

# Clinical Experiences of Liver Cancer Treatment Using Ho-166-Chitosan Agent

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실  
이 종 태

## 서 론

간세포암의 치료방법에는 여러 가지가 있지만 이들을 크게 대별하여 수술제거, 항암 요법과 병행한 간동맥 색전 요법과 국소 치료법 및 방사선 조사법 등으로 분류할 수 있다. 이 중 간세포암의 국소 치료는 영상 진단기기들의 해상도가 급속히 향상됨에 따라서 조기 간세포암을 의미하는 작은 크기의 암종을 일찍 발견 진단함으로써 점차 국소 치료의 필요성과 이용빈도가 증가하게 되었다. 현재까지 직경 3cm 이하의 작은 간세포암에 적용되는 국소 치료법은 경피적 에타놀 주입법, 고주파 소작법이 가장 효과적인 방법으로 일반화되어 있으며, 이 중 경피적 에타놀 주입 치료는 일본을 주축으로 하여 과거 전세계적으로 소간세포암의 비수술적 국소 치료법을 주도하여 왔으나 최근 몇 년 동안에 고주파 소작술을 임상에 적용하기 시작하면서 에타놀요법은 상당히 감소하고 있는 실정이다.

방사선 조사에는 외부조사와 체내조사로 나눌 수 있으며, 이들 중 체내방사선 치료는 주위의 정상 조직에 최소의 방사선을 조사하면서 특정종양에는 세포독성의 고용량의 방사능을 조사하여 암세포를 사멸시키는 방법이다. 특히 고에너지의 베타선을 방출하는 동위원소의 연부조직 침투두께는 평균 2.5mm, 최대 10.3mm로 종양의 체내 방사선 치료에 적합하다. 현재까지 임상적으로 간세포암 치료에 사용되었던 동위원소로는 Iodine-131(I-131), Yttrium-90(Y-90)이 있고, 앞으로 이용 가능한 동위원소로는 Rhenium-188(Re-188)이다. 이 중 임상적으로 I-131과 Y-90을 과거 이용했거나 현재도 부분적으로 사용되고 있다. 이 중 순수한 베타선만을 방출하는 Y-90을 간동맥을 통하여 간암종에 주입하는 방법으로 전이성 및 원발성 간암에 치료효과가 있다고 보고하고 있다. 그러나 여기에는 감마선이 포함되어 있지 않으므로 주입후 감마 영상을 얻을 수 없는 문제점이 있으며 I-131은 베타선 에너지가 낮고 반감기가 8일로 길 뿐 아니라 간동맥 주입시 폐, 갑상선 등에 다량의 방사선 유출에 의한 부작용이 지적되고 있다.

Holmium-166(Ho-166)은 자연상태에서 안정된 원소인 Ho-165를 원자로 내에서 중성자를 조사하여 활성화시킨 방사성동위원소로, 95%가 고에너지 베타선 ( $E_{max}=1.84\text{MeV}$ , 반감기=26.9시간)이며 감마선(0.81MeV, 1.38MeV)은 5% 포함하고 있어 Y-90과 거의 동일한 에너지를 방출하면서 감마카메라에 의한 영상을 얻을 수 있는 큰 장점을 지니고 있다. 이러한 Ho-166의 특성으로 1991년 Mumper 등이 처음으로 간암치료에 이용 가능성을 제시하였다. 또한 Ho-166은 연부조직 침투 두께는 평균 2.3mm, 최대 8.4mm로 종양내에 주입될 경우 종양자체만 집중적으로 방사선조사가 되며 주위 비종양 간조직에는 거의 영향을 주지 않는 것으로 동물실험과 임상에서 입증할 수 있었다.

본 연구자들은 원자력연구소 동위원소실, 동화약품과 협동으로 Ho-166 동위원소를 이용하여 키토산 물질과의 복합

체를 개발하고 기초실험의 결과를 근거로 하여 임상시험을 완료하였다. 현재 직경 3cm이하의 소간세포암 치료법으로 임상에서 사용하고 있으며 Ho-166 키토산 복합체의 간세포암치료의 원리와 방법에 관하여 기술하고 시술 받은 환자의 치료효과를 살펴보고자 한다.

