투성 증가, 혈관 확장 및혈구와 혈소판의 결집 등의 병리학적 장애를 일으켜서 혈류의 감소와 혈행 정지를 유발하여 궁극적으로 산소결핍에 의한 종양괴사를 유도하게 된다.¹²

(3) **면역학적인 효과:** 광역학치료에 따른 염증반응으로 phospholipase A2의 활성화와 종양혈관의 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

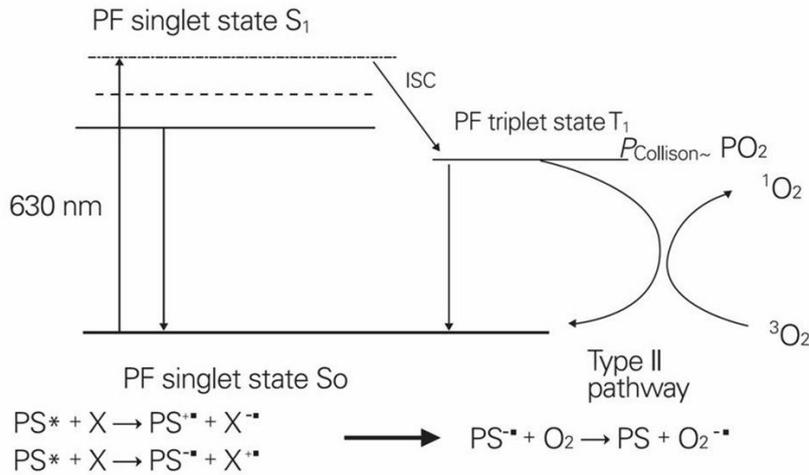


Fig. 1. Mechanism of the chemical tumor destruction.

(4) **세포자멸사 효과:** 광역학치료 후 cytochrome C, mitochondrial factor, mitochondrial permeability의 증가 등이 미토콘드리아의 손상을 초래하여 세포자멸사를 유도하여 종양세포를 죽게만들며, 이 현상은 세포주기나 p53같은 유전적 상태(wild type 혹은 mutant)에 관계없이 일어난다.^{9,13}

3) 광감작제

광역학치료를 위해서는 특정 파장의 빛에 활성화되는 광감작제가 필수적이며, 현재 국내에서 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 축적도가 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 혼자서도 광반응을 일으키고, 세포와 결합된 상태에서는 다양한파장의 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. 광감작제로 사용 가능한 조건들로는 빛에 노출되지 않은 상태에서는 독성이 없는 것, 병소에 선택적으로 축적되는 것, 광흡수 스펙트럼이 600~900 nm 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.¹⁴ 광역학치료와 관련하여 의미 있는 부작용은 광감작제와 연관된 광독성으로, 현재까지 주로 사용하고 있는 헤마토포르피린 유도체는 활성도는 4에서 6주까지 지속되어 환자가 그 기간 동안 햇빛에 노출되는 것을 피해야 하는 문제점이 있다. 그러나 최근 이런 반감기가 짧은 차세대 광감작제가 개발되었고, 상용화됨으로써 광독성의 문제점은 해결 될 것이다. Table 1에 현재 암치료 및 진단을 위하여 공식적인 승인을 받았거나 임상 시험 중인 광감작제의 예를 보여주고 있다. 현재 국내에서 사용 가능한 광감작

