

광역학 치료 (Photodynamic Therapy) 기술의 소개 및 동향

I. 서론

90년대 말부터 여러 연구자들은 지난 수십 년 동안 다양한 종류와 세기의 레이저를 개발하고, 민감도가 정밀하고 우수한 다양한 크기 형태의 광학부품들을 개발하였다. 이러한 기술의 발전은 ‘빛’과 ‘생체조직’과의 상호관계를 이해하고 분석하여 의료 및 생체분야에서의 임상 적용에 관한 연구를 가능하게 하였다. 빛과 생체조직의 상호관계에 대한 연구는 빛의 성질인 흡수(absorption), 산란(scattering), 반사(reflection)를 비교 분석하여 생체 내에서 발생하는 현상을 연구하는 것으로서 2000년 초부터는 실제로 임상적용이 가능한 연구결과들이 많이 발표되었다. 이러한 연구결과를 기반으로 현재에는 광학기술을 이용한 질병의 진료 및 치료에 관한 의료기기 및 생체를 구성하는 세포와 조직들에 대한 기능적, 병리학적 응용연구도 분자영상 수준에서 가능하게 하였다. 90년 초기에는 주로 진단분야에 광학기술을 응용한 연구들이 활발하게 진행되었다. 현재 안과나, 전임상용 분자영상연구에 사용되고 있는 대표적인 광학영상 진단 기술은 다음과 같다. 1)생체 내에 존재하는 형광체들의 고유형광특성을 분광학적으로 분석하여 질병의 유무를 구분하는 “분광학적 형광진단법(fluorescence spectroscopic diagnosis method)”, 2)빛의 간섭현상원리를 이용한 “광학 결맞음 영상법(optical coherence tomography)”, 3)“이 광자 현미경(two photon microscopy)”, 그리고 4)기존의 광학영상법의 한계였던 깊이문제를 가장 많이 극복했다는 연구가 많이 발표된 “광음향 영상법(photoacoustic imaging method)” 등이 있다.

광역학치료(photodynamic therapy)의 기본개념은 광감각제(photosensitizer)가 빛(light)과 산소(oxygen)와의 화학적인 상호반



한승희
University of Toronto

응을 유도하여 일항산소(singlet oxygen)와 자유라디칼(free radical)이 인체내부에서 암세포만 선택적으로 괴사시키는 광 치료법이다. 레이저가 아닌 빛을 이용한 치료법은 수천 년 전부터 시작되었으나, 광역학치료는 최근 수십 년의 짧은 역사를 가지고 있는 새로운 치료 기술이라고 할 수 있다. 현재 광역학치료는 임상적으로 암 치료와 일반적인 피부질환 치료에서 가능한데, 두경부(head&neck)암, 뇌(brain)암, 폐(lung)암, 자궁경부(cervix)암, 전립선(prostate)암, 유방(breast)암 등 점 점 넓은 범위로 확장되어 가고 있다. 기존의 주요 암치료방법인 수술(surgery), 방사선치료(radiation therapy), 항암치료(chemotherapy), 유전자치료(genetherapy)법과 같이 광역학 치료법도 독립적으로도 치료가 가능하고, 기존의 치료법들과 상호 보완하여 치료효과를 증대하는 보완치료 방법으로도 가능하다. 최근 치료용 광감각제의 개발과 광감각제와 광원의 전달을 정확하게 가능하도록 기술이 개발되면서 광역학치료는 독립적인 치료기술로 미래 암 치료의 새로운 부분을 감당할 수 있다고 확신하는 많은 연구자들이 미국, 캐나다 유럽 그리고 가까운 일본에서는 연구개발을 하고 있다. 국내에서도 우수한 다중모드 광감각제를 개발하고, 다양한 임상적용 가능성에 대한 연구를 12개 대형 병

원 중심으로 시행되고 있다. 이에 광역학치료가 암을 치료하는 기전원리가 무엇이고, 광역학치료를 시행하기 위한 시스템 구성이 무엇인지, 그리고 현재시행되고 있으며 미래에도 지속될 광역학치료 관련된 연구가 무엇이 있는지를 소개하여 광역학치료에 대한 전반적인 이해를 돕고자 한다.