### 홀미움 키토산 복합체(Ho-166 chitosan complex)

Ho-166 nitrate pentahydrate를 NaOH에 용해된 NaBH<sub>4</sub>와 반응시키면 Ho-165 입자의 대응집(macroaggregate)이 생성되며 이를 원자로 내에서 중성자로 가격하면 활성화된 Ho-166 nitrate pentahydrate 용액이 된다. 키토산은 키틴을 탈아세틸화 한 것으로 glucosamine이 beta-1, 4 결합으로 길게 중합되어 있는 1-4 linked, 2 amino-2-deoxy-beta-D-glucopyranose로 게(crabs) 혹은 새우 껍질에서 추출된 다가이온성(polycationic), 생물분해성(biodegradable), 무독성의 자연중합체 (natural polymer)이다. 이 물질은 경구 및 정맥투여한 경우 모두 비슷한 체내 분포를 나타내고 주요 대사 장기는 간과 신장이다. 또한 키토산은 pH 4 이하인 산성상태에서는 용액 상태이나 pH 7 이상인 알칼리에서는 점도가 증가하여 겔(gel)화되는 물질 특성이 있어 인체조직에 주입시 알칼리 상태로 인하여 체내에서 겔화되어 용액이 주위로 새어 나가지 않고 홀미움 동위원소를 주입부위에 오래 부착되어 있도록 하는 역할을 한다. 키토산 용액을 pH 3.0에서 Ho-166용액과 반응시켜 생성된 Ho-166 chitosan 복합체를 초음파처리, 원심분리 및 미세처리 하였으며 용액 1ml 내에 Ho-166 20mCi(740MBq)이 포함되도록 제조하였다.

### 방사선 조사량의 계산

간세포암에 조사되는 방사선량은 암세포의 피사량을 결정하는 것으로 여러 저자들이 갑상선 암의 Iodine-131의 방사선량을 기준으로 하여 100 Gy가 암세포 피사방사선 량으로 인정되고 있다. 홀미움의 베타선 방사선량 계산은 통상의 감마선과 비교하여 복잡하고 많은 요소가 관여하고 있다. 현재 이용되는 선량 계산식은 Nelson 등(1985)이 제시한 Monte Carlo code EGS4 및 Prstwich 등(1989)의 Beta dose 계산 방법을 이용하고 있다. 예로서 2cm 직경의 간세포암내에 740MBq의 Ho-166이 종양내 골고루 분포하고 있다고 가정하면 종양내에는 2,462Gy 조사되고 종양변연에서 4m 거리의 정상 간조직의 조사량은 종양조사량의 0.4%인 약 10Gy가 조사되는 것으로 종양내에 충분한 방사선과 종양 외부의 정상 간에는 최소한의 방사선 조사로 Ho-166의 방사선 동위원소 주입에 의한 간세포암 치료에 우수한 치료효과의 가능성을 제시하고 있다.

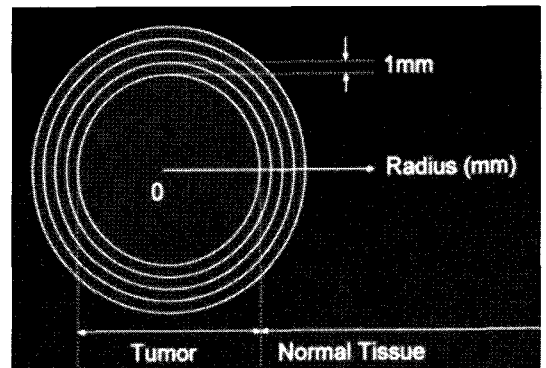


Figure 1. 종양내의 방사선흡수 선량의 diagram

간세포암의 경피적 Ho-166 키토산 복합체의 주입에 의한 직경 3cm 이하의 간세포암 임상시험 결과 암종 크기 직경 1cm당 20mCi(740MBq)를 포함하는 키토산 용액 1ml를 치료 용량으로 결정하였다.