Table 1. Photosensitizers in Photodynamic Therapy

Photosensitizer	λ Nm (peak)	Typical absorption coefficient*	Skin phototoxicity	
Porfimer sodium (Photofrin)	630	10,000	4~6 weeks	Good tissue penetration, but prolonged skin photosensitivity
5-aminolevulinic acid (5-ALA)	632	<5,000	1~2 days	Specific mucosal photosensitization, very limited penetration (2 mm) when used orally
Meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC)	652	10,000	1~2 weeks	Biological effect similar to PDT with porfimer sodium, smaller required light dose
Lutetium texaphyrin	732	42,000	<3 days	Very good tissue penetration, rapid uptake and clearance, narrow treatment window 4~6 h after injection
Benzoporphyrin derivative	690	35,000		Transient skin phototoxicity, approved for macular degeneration treatment
Zinc II Phthalocyanine	675~700	100,000	1~2 days	Excellent tissue penetration and light absorption
Aluminium sulfonated Phthalocyanine	675	100,000	1~2 days	Hydrophobic formulation with excellent tumor selectivity and cytotoxicity
Tin etiopurpurin (SnET2)	660	28,000		Transient skin phototoxicity, deeper penetration than HpD

*Absorption of light $\text{cm}^{-1} \text{mol}^{-1} \text{L}^{-1}$.

제는 주로 1세대 porphyrin계인 Photofrin (630 nm, Axcan, Canada)과 Photogem (630 nm, Lomonosov Institute of Fine Chemicals, Russia)이며, 몇몇 제품들은 아직 국내에서는 사용할 수 없다. 아울러, 광감작제에 다른 화학적 구조를 결합시켜 암과 같은 특정조직에 잘 결합되도록 하는 다양한 형태의 3세대 광감작제에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.

4) 레이저와 광섬유 및 치료선량 측정

과거 러시아, 독일 및 동구권을 중심으로 증기 금 레이저(Gold Vapor Laser)가 많이 사용되었으나, 최근에는 630 nm파장을 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. 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 찢러 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/cm^2)로 나타낼 수 있는 광생물학적 단위이며, 조사 강도(power)는 단위면적당 광선의 세기(W/cm^2)로 나타내는 물리적인 단위라고 말할 수 있다. 광량은 다시 얼마만한 면적(cm^2)에 어느 정도 세기(W)의 광선으로 얼마 동안(sec) 조사 하나로 나타내게 되며, 조사 강도(W/cm^2)에 조사 시간(second)을 곱한 것이며, 종양의 조건에 따라 최종 광량(J/cm^2)을 계산하여 시술하게 된다.

4. 간문부담관암에서의 광역학치료

간문부담관암에서 수술적 절제는 장기간 생존을 제공할 수 있는 유일한 치료이다. 수술을 못하는 경우 95%에서는 1년에서 2년 이내에 사망하고, 불완전하게 절제하면 2년 이내에 95%에서 사망하며 광범위한 절제에서도 5년 생존율이 20~40% 정도로 간문부담관암의 예후는 불량하다. 간문부담관암 환자에서 진단 당시 근치적 광범위 절제가 가능한 경우는 20~30% 정도다. 수술이 불가능한 간문부담관암에서 치료적 전략은 대개 내시경 또는 경피적 담즙 배액 또는 수술 우회술을 통한 황달 완화에 국한되어 있고, 이런 시술들이 환자의 생존 향상, 의미 있는 삶의 질 향상을 시켰다는 뚜렷한 증거가 없다. 또한 성공적인 배액관 삽입 후에 효과적인 배액이 Bismuth 3형과 4형에서는 항상 이루어지지는 않는다. 종양억제를 위해 방사선 치료 및 화학 요법이 시도되었지만 아직까지는 이 효과에 대한 이득에 의문이 있는 실정이다. 최근 일부 기관에서 광역학치료가 수술이 불가능한 간문부담관암 환자에서 국소적 치료로 시행하여 종양의 감소와 환자의 삶의 질 및 생존율을 향상시켰다는 보고가 있다. 광역학치료와 담도배액관을 병행한 경우와 담도배액관만 삽입한 경우의 생존율을 비교한 연구에서 광역동치료를 병행한 경우가 유의하게 생존율의 향상을 보인 연구결과는 간문부담관암 환자의 치료에 대한 고무적인 방향을 제시하고 있다.