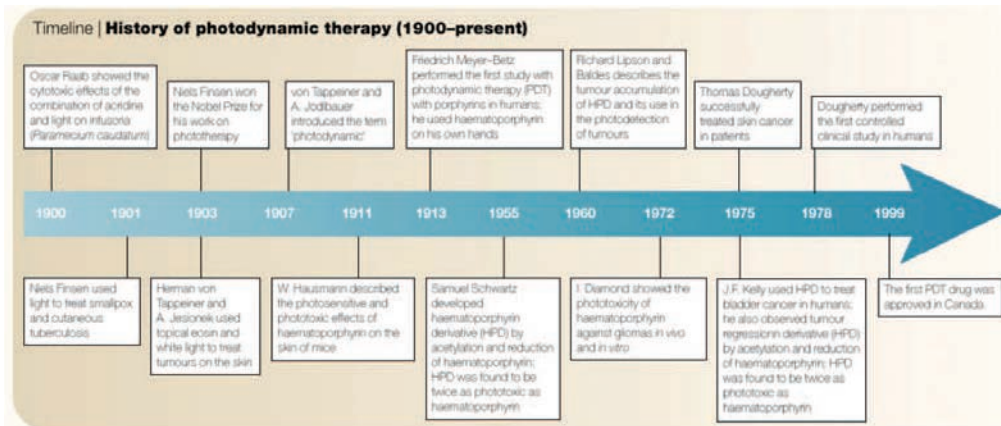
II. 광역학치료 기술의 소개

1. 광역학치료의 역사(History)

빛이 질병의 치료목적으로 처음사용된 것은 수천 년의 역사를 가지고 있다. 고대 이집트, 인도와 중국문명은 고대에 건선, 구루병, 백반증 등의 다양한 범위에 질병 치료를 목적으로 빛을 사용하였다. 19세기 후반에는 덴마크에서 Niels Finsen이 과학적으로 발전시켜 '광치료(phototherapy)'를 개발하고, 1903년에는 피부결핵의 치료를 위한 cabon arc 광선치료법을 개발하여 노벨상을 수상하였다.^[1]

지금으로부터 100년 전에 빛과 특정 화학 물질의 상호작용에 의해서 세포가 죽는다는 연구결과가 발표되었다. 1900년 독일의 Herman von Tappeiner 교수 연구실의 의과대학생이었던 Oscar Raab은 말라리아 치

광역학치료는 광감각제가 빛과 산소와의 화학적인 상호반응을 유도하여 일항산소와 자유라디칼이 인체내에서 암세포만 선택적으로 괴사시키는 비침습적인 치료법이다.



〈그림 1〉 광역학치료의 역사^[4]



료계 연구로 아크리딘 화학물질의 독성에 관한 연구를 수행하고 있었다. 희석된 아크리딘 색소(acridine red)에 노출된 시간의 변화에 따라서 짙신벌레가 모두 죽는 것을 관찰하였으나, 다음 실험에서는 더 많은 시간을 노출하여도 짙신벌레가 죽지 않는 현상을 발견하였다. 두 실험의 차이는 처음 실험을 하는 과정에서는 심한 번개가 쳤다는 사실이 있었으며, Oscar Raab는 이 결과의 차이가 번개에 의해 주어진 빛 때문인가를 확인하는 실험을 하였다. 즉, 빛 없이 색소에만 노출되거나, 색소 없이 빛에만 노출시킨 경우에는 짙신벌레가 모두 살았으나, 빛과 색소를 함께 노출시킨 실험에서는 짙신벌레가 죽는 ‘광역학 반응(photodynamic reaction)’을 발견하였다. 같은 해에 프랑스 신경과 의사인 J.Prime은 간질환자의 치료를 위해서 ‘에오신(eosin)’이란 색소를 투여했는데 그 환자가 햇빛에 노출된 후 노출 부위에만 피부염이 발생하는 것을 발견하였다. 1903년엔 Herman Von Tappeiner와 A. Jesionek가 피부암에 에오신을 바르고 백색광에 노출시켜서 처음으로 “광역학적반응”을 이용한 치료를 시행하였다. 광감각제(photosensitizer)에 해당하는 시약과 빛의 조합으로 광역학적 개념이 시작되었고, 광과민반응에 산소의 필요성이 입증되는 연구가 1904년에 발표되면서 1907년에 ‘산소 의존성 광감각(oxygen-dependent photosensitization)’ 현상이 기본 원리가 되는 ‘광역학 치료(photodynamic therapy)’가 만들어 졌다.^[2]