Table 1. 간세포암 직경 2cm 내에 20mCi Ho-166 주입시 방사선흡수량 분포

Target region	Outer Radius(mm)	Absorbed Dose (Gy)	Relative Recent Dose	Cumulative Energy Absorption Radiation
Tumor	10.0	2.462E+03(±1.26%)*	100.0	0.9414
Normal tissue	11.0	1.829E+02(±1.92%)	11.49	0.9772
	12.0	9.618E+01(±4.64%)	3.907	0.9918
	13.0	3.327E+01(±3.54%)	1.351	0.9978
	14.0	1.051E+01(±5.88%)	0.4269	1.0

### 경피적 시술방법

경피적 Ho-166 키토산 복합체의 소간세포암내 주입 시술은 과거부터 시행되어오고 있는 경피적 에타놀 주입 시술하고 대동소이하다. 에타놀 치료에서는 통상적으로 3-4회의 시술을 시행하지만 Ho-166 키토산 복합체의 시술은 1회 시술이다. 간세포암의 크기는 직경 3cm 이하에서만 시행되고 초음파 검사에서 종양의 위치, 크기 및 침천자 부위를 확인한다.

종양의 크기에 따라 2cm 미만은 1회의 천자, 2cm 이상 3cm 이하의 크기에서는 2회의 천자 및 3cm 크기는 3회 천자를 시행하고 1회 천자시 Ho-166 20mCi를 포함한 1m 키토산 복합체 용액을 서서히 주입한다. 사용하는 침은 침선단에 4-6개의 hole을 가진 21 gauge침을 사용하여 되도록 주입된 Ho-166 방사능 동위원소가 종양내에 골고루 분포되게 한다.

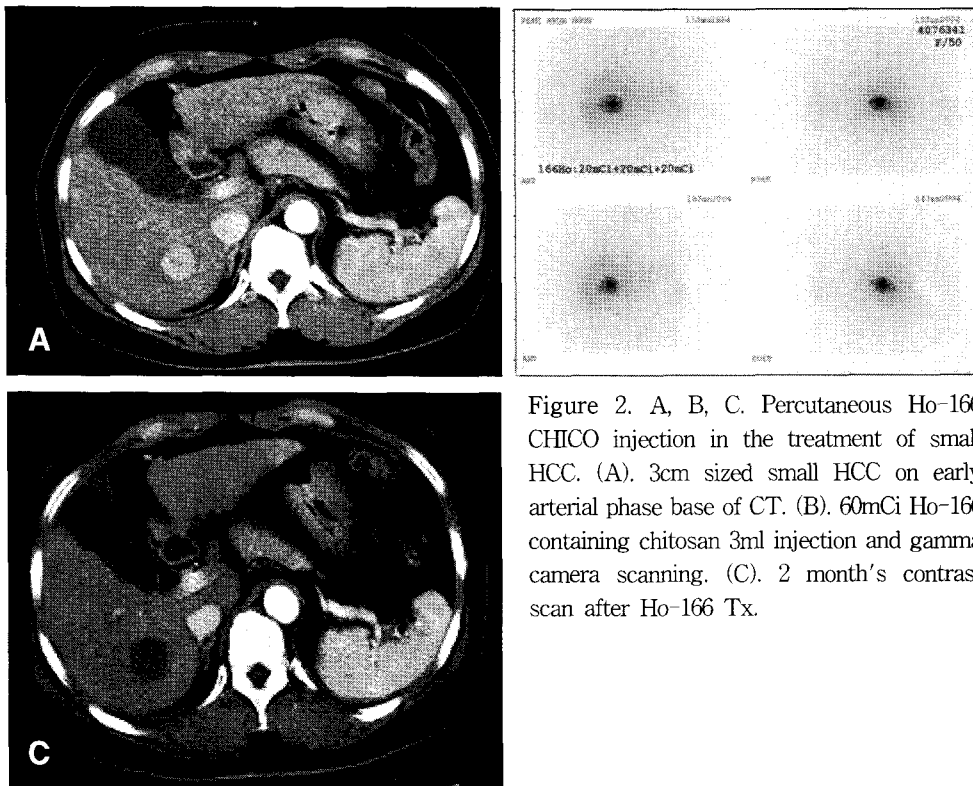


Figure 2. A, B, C. Percutaneous Ho-166 CHICO injection in the treatment of small HCC. (A). 3cm sized small HCC on early arterial phase base of CT. (B). 60mCi Ho-166 containing chitosan 3ml injection and gamma camera scanning. (C). 2 month's contrast scan after Ho-166 Tx.