1) 시술 방법

사용되는 광과민제에 따라 시술방법도 조금씩 달라지게 된다. 광감작제를 정맥 내로 주입할 때 혈관외로 광과민제가 누출되지 않도록 주의한다. 광감작제(Photofrin[®])는 광역학치료 시행 48시간전에 2mg/kg의 용량을 정맥주사한다. 5-ALA를 사용할 경우에는 경구복용 후 4~6시간 지나 광역학치료를 시행한다. Foscan (mTHPC[®])을 사용할 경우 잔유 시간이 약 96시간이다. 내시경 검사는 국소 마취 및 정맥내 진정제를 주사한 후에 시행된다. 치료를 시작하기 전에 빛에 부주의하게 노출되지 않도록 환자의 피부를 차폐시킨다. 사용된 광감작제의 종류에 따라, 색소레이저는 굴곡성 전자내시경의 생검검자구 채널로 삽입된 석영 섬유(200~600 mm)를 통하여 특히 파장의 빛(630~652 nm)을 통하여 특히 파장의 빛(630~652 nm)을 전달한다. 병변에 따라서는 특수하게 제작된 기구를 강내 광역학치료를 위한 섬유에 연결한다. 간문부담관암에서는 경유두 광역학치료(Transpapillary approach)와 경피경간 담도배액술 및 경피경간 담도경하 광역학치료(Percutaneous approach)이 이용되는데, 일반적으로 경유두부를 통한 광역동치료에서는 병변에 대한 정확한 표적이 어렵고 광역동 기구 특성으로 치료시 광전달 광섬유의 파손 등이 유발 될 수 있는 문제점이 있어 경피경간적 경로로 광역학치료를 시행하고 있다. 이 경우 황달이 있는 환자에서 입원 후 경피경간 담도배액술 시행 3일 후 확장 기구로 18 Fr.까지 확장한 후 18 Fr. 경피경간담관배액관을 종양을 통과시키지 않고 종양 근위부에 위치시킨 후 10~14일 뒤 경피경간 경로가 성숙된 후 경피경간 담도경을 시행하여 담관암의 범위를 관찰하고 광역학치료를 시행한다. 빛 전달 기구로는 활성 선단길이가 1~2 cm인 유연성의 원주 빛발산기(cylindrical diffuser probe, Biolitec, Stirling, Scotland)를 사용하고, 담도경과 방사선 투시기 유도하에 광역학치료를 시행하고

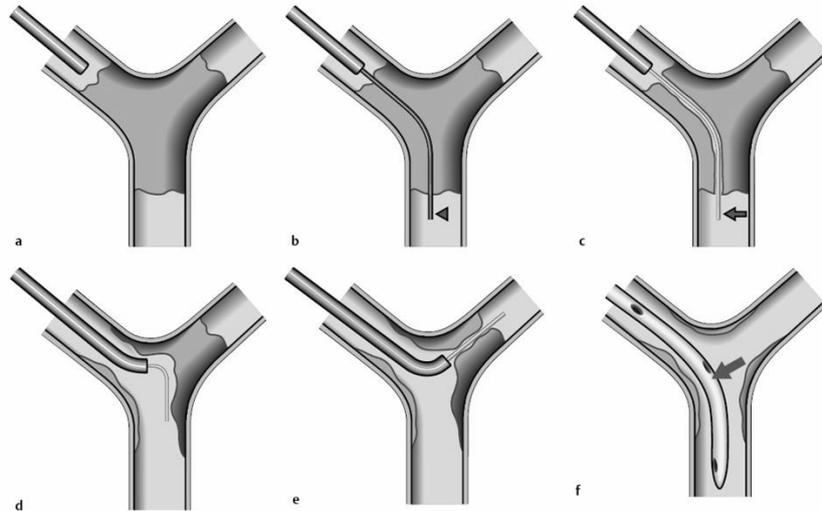


Fig. 2. Photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma using choledochoscope.²⁰