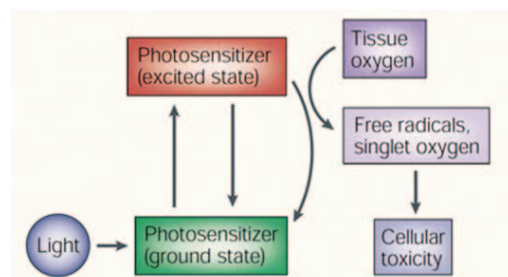
시약을 이용한 근대적인 광역학치료는 Diamond, Thomas Dougherty, Kelly등에 의해서 1970년대부터 시행되었으며,^[3] 광감각제를 사용하는 광역학적 암 치료는 1993년 캐나다 FDA(Food and Drug Administration)에서 부분적으로 공식 승인된 이후로, 현재 미국, 캐나다, 유럽 및 일본 등의 선진 국가에서 조기상태의 몇몇 암종에 대한 치료로 사용되고 있다. 국내에는 1995년 처음으로 도입되었다. 광감각제를 이용한 광역학치료는 기존의 암치료법인 수술, 방사선 요법, 약물요법의 부작용 및 치료 후 후유증 문제를 해결할 수 있는 치료가능성을 입증하는 결과들이 많이 발표됨으로 궁극적으로 미래에 고려해야 할 중요한 암치

료법이 되었다. 최근에는 분자영상이나, 광학영상 진단 기술의 발전이 크게 진전되면서 진단과 치료를 융합하는 ‘테라노스틱’(theranostic) 나노물질 개발이 미래융합의료 기술의 한 획을 만들어 가고 있는데, 여러 가지 진단기술과 융합하는 대표적인 대상으로 광역학치료법이 이용되고 있다, 국내에도 2011년 서울성모병원에 ‘하버드 웰만 광역학치료 센터(Havard Wellam Photomedicine Center)’와 공동으로 센터를 설립하는 등현재 12개의 대형병원에서 레이저치료센터와 광역학 치료 센터가 운영되고 있으며, 테라노스틱을 위한 광감각제 연구개발을 시행하고 있다.

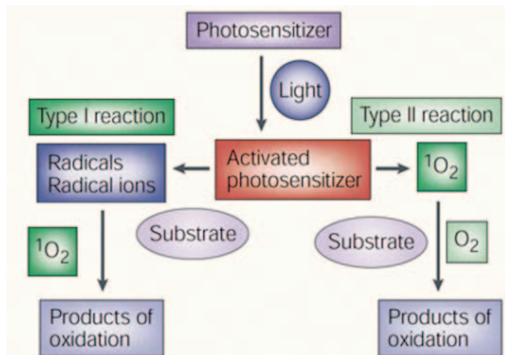
2. 광역학치료의 치료 기전(Mechanism of Photodynamic Therapy)

광역학치료의 작용기전에 관하여는 아직 논란의 여지가 많으나, 일반적으로 광역학치료의 필수적인 3가지 요소는 광원(light), 광감각제(photosensitizer), 그리고 산소(oxygen)이다. 적절한 파장과 적절한 양의 빛을 조사하여 광감각제를 활성화시키면, 활성화된 광감각제가 직접 작용하거나, 활성산소를 생성하여 표적세포에 작용하게 된다. 광감각제는 정맥에 주입하거나 피부에 도포하는 방법 등 다양한 방법으로 투여가 가능하다. 암세포에 광감각제가 축적이 되면 빛이 흡수됨에 따라 광감각제는 기저상태(single state)에서 상대적으로 오랫동안 전기적 활성상태를 가질 수 있는 삼항상태(triplet state)으로 변형되며, 활성화된 삼항(triplet)은 두 가지 종류의 반응을 일으킨다.

첫째 반응은 직접적으로 세포막이나 분자에 반응을 하여 전자 혹은 수소원자의 운송이 일어나면서 라디칼



〈그림 2〉 광역학치료 기전(Mechanism of PDT)^[4]



〈그림 3〉 광역학치료의 Type I 반응과 Type II 반응^[4]

(radical)을 생성해 산화반응을 통하여 세포 독성을 일으킨다. 다른 반응은 triplet 상태인 광감작제가 직접적으로 산소에 에너지를 전달하여 일항산소(singlet oxygen)을 생성하고 불포화 지방산이나 콜레스테롤, 단백질, DNA 등에 반응하여 세포 독성을 일으킨다. 대부분의 광역학치료 효과는 산소 의존적이므로 광감작제의 활성화는 조직의 무산소부위에서는 나타나지 않는다.