## 치료 효과

환자 총 40명 (남자 27명, 여자 13명) 이었고 평균나이는 57.4세(범위:38-83세) 였다. 평균 추적검사 일수는 31개월(범위 2-38개월)이었다. 치료전의 AFP 중위수는 160ng/ml (1.8-5635) 였고, 치료 2개월 후의 AFP의 중위수는 15.8ng/ml (0.57-2479)였다. 투여된 Ho-166의 중간 용량은 50.0mCi (범위 30-60)였다. TNM stage에 따른 분포는 stage I:12명 (30%), stageⅢ가 28명(70%)이었고, 종양의 위치는 간 좌엽 9명 (22.5%), 우엽이 29명 (72.5%), 4번 분엽 2명(5%)이었다.

치료결과 2개월후 치료성적은 장경 3cm 이하인 40명중 총 31명(77.5%)환자에서 CT상 완전괴사를 보였다. CT상 50% 이상 부분괴사가 4명(10%), 50%이하가 4명(10%) 이며, 1명의 환자는 추적 소실되었다.

장기적 치료성적을 관찰은 2개월 CT상 완전괴사를 보인 31명의 환자에서 11명은 국소 재발없이 유지되었고, 1명은 국소재발, 3명은 국소 및 간내재발을 동시에 나타났고 16명에서는 간내 타부위에만 재발하고 국소재발은 없었다. 1년과 2년 누적 국소재발율은 각각 18.5%, 34.9%였으며 1, 2, 3년 생존율은 각각 87.2%, 71.8%, 65.3%였다.

## 안정성의 평가

치료와 관련된 이상 반응은 환자의 주관적 호소와 치료자의 객관적 관찰을 포함한다. 호소하는 이상반응은 기록하고 혈액검사는 치료 전, 후 1개월, 2개월 시행하였고 간기능 검사도 동시에 시행하였다. 결과 일시적 발열(60%), 통증(57.5%), 오심 구토(32.5%) 두통(20%), 간효소 수치 증가(12.5%), 백혈구 감소증(20%), 혈소판 감소증(22.5%), 황달(2.5%)이 있었으며 독성 반응 grade 3이상의 백혈구 감소증은 2예로 단기간 입원 보존적 치료로 회복되었다. 결론적으로 심각한 부작용 예는 없었다.

## 간동맥주입 시술 방법

홀미움 166 키토산 복합체의 경피적 주입 방법에 의한 소간암 치료의 경험을 근거로 하여 성견을 대상으로 간동맥내 주입 기초실험을 종합 분석하여 기초적인 임상실험을 시행하였다.

임상적으로 확진된 세포암 환자 25명(남자23명 여자 2명)에서 단일 종괴로 종괴의 크기는 3cm-9cm(3-5cm:10명, 5-7cm:9명, 7-9cm:6명)이었다. 간동맥조영상 중앙 혈관은 단일 혈관이며 동정맥 단락(arteriportal or venous shunt)이 없는