평균 조사시간은 400~600초, 에너지량은 빛발산기 1 cm² 당 180~240 J/cm²로 조사한다. 광역학치료가 누락되는 병변이 없도록 병변보다 넓은 범위에 걸쳐 조사한다. 광역학치료 후에는 18 Fr.의 담도배액관을 삽입한 후 정기적으로 추적 검사를 실시한다(Fig. 2). 간문부담관암 환자에서의 광역학치료는 아직까지는 근치적 목적이 아닌 고식적 목적에 있다. 생존률의 향상은 있었지만 완치를 시켰다는 보고는 아직 없기 때문이다. 그리고 여러 연구에서 보면 광역학치료 단독을 시행한 군은 없고, 치료 후 담즙 배액관을 동시에 삽입하였다. 한달 후 담즙 배액관을 제거하였을 때 종양의 괴사로 인해 담즙 배액관이 삽입된 부분 및 폐쇄되었던 2차 담관 분지의 개통을 관찰할 수 있어 광역학치료의 국소적 종양 제거의 효과는 확실하다. 그러나 광역학치료 3개월에서 4개월이 경과된 후 담도경으로 이전에 광역학치료를 시행 한 부분을 관찰하면 종양이 다시 커지고 재차 담관 폐쇄를 보여 원격성 전이가 없는 한 반복적 광역학치료를 시행하여야 한다. 담관암의 특성상 종양에 의한 염증성 반응으로 협착이 동반되기 때문에 종양의 상당한 감소가 있어도 염증성 협착으로 인한 담관 폐쇄가 유발되고 경우에 따라 담관염이 발생하기 때문에 광역학치료 단독 보다는 담즙배액관을 광역학 치료 후 병행 삽입하는 것을 권유한다.

2) 치료성적

담관암 환자에서 승인된 광감작제는 아직 없지만, 간독성이 없기 때문에 진행성 담관암에 의한 간기능부전 환자에서도 안전하게 시행될 수 있고, 담즙내 지질에 의해 빛의 확산을 통해서 직접 빛이 조사되지 않은 부위에서도 이차적인 효과를 기대할 수 있다. 최근 몇몇 연구들은 수술이 불가능한 간문부담관암환자에서 광역학 치료의 효과는 상당히 고무적인 결과를 보여주고 있다(Table 2).¹⁵⁻²⁶ 주요 결과를 살펴보면, 담즙배액관 삽입이 실패하였던 Bismuth 3형과 4형 환자의 수술이 불가능한 환자를 상대로 연구는 광감작제로는 헤마토포르피린 유도체인 Photofrin II (Axan, Mont-Saint-Hilaire, Canada)를, 레이저는 630 nm 파장을 갖고 있는 아르곤 염료 레이저를 사용하여 담도경을 통한 광역학 치료를 시행하였고, 환자의 삶의 질에 뚜렷한 향상이 있었고(Karnofsky index가 시술 전 32.3%에서 68.9%로 향상, p=0.0078), 1년 생존률이 77.7%, 중앙생존값이 438이었다.¹⁶ 비교적 큰 규모의 후향 연구에서 광역

동치료, 수술과 담도배액술을 비교하였을 때 광역동치료군에 비교적 상태가 진한 환자들이 포함되었음에도 불구하고 광역동치료군은 담도배액술보다 우월하고 불완전 절제군과 유사한 생존률을 보여주었다.²⁵ 국내에서 수행된 연구를 보면 수술이 불가능한 간문부담관암 환자에서 광역학치료가 국소적으로 종양을 제거하고 황달 완화 및 종양의 진행을 억제하는데 효과적이었다. 광역학치료 후 5년간 추적 관찰한 결과에서 원격성 전이가 없는 상태로 중앙 생존값이 18개월로서 다른 연구에서 보고된 담즙배액관을 시행한 경우에서의 생존률보다 긴 결과를 보였고,²⁰ 수술이 불가능한 담관암 환자에서 담즙 배액관을 시행한 군의 중앙 생존값이 288일이었고, 경피적 담즙 배액관과 광역학 치료를 시행 군에서는 558일로서 통계적으로 유의하게 생존률의 향상이 있었다.²⁴ 최근에 수술이 불가능한 담관암 환자에서 담즙 배액만 한 군과 광역학치료를 병행한 군 간의 전향적 무작위 비교 연구를 살펴보면, 총 70명의 환자 중 플라스틱 배액관을 시행한 39명의 환자에서 2 mg/kg 포르피머 소디움과 180 J/cm²의 에너지 밀도로 치료한 환자군에서 담즙의 배액이 더 용이하였으며 중앙 생존값이 493일로 배액관만을 시행했던 환자군(중앙 생존값: 98)에 비해 생존율과 삶의 질이 향상되었다. 그래서 저자들은 연구기간 동안