Type 1, 2반응은 동시에 발생하며, 이 과정들 사이의 비율은 광감작제의 유형, 광감작제의 농축정도, 산소의 농도, 광감작제와의 결합력에 달려 있다. 높은 반응력과 ROS의 짧은 반감기 때문에 조직 ROS가 생성되는 근처 부위의 세포만 광역학치료의 영향을 직접적으로 받게 된다. 생체에서 일항산소의 반감기는 $0.04 \mu s$이고 따라서 일항산소의 활성반경은 $0.02 \mu m$이다. 이러한 광손상과 세포독성범위는 광감작제의 종류, 광감작제의 세포내, 세포외 분포, 주입된 총 광감작제의 양, 총 광 노출량, 광 영향률, 산소 사용률과 약의 주입과 광선노출까지의 시간 등 여러가지에 영향을 받으며 이러한 모든 인자들은 상호 의존적이다.^[4]

1) 활성산소의 직접 효과

직접적으로 1O_2 에 의해 세포내 구성조직인 mitochondria, membrane system 등의 물리화화적인 손상으로 고유의 작용이 중지됨으로써 종양세포 조직이 괴사하게 된다. Singlet oxygen에 의한 직접적인 종양세포의 괴사는 종양치료에 필요한 6-8-log reduction에 비해 1-2-log reduction보다 적은 양의 효과를 보

인다.

그 이유는 광감각제(photosensitizer)의 불균일한 분포와 조직 내 산소의 농도 및 활성 산소의 짧은 '자유 확산길이(free diffusion length)' (200 \AA), photobleaching 등에 기인한다.

2) 혈관에 의한 효과

혈관손상(vascular damage)와 blood flow stasis는 고형암(solid tumor)에 대한 광역학치료 기술의 중요한 결과이며 long-term tumor control에 기여한다. 대부분의 경우 레이저광원 조사 후 endothelial cell 손상을 가져오고 vessel lumen에서 혈전형성과 곧이어 arterioles, capillaries, postcapillary venules 등에 leukocyte adhesion, vasoconstriction, vascular permeability의 증가 vasodilation 및 혈세포(blood cell)과 platelet의 결집 등의 병리적 장애가 나타난다(시술 부위의 색깔의 변화가 보임). 따라서 혈류 속도의 감소 및 궁극적으로 혈행정지를 유발하여 종양세포의 hypoxia/anoxia와 종양괴사를 유도한다.^[5]

3) 면역학적인 효과

① PDT-induced inflammatory effect : membrane lipid의 photooxidation에 따라 phospholipase A2를 활성화시켜 lipid degradation과 arachidonic acid를 유발한다. 중앙혈관의 상피세포에서는 기적막이 혈관벽에 노출되어 neutrophil, platelet 등이 붙어 혈관작용의 손상과 다양한 inflammatory mediator, 즉 vasoactive substance, clotting cascade, acute phase proteins, proteinase, peroxidase, cytokines, leukocyte chemoattractants, growth factor를 유발한다. 따라서 prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2의 형성, master cell의 degranulation과 histamine, prostaglandine D2, platelet activator factor의 분비는 광역학치료 후의 조직 부종(tissue edema)를 설명해 준다. 이어서



hyperemia, plasma exudation과 stasis가 유발되고 적혈구의 혈관유출 백혈구의 침윤을 야기하며 혈관 벽의 파열이 발생한다.^[6]

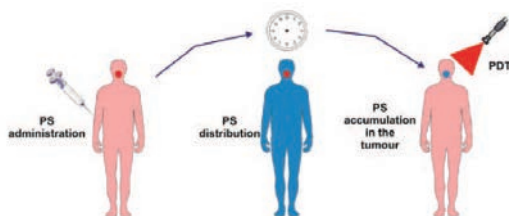
- ② neutrophils에 의한 직접적인 혈관조직 손상 외에 monocyte/macrophages에 의한 tumoricidal activity가 있다. Macrophage는 광역학치료에 의해 손상된 종양세포를 target으로 TNF- α 을 분비하여 종양세포의 직접적인 phagocytization와 hemorrhagic necrosis를 조정하여 tumor regression에 기여한다.^[6]