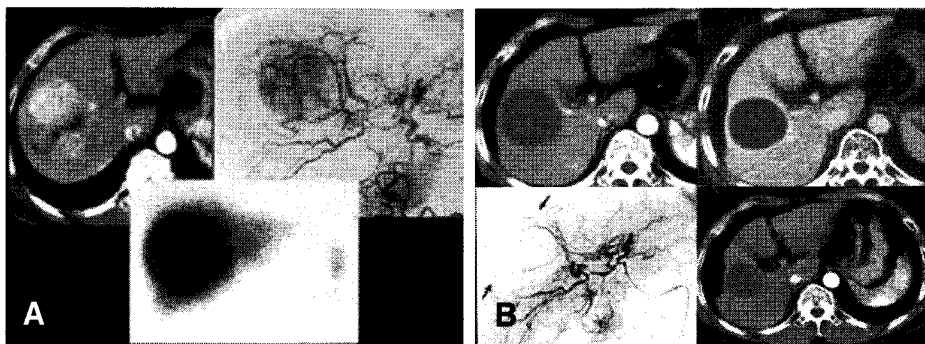


Figure 3. Intraarterial injection of Ho-166 CHICO in the treatment of HCC. (A) 8cm sized large HCC and Ho-166 CHICO injection. (B) 2 month's and 14 month's CT and hepatic angiogram after Ho-166 intraarterial injection.

환자를 대상으로 하여 사전에 결정된 양의 홀미움 166 키토산 용액을 미세 도관을 통하여 서서히 종양 혈관에 주입하였고 주입 종료후 감마 카메라 주사와 동시에 혈액의 방사능 농도를 베타선측정 counter로 측정하여 혈액내 방사능량을 검사하였다.

임상 시험 결과 2월 후의 CT 소견상 완전괴사 68%, 50% 이상 괴사 16%, 50% 미만 괴사 4%이었고, 전혀 괴사되지 않은 예가 12% 있고, 이들은 모두 종양 직경이 5cm 이상인 환자들이었다.

중대한 부작용으로는 치료후 3-4주째 나타난 백혈구 및 혈소판 감소증이 치료전 수치의 50%가 감소한 예가 19명 (76%)으로 나타났다.

## 고 찰

간세포암의 체내방사선 조사방법에서 이용되었거나 현재 이용되고 있는 동위원소 물질은 Phosphorus-32, Iodine-131, Yttrium-90 등이 있으며 현재 저자들이 개발 임상적용을 시작한 Holmium-166과 앞으로 이용될 가능성이 높은 Rhenium-188이 있다. 이중 Iodine-131은 Iodine제제인 유용성 조영제 Lipiodol 내의 I-127을 I-131로 방사성동위원소로 치환하여 간동맥내 주입치료제로 상품화하였으며, Y-90은 순수한 고 beta 에너지를 가지고 있어 간동맥주입에 의한 전이암을 포함한 간암치료에 이용하여 좋은 결과를 보고하고 있으나 주입된 동위원소를 영상화 할 수 없는 단점이 있으나, 현재 전이암의 내부방사선 치료제로 사용되고 있다.

소간세포암의 치료법으로서 일차적으로 수술 절제술이 고려되는 것은 확실한 암종의 제거 뿐 아니라 장기 생존율 면에서도 가장 우수하기 때문이다. 그러나 소간암의 수술제거 대상 환자는 전체 간암환자의 30% 내외이고, 보고에 의하면 수술후 재발율은 1, 3, 5년이 22%, 62%, 75%를 상회하고 있어 간암재발 및 생존율은 종양인자만이 관여하는 것이 아니라는 문제점이 있다. 이러한 이유 등으로 국소치료법이 소개되었고 최근까지 경피 에타놀 주입법이 임상에서 국소 치료의 가장 효과적인 방법으로 인식되고 있다. 아주 최근 고주파 소작술이 소간암 세포치료법으로 소개되면서 절제술과 같은 종양제거효과를 보여 과거의 에타놀 주입법을 대치하여가고 있는 실정에 있다.

홀미움-166 동위원소 체내 방사선 치료는 과거에 진행된 간암의 외부방사선 조사치료와 같은 원리로 생각하고 있으며 또한 I-131, Y-90의 방사성동위원소의 간동맥내 주입에 의한 치료효과를 기본으로 하여 방사선중 대부분인 베타선은 강한 방사선 (~max1.8MeV)을 방출하여 암세포 사멸에 효과적으로 작용하지만 한편 조직침투력(~max 8mm)은 상대적으로 약하여 종양내부에 주입하면 종양괴사는 충분히 일어나도 주위 비종양조직의 방사선 장애는 최소화 할 수 있는 장점이 간세포암 치료제로 이용되는 이유가 될 것이다.