Table 2. The Results of Photodynamic Therapy in Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma

Photosensitizer	Properties	Described side effects	Study type	Survival photodynamic therapy vs. drainage photodynamic therapy
Photofrin	Depth of tumor necrosis: 4~6 mm Photosensitivity: 4~6 weeks	Phototoxicity 4~25%, Stenosis 0~10%, Cholangitis 0~25%, Bilom 0.3%, Abscess 0.2%, Biliary leakage 0.2%, Hemobilia 2%	Randomized	Median 498 vs. 98 days; P<0.0001 [22]
			Retrospective comparison	Median 558 vs. 228 days; P=0.01 [24] Median 360 vs. 19 days; P<0.01 [25] Median 360 vs. 192 days; P<0.004 [26]
			Uncontrolled	Median 493 days [15] Median 439 days [16] Median 330 days [17] Median 276 days [18] Not reported [19] Median 558 days [20] Median 297 days [21]
Photosan	Depth of tumor necrosis: not described Photosensitivity: 4~6 weeks	Cholangitis 25%	Randomized	Median 630 vs. 210 days; P=0.019 [25]

광역학 치료를 추가 병행한 군에서 뚜렷한 효과가 있어 연구를 조기에 중단하였다고 하였다.²² 또 다른 무작위 연구에서는 32명의 덜 진행된 절제 불가능한 간문부담관암환자 32명에서 배액관 삽입과 더불어 광역학치료를 한군에서 중앙 생존값이 630일로 배액관 만을 삽입한 환자군의 중앙 생존값 210일보다 유의한 생존률 향상을 보여 주었다.²³ 광역학치료는 진행성 담도암 환자에서 배액관과 더불어 생명을 연장시킬 수 있는 치료로 생각되지만 좀더 엄격한 조건에서의 비교연구가 시행되어야 하며 특히 배액관 삽입술만으로 효과가 없는 환자에서 유용할 것으로 생각된다. 아울러, 불완전 절제된 간문부담관암 환자에서 보강요법으로 광역학치료의 적용이 생존률 향상을 보였다는 보고들도 있어,^{27,28} 향후 그 적용이 주목된다.

3) 합병증

광감각제에 의한 전신 부작용으로 피부 광과민성이 생길 수 있다. 광감각제 투여 후 환자는 거의 모든 빛에 피부 과민반응을 보인다. 증상으로는 가벼운 홍반부터 수포를 나타내며, 통증을 야기시키거나 부어 오르는 경우까지 다양하다. 사실 빛 노출에 대한 단순한 지침만을 숙지하면 위험성은 낮다. 정해진 절대적인 원칙은 없으나 시술 후 약 3주간은 직사광선을 피하여야 하며, 이 동안은 주간에는 실내에 머무르기를 권한다. 실내 조명은 300 W 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. 광과민되는 기간은 투여되는 광감각제의 종류에 따라 다르다. 포르피머 소디움을 사용한 환자는 6~8주간 일광 노출을 피해야 한다. 5-aminolevulinic acid는 일시적인 오심과 경미한 간효소치의 상승이 보고되고 있으나, 일시적이며 장기간 추적관찰 시에도 다시 상승하지 않는다.