4) 세포자멸 현상 (Apoptosis)

광역학치료에 유도된 세포자멸은 레이저광원의 조사 후 보통 30분 이내 일어나며 미토콘드리아 (mitochondria) photodamage와 관련 있다. Cytochrome c, mitochondrial factor, mitochondrial permeability의 증가 등이 세포자멸을 유발시키는 작용을 한다.^[7]

3. 광역학치료의 구성 요소

광역학치료를 시술하기 위한 기본구성은 '광원 (light)' 과 '광감각제(photosensitizer)' 로 되어있으며, <그림 4>와 같이 전체적인 치료단계는 2단계로 구성되어 있다. 첫 번째 단계는 광감각제를 혈관으로 주사한다. 광감각제는 전신의 세포에 흡수가 되는데, 정상세포 보다는 특히 암세포에서 더 오래 흡수된 채로 남아 있다. 광감각제 주사후 거의 24~72시간 후에는 정상세포에는 광감각제가 대부분 배출되어 남아있지 않지만 암세포에는 광감각제가 남아 있는 상태가 되고, 이때 치료의 2단계로 종양에 광원을 조사한다. 암세포 내에



<그림 4> 광역학치료의 2단계 과정^[8]

있는 광감각제는 광원에서 조사된 빛을 흡수하여 주변의 암세포를 파괴하는 활성산소를 만들어 낸다.

1) 광원(Light Sources)

광역학치료에 사용되는 빛은 레이저나 다른 종류의 광원이 있다. 레이저광원은 '광섬유(optical fiber)' 케이블을 통해서 인체내부로 전달된다. 예를 들면 광섬유 케이블은 내시경(endoscope)을 통해 폐나 식도로 들어가서 장기에 있는 암을 치료할 수 있다. 많이 사용되는 대표적인 다른 광원으로는 다이오드(diode)와 LED(light emitted diode)가 있으며 주로 피부암 같은 표면의 종양치료에 사용된다.

광원이 광감각제와 반응하여 활성화산소를 만들어 내기 위해서 가장 적합한 파장은 800nm이다. 보다 긴 파장에선 활성화 산소를 유도할 정도로 충분한 세기의 에너지가 전달되지 못하기 때문이다. 최적의 광원선택을 위한 기준은 다음과 같다. 1)반응하는 광감각제의 흡수(형광여기파장), 2)치료대상인 질병의 상태(위치, 크기, 조직의 특성), 3)가격, 4)광원으로 구분할 수 있다. 광역학치료의 임상적인 치료 효율은 치료선량 (dosimetry)의 변화에 따라 결정된다. 선량은 1)조사하는 광원의 전체선량, 2)광원의 조사 시간, 3)광원의 전달 방법으로 구분된다. 광역학치료의 효율을 향상시키기 위해서 광역학치료 전후 모든 치료선량에 대한 정확한 예측과 검증이 필요하다. 치료선량에서 광원의 영향은 여기광원의 파장과 조사하는 에너지밀도인 광량에



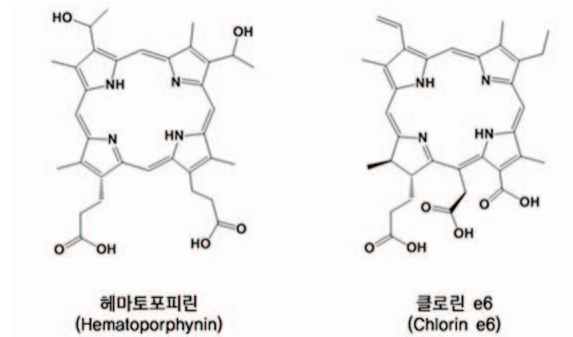
<그림 5> 광역학치료의 광원 a)광섬유 다이오드 레이저(Diode laser delivered by optical fiber), b) LED, c) 필터된 램프^[10]

의해 결정된다. 광량(dose)은 단위면적당 에너지양으로 표시하며 조사에너지 밀도(dosers/cm²)로 나타낼 수 있는 광생물학적(photobiology) 단위이며, 조사강도(power)는 단위면적당 광선의 세기(W/cm²)로 나타내는 물리적인 단위이다. 치료대상인 종양의 조건의 따라 최종 광량(J/cm²)을 계산하여 시술을 하게 된다.

