

Background of Photodynamic Therapy(PDT)

연세대학교 의과대학 미생물학교실

이 원 영

Photodynamic therapy(PDT)란 항암 효율의 우월성이 널리 인정되고 있는 새로운 암치료 수단의 하나이다. PDT는 광감제(Photosensitizer)를 필요로 하며 광감제는 종양세포내 축적 특이성이 있으며, 축적된 광감제를 활성화 할 수 있는 특정파장의 광선이 필수적이다. 광감제의 광활성 결과는 순간적으로 야기되는 활성 산소를 발생시키며 이는 곧 종양세포 파괴 현상으로 이어진다. PDT의 성공은 효과적인 광감제의 개발과, 이를 효율적으로 활성화 시킬 수 있는 광선의 질과 적용 방법의 개발이다. 광물리학적으로 PDT에 의한 세포내 singlet oxygen 발생기전은 단순한 광물리 현상이다. 즉 photosensitizer는 특이 wavelength의 흡광 성질이 있고, 그 광선이 흡수되면 photosensitizer를 활성화하여 산소분자를 singlet excited state($1P^*$)로 만든다. 이 singlet excited photosensitizer는 다시 ground state로 반전하면서 energy를 fluorescence로 방출하여 이를 이용하여 tumor tissue를 감별할 수 있고 동시에 일부는 biomass에 흡착되어 순간적으로 tumor cell killing을 유도한다.

역사적으로 PDT의 시조는 1903년 von Tappener와 Jesionek의 시도이다. 이들은 피부암 조직에 eosin을 도포하거나 주사하고 일광에 노출하여 암치료를 시도하였다. 그 결과는 염색액의 조직내 침착의 문제 및 광선조사방법의 비효율성으로 성공적이지 못하였다. 이러한 제한점의 발견은 인공 광 개발과 새로운 photosensitizer의 개발로 연결되었다. 1959년 Lipson은 임상 응용이 가능한 Photosensitizer로 hematoporphyrin derivatives(HPD)를 개발하였다. 정맥 주사된 HPD는 종양조직에 침착되었고, 광선조사 후 붉은 형광을 발생하여 1960년대까지는 우선 종양진단에 주로 이용되었다.

그사이 1955년 PDT가 종양 치료효과가 있음이 보고

되고, 드디어 1977년 Kelly와 Snell은 HPD를 이용하여 방광암 PDT를 시도하여 부분적 효과를 얻었다. 이때 HPD는 정맥주사로 주입하였고, 광원으로는 arc lamp를 백색광선을, quartz rod를 요도로 삽입 전달하여 종양 조직에 조사하였다. 1978년 Dougherty에 의한 PDT의 임상 성공(25세의 재발성 피부암)으로 PDT는 범세계적 관심의 대상이 되었다. 이제는 HPD를 근간으로 하는 "Photofrin"이 광활성 제로서 임상시험 허가가 나와 실제 임상에 쓰이고 있으며 그 적용 범위는 skin cancer, superficial bladder cancer, endobronchial lung cancer, head and neck cancer, gynecological malignancies, gastrointestinal cancer, 기타 esophageal cancer(미국 년 10,000 cases)에서 완전 관해, 부분 관해 효과를 보고하고 있다.

PDT의 부작용으로는 피부의 광 과민 반응이다. 이는 일과성 홍반, 부종, 수포, 등으로 이러한 현상은 3~8주간으로 평균 6주로 보고되고 있다. 앞으로 이를 개선하기 위하여는 "second generation" sensitizers 즉 long-wavelength를 이용할 수 있는 단일 순수 화합물인 새로운 photosensitizer의 개발이다. 다음으로는 Photophysical factor로서, lightsource, spectrum, delivery, dose, 등의 연구 개발이며, 이미 이에 관한 연구는 많이 축적되고 있다. 이번 발표에서는 PDT의 photobiological background를 소개하고 그간 본연구팀이 개발한 눈에 분변에서 추출한 새로운 photosensitizer를 이용한 실험적 연구 결과를 보고한다.

References

- 1) Lai JJ, KM Smith and BW McCaul : *Storage Stable Porphin Compositions and a Method for their Manufacture. US Patent US 4,882,234. Issued November 21,*

- 1989 ; Application filed November 12, 1986
- 2) Lee M, Lee WY : *Anti-retroviral effect of Chlorophyll derivatives(CpD-D) by photosensitization.* *Yonsei Med J* 1990 ; 31(4) : 339-346
 - 3) Lee WY, Park JH, Kim BS, Han MJ, Hahn BS : *Chlorophyll derivatives(CpD) extracted from silk worm excreta are specifically cytotoxic to tumor cells in vitro.* *Yonsei Med J* 1990 ; 31(3) : 225-233
 - 4) Pandey RK, KM Smith, FY Shiau and TJ Dougherty : *New Long-Wavelength Absorbing Photosensitizers Related to Purpurin-18, Bacteriopurpurin-18 and Related Compounds with Imide Linkages.* *US Patent US 5, 591,847.* Issued January 7, 1997 ; Application filed May 23, 1994
 - 5) Pandey RK, TJ Dougherty, KM Smith and I Meunier : *Alkyl Ether Analogues of Benzoporphyrin Derivatives.* *US Patent US 5,498,710.* Issued March 12, 1996 ; Application filed April 21, 1994
 - 6) Park YJ, Lee WY, Hahn BS, Han MJ, Yang WI, Kim BS : *Chlorophyll derivatives-A new photosensitizer for photodynamic therapy of cancer in mice-.* *Yonsei Med J* 1989 ; 30(3) : 212-218
 - 7) Smith KM and S JH Lee : *Long-Wavelength Water Soluble Photosensitizers Useful for Photodynamic Therapy and Diagnosis of Tumors.* *US Patent US 5,330, 741.* Issued July 19, 1994 ; Application filed February 24, 1992
 - 8) Smith KM, JP Ciccone and N Venkata Ramana : *Symmetrical and Unsymmetrical Polyalkylamine Metal Complexes for Ligand Extraction and Generation.* *US Patent US 5,410,052.* Issued April 25, 1995 ; Application filed September 25, 1990
 - 9) Smith KM, RK Pandey, JM Ryan, N Jagerovic and TJ Dougherty : *Rhodoporphyrin and Phylloerythrin Related Photosensitizers for Photodynamic Therapy.* *US Patent US 5,506,255.* Issued April 9, 1995 ; Application filed December 1, 1993