결론

광역학치료가 종양학 분야에서 처음 소개된 이후 지난 25년간 많은 환자들이 광역학치료를 받아왔다. 하지만, 대부분의 연구가 소수의 환자들을 대상으로 일회성의 결과만을 제공해 왔기 때문에 광역학치료의 장점을 우리에게 확신시켜 주는 데는 부족했고, 다른 치료법에 비해 광역학 치료의 우월성을 입증하는 임상적 자료가 적었기 때문에 널리 쓰이진 못했다. 최근 광역학치료는 진단기술의 발달과 새로운 광과민제의 개발과 고식적인 치료 목적으로 사용되고 있고, 특정 병변에서는 완치도 기대할 수도 있지만, 아직까지 외과적 수술같은 이전의 표준 치료 방법을 대체할 수는 없다. 현재까지는 간문부담관암 환자에서 광역학치료의 역할은 절제불가능한 담관암의 고식적 치료와 불완전 절제된 환자에서 보강요치로 정도로 제한적이다. 환자가 쉽게 치료 받을 수 있고, 시술 자체가 간편하기 때문에 다른 치료법과 병행할 수 있는 보조적인 치료법이지만, 치료범위가 극히 한정된 상황에서 적절한 환자 선택이 무엇보다 중요하며 많은 임상 연구를 통해 광역학치료에 가장 적합한 치료 대상을 찾는 노력이 필요하겠다.

참고문헌

1. Barr H, Tralau CJ, Boulos PB, MacRobert AJ, Tilly R, Bown SG. The contrasting mechanisms of colonic collagen damage between photodynamic therapy and thermal injury. *Photochem Photobiol* 1987;46:795-800.
2. Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg* 1991;61:340-8.
3. Ackroyd R, Kely C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2001;74:656-69.
4. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1978;38:2628-35.
5. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982;81:269-77.
6. Schaffer M, Sroka R, Fuchs C, Schrader-Reichardt U, Schaffer PM, Busch M, Duhmke E. Biomodulative effects induced by 805 nm laser light irradiation of normal and tumor cells. *J Photochem Photobiol B* 1997;40:253-7.
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;27:427-37.
8. Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20:3-7.
9. Peng Q, Moan J, Nesland JM. Correlation of subcellular and intratumoral photosensitizer localization with ultrastructural features after photodynamic therapy. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:109-129.
10. Barrett AJ, Kennedy JC, Jones RA, Nadeau P, Pottier RH. The effect of tissue and cellular pH on the selective biodistribution of porphyrin-type photochemotherapeutic agents: a volumetric titration study. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:309-23.
11. Peng Q, Moan J, Ma LW, Nesland JM. Uptake, localization, and photodynamic effect of meso-tetra (hydroxyphenyl)porphine and its corresponding chlorin in normal and tumor tissues of mice bearing mammary carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:2620-6.
12. 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.
13. Xue L, He J, Oleinick NL. Promotion of photodynamic therapy-induced apoptosis by stress kinases. *Cell Death Differ* 1999;6:855-64.
14. Moan J. Properties for optimal PDT sensitizers. *J Photochem Photobiol B* 1990;5:521-4.
15. Ortner MA. Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10:481-6.
16. Ortner MA, Liebetrueth J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Müller JM, Hortnagl H, Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998;114:536-42.
17. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, Hauss J, Mossner J. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000;31:291-8.
18. Harewood GC, Baron TH, Rumalla A, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, de Groen PC. Pilot study to assess patient outcomes following endoscopic application of photodynamic therapy for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:415-20.
19. Rumalla A, Baron TH, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, de Groen PC. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:500-4.
20. Shim CS, Cheon YK, Cha SW, Bhandari S, Moon JH, Cho YD, Kim YS, Lee LS, Lee MS, Kim BS. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy* 2005;37:425-33.