2) 광감각제 (Photosensitizer)

광역학치료에서 광감각제는 암세포의 파괴를 위해서 조사되는 광원의 특정 파장을 흡수되어 활성화되고, 암세포를 파괴할 수 있도록 활성산소를 생산하는 중요한 역할을 한다. 광감각제는 빛에 노출되지 않으면 높은 농도에서도 세포 독성을 거의 나타내지 않다가, 특정 고유 파장의 빛에 의해서 여기(excitation) 될 때에만 반응성 산소종(일항 산소; ¹O₂, 산소라디칼, superoxide, 및 peroxide)을 생성 하면서 독성을 보여준다. 현재 임상허가를 받아서 사용되고 있는 광감각제로 쓰이는 약제는 크게 포피린을 기반(porphyrin-based)으로 한 것과 비포피린(non-porphyrin) 계열로 나눌 수 있다. 개발된 시기에 따라 1세대, 2세대 및 3세대 광감각제

광감각제는 암세포의 파괴를 위해서 조사되는 광원의 특정 파장을 흡수되어 활성화되고, 암세포를 파괴할 수 있도록 활성산소를 생산하는 중요한 역할을 한다.



〈그림 6〉 제 1세대, 제2세대 광감각제^[10]

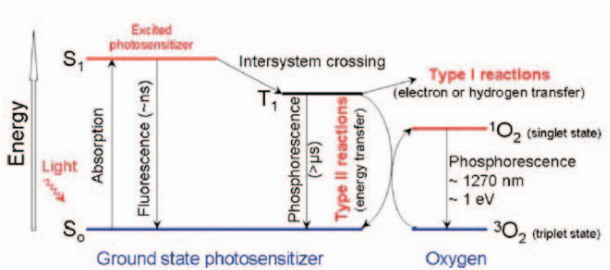
로 나눌 수 있다, 1세대 광감각제는 헤마토포피린(Hematoporphyrin)과 그 유도체들이고, 2세대 광감각제는 ALA(5-Aminolevulinic acid)를 비롯해 클로린(Chlorin), v퍼 푸린(Purpurin), 벤조포피린(Benzoporphyrin), 프탈로 사이아닌(Phthalocyanine), 텍사피린(Texaphyrin) 및 유도체들이 있다. 3세대 광감각제는 화학적 구조나 형태를 변형시켜 암과 같은 특정 조직에 잘 결합되도록 하는 광감각제이다.

대부분의 광감각제는 빛에 조사되기 전에는 기저상태(ground state; S⁰)에 있으며, 무독성 상태이다. 특정 파장의 빛에 조사되면 에너지를 흡수하여 기저상태(S⁰)

〈표 1〉 임상승인 받은 광감각제와 임상 시험 중에 있는 대표적 광감각제들^[8]

PHOTOSENSITIZER	STRUCTURE	WAVELENGTH, nm	APPROVED	TRIALS	CANCER TYPES
Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Porphyrin	630	Worldwide		Lung, esophagus, bile duct, bladder, brain, ovarian
ALA	Porphyrin precursor	635	Worldwide		Skin, bladder, brain, esophagus
ALA esters	Porphyrin precursor	635	Europe		Skin, bladder
Temoporfin (Foscan) (mTHPC)	Chlorine	652	Europe	United States	Head and neck, lung, brain, skin, bile duct
Verteporfin	Chlorine	690	Worldwide (AMD)	United Kingdom	Ophthalmic, pancreatic, skin
HPPH	Chlorin	665		United States	Head and neck, esophagus, lung
SnEt2 (Purlytin)	Chlorin	660		United States	Skin, breast
Talaporfin (LS11, MACE, NPe6)	Chlorin	660		United States	Liver, colon, brain
Ce6-PVP (Fotolon), Ce6 derivatives (Radachlorin, Photodithazine)	Chlorin	660		Belarus, Russia	Nasopharyngeal, sarcoma, brain
Silicon phthalocyanine (Pc4)	Phthalocyanine	675		United States	Cutaneous T-cell lymphoma
Padoporfin (TOOKAD)	Bacteriochlorin	762		United States	Prostate
Motexafin lutetium (Lutex)	Texaphyrin	732		United States	Breast

Abbreviations: ALA, 5-aminolevulinic acid; AMD, age-related macular degeneration; Ce6-PVP, chlorin e6-polyvinylpyrrolidone; HPD, hematoporphyrin derivative; HPPH, 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide-a; MACE, mono-(L)-aspartylchlorin-e6; mTHPC, m-tetrahydroxyphenylchlorin; nm indicates nanometers; SnEt2, tin ethyl etiopurpurin.