홀미움-166 키토산 용액의 소간세포암내 주입치료의 단기 및 장기 효과를 관찰 분석한 결과는 직경 3cm이하의 간세포암치료 2개월의 CT 추적검사 결과 단1회 치료로 76% 내외 괴사, 2회 치료로서는 86%의 치료효과를 나타내었고 동일한 조건의 소간암치료에 간동맥 화학색전술, 경피에타놀 주입술 등과 비교 검토하였을 때의 치료효과와 3년 생존율은 절대적 차이가 없는 것으로 분석되었다. 즉 소간암 치료 방법은 다양하고 치료효과도 큰 차이는 없는 것으로 이해되지만 상대적인 시술의 편이성, 적응증 및 부작용 등은 치료법에 따라 큰 차이가 있다고 생각된다. Ho-166 키토산은 키토산 용액 1ml 내에 20mCi(74MBq)의 방사능을 함유하고 있어 에타놀에 비해 종양내 주사량이 아주 소량이며 시술은 대부분의 경우 1회로 하고 시술후 잔존암이 있다고 판정되면 재시술을 시행한다. 시술 금기증은 천자를 금하는 출혈성 환자 상태, 키턴제제 과민성 환자 및 간동맥 촬영시 간암종내에 확실한 동정맥 단락이 확인된 환자 등이다.

이 시술의 부작용으로는 경피 주입된 방사성동위원소가 혈관내로 유출되어 골수에 침착으로 발생하는 백혈구와 혈소판 감소증이 20%내외의 빈도로 나타나고 있었으나 특별한 치료 없이 회복되었다. 그러나 치료를 요하는 경우는 5%의 빈도였다. 이외의 부작용은 일시적 통증, 구토, 두통 등이 있었으나 치료 없이 회복되어 이 치료제에 의한 부작용으로

임상적인 문제는 되지 않았다.

## 중 합

체내 방사선 조사 치료법인 홀미움-166 키토산 복합체의 종양내 주입치료로서 직경 3cm 이하의 간세포암 치료결과 심각한 부작용 없이 안전하고 한 번의 시술로도 높은 치료효과를 얻을 수 있는 국소 치료법이라고 생각된다. 생존율의 관점에서는 타치료법과 큰 차이가 없다 하여도 현재 임상에서 사용되고 있는 여러 치료법중의 한가지로 타치료법과 비교하여 상대적 시술의 간편성, 환자의 편의성 및 적응증과 부작용 면에서 보다 우수산 치료법으로 생각되면 앞으로 많은 예의 축적에 의한 장기추적관찰과 타치료법과의 대조 연구가 필요하다.

## References

1. McCready VR, Cornes P : The potential of intratumoral unsealed radioactive source therapy. *Eur J Nucl Med* 2001;28:567-9.
2. Kim JK, Han KH, Lee JT, etc : The long term therapeutic efficacy and the safety of percutaneous holmium injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J of Hepatology* 2003;38(supple 2):6.
3. 이연희, 이종태, 유형식 등 : 마우스피하에 이식시킨 간세포암(SK-HEP1)에 대한 Holmium-166의 효과. *대한방사선의학회지* 1998;38:83-91.
4. 이종태, 김은경, 원종윤 등 : Holmium-166 키토산 복합체의 간동맥 주입에 의한 간세포암치료의 기초와 임상연구. *대한방사선의학회지* 2001;44:221-31.
5. Mumper TJ, Yun RU, Ja M : Neutron-activated Holmium-166 Poly (L-lactic acid) microspheres: A potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. *J Nucl Med* 1991;32:2139-43.
6. Hebra MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, et al : Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology* 1988;169:311-14.
7. Yoo HS, Lee JT, Kim KW, et al : Nodular hepatocellular carcinoma treatment with subsegmental intraarterial injection of I-131-labeled iodized oil. *Cancer* 1991;68:1878-84.

*MEMO*

*MEMO*