(그림 7) Modified Jablonski Diagram을 적용한 광감각제의 기전과정^[8]

에서 여기상태(singlet state; S₁)으로 활성화되고, 여기된 광감각제 중에서 에너지의 일부는 형광(fluorescence)의 형태로 에너지를 발산하면서 안정된 기저 상태로 돌아가고, 대부분 에너지는 intersystem crossing이란 과정을 통하여 삼중에너지 상태(T₁)으로 이동한다. 삼중항 상태에서 두 종류의 반응이 활성화된다. Type I 반응은 활성화된 광감각제와 수소원자의 추출작용 또는 전자전달 반응으로 자유라디칼(free radical) 또는 라디칼 이온이 생성되는 반응이고, Type II 반응은 활성화된 광감각제와 산소분자 사이의 에너지 전달 반응으로 일항산소가 생성되는 반응이다. 일항산소는 세포내 구성성분들과 화학적 반응을 하여 세포를 죽이는데 광감각제의 photobleaching이 일어날 때 일항산소는 계속해서 생성된다.(그림 7)^[8]

지금까지 광범위하게 연구된 광감각제는 1세대 포피린(porphyrin)계열이다. 포피린은 4개의 pyrrole ring이 methine으로 연결된 원구조로 광조사로 적색에서 적갈색의 강력한 형광을 발생한다. 이는 생체 내에서 산화환원 반응에 중요한 작용을 하는 물질로, 인간에게서는 주로 적혈구의 혈색소에 많이 포함되어 있는 물질이다. W. Hausmann은 이러한 반응물들을 처음으로 연구하였고 그는 paramecium과 적혈구를 헤마토포피린과 광선으로 치료하여, 이러한 조합이 세포를 죽인다는 논문을 발표하였다. 거기다 그는 헤마토포피린 투여 후 광선에 노출시킨 쥐에서 피부반응이 일어난 사실을 발표하였다. 이후 조기 암환자에서 시행된 모든 연구에서 가능성 있는 반응을 보여 광역학치료는 합병증 때문에 수술이 불가능한 조기 암환자의 치료에 추천되고 있

다. 유방암, 부인과 암, 안구종양, 뇌종양, 두경부 종양, 대장 직장암, 피부암, 복강내 암, mesothelioma, 담관암, 췌장암은 광역학치료를 이용한 치료가 계속적으로 이루어지고 있다. 그러나 광감각제의 특성과 효능에 대한 잠재적인 한계를 보이며 이러한 기술에 대한 연구가 더더지고 있다. 또 다른 발전저해로 광역학치료가 다른 치료에 반응이 없이 말기질환 환자에게 많이 연구되어졌다는 것이다. 이러한 상황에서 국소적인 효과는 시스템적(systemic)한 병의 예후를 바꾸는데 큰 역할을 하지 못하였다. 더 민감하고 특이적인 광감각제가 개발되어 현재 임상적인 연구가 진행 중에 있으며 이러한 새로운 약의 개발로 광역학치료의 사용방법과 기술 및 효율이 향상될 것이다. 표1은 현재 임상에서 사용중인 승인받은 대표적인 광감각제와 임상 시험중에 있는 승인 대기중의 광감각제를 정리한 것이다.

현재 국내에서 임상용 치료목적으로 사용 가능한 광감각제는 1세대 포피린계인 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 광감각제 전구물질로서 국소 전달에 적합한 차세대 광감각제 중의 하나이며, 광역학적 진단에 더 많이 사용되고 현재 피부암에 한정되어 승인이 난 상태이며 PpIX는 635 nm 흡수파장을 가진다.^[9]

광감각제에 다른 화학적 구조를 결합시켜 암과 같은 특정조직에 잘 결합되도록 하는 다양한 형태의 3세대 광감각제에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 치료 효율이 높은 광역학치료를 시술하기 위하여 광감각제 선정에 고려할 특성을 요약하면 다음과 같다. 1) 빛에 노출되지 않을 때는 독성이 없을 것(low dark toxicity), 2) 빛의 조직 투과 효율 및 깊이가 최대가 되는 근적외선 파장 영역(600~900 nm)대에서 높은 광자 흡수 효율(즉, high molar extinction coefficient)을 보일 것, 3) 근적외선 영역 파장의 빛을 쬐어 봤을 때 일항 산소의 생성효율(singlet oxygen



quantum yield, $\Phi\Delta$)이 높을 것($\Phi\Delta \geq 0.5$), 4)형광 생성 효율(fluorescence quantum yield, ΦF)이 어느 정도 있을 것, 5)병소 부위에 선택적으로 축적될 것, 6)물에 대한 용해도

4. 광역학치료의 임상(Clinical PDT)

〈표 1〉에 나타난 여러 가지 광감각제와 치료 적용이 되는 암과의 관계를 보면 아직까지 광역학치료의 적용 범위가 기존의 암 치료 기술에 비교하여 많지 않음을 알 수 있다. 국내외적으로 가장 보편적으로 치료 대상이 되는 암은 식도암, 폐암, 피부암, 그리고 북미지역에서 많이 시술되는 전립선암이 있다. 이 외에 후두암, 담도암, 대장암, 방광암, 자궁경부암, 그리고 난소암 등에서도 치료가 점점 증가되고 있다. 광역학치료는 조직학적으로 많은 암의 종류에 효과가 있으나, 치료방법이 빛을 직접 종양조직에 전달해야 되고 레이저 광선의 투과 깊이에 대한 한계가 있으므로(보통 1cm 미만) 표재성 종양이나 고형암(solid tumor)의 경우 외경이 2cm 미만인 종양에 치료가 가능하다. 따라서 소화기내시경, 기관시내시경, 방광경, 질경등을 통하여 종양을 볼 수 있고 광원을 직접 전달 할 수 있는 광섬유가 접근이 가능한 암이 치료의 대상이 될 수 있다. 기존의 다양한 암 치료 방법들은 단독 시술도 가능하지만, 병변의 상태와 환자의 상태에 따라서 몇 가지 치료가 서로 보완적인 관계를 형성하여 시술하는 방법들이 최근 많이 진행되고 있다. 광역학치료도 조기병변의 경우 수술 전 1차 치료가 가능하며, 국소적으로 진행된 전이성 암의 경우 수술 전 수술범위를 줄이기 위한 치료의 방법으로 사용된다. 수술 후 보조요법이나 재발된 암에 대한 치료를 위해서도 광역학치료가 사용된다. 광역학치료의 장점은 방사선치료나 항암치료와 달리 반복된 시술에 제한이 없으며 다른 치료와 병합하여 치료가 가능하다. 또 다른 장점은 기능 보존 효과로, 후두암이나 자궁경부암 등의 경우 발생 기능이나 생식 기능을 보존할 수 있다.

최근 대부분의 광역학치료의 적용은 연령에 의한 macular degeneration이나 신생혈관형성과 관련된 다

른 안과적 표재 질환의 치료에 적용되고 있다. Paolo Ortu와 그의 동료들은 동맥의 intimal hyperplasia 치료에서 광역학치료 사용의 발전을 개척했다. Stent implantation 후의 광역학치료 사용이 연구 중에 있으며, 피부학에서는 건선이나 scleroderma와 같은 질환의 치료에 광역학치료가 사용되고 있다.^[11]

Ⅲ. 광역학치료 관련 연구기술 동향(Trend of Technology)

광역학치료의 기술개발 연구는 기존의 광역학치료의 효과를 높이는 요소기술개발에 관한 연구와, 여러 가지 다른 종류의 종양을 치료하기 위한 임상연구가 있다. 치료의 효과를 높이기 위한 연구는 광원과 광감각제의 기존 한계를 극복하는 연구가 진행되고 있다. 광원개발은 저가의 시스템과 이동이 용이한 크기를 목표로 연구 개발되고 있다. 대표적으로 다이오드레이저와 LED 광원이 있는데, 기존의 광원인 레이저는 크기가 크고, 가격이 고가이었다. 치료장비가 고가이면 환자들이 지불해야 하는 치료비가 높게 되어 치료받는데 어려움이 있기 때문에 LED같은 저가형 광원개발이 필요하다. 다양한 종류의 광감각제가 개발되면서 광감각제마다 서로 다른 고유 흡수파장을 가지고 있게 되는데 여러 가지 광감각제에 따라서 사용이 가능한 다양한 파장가변성 광원도 개발되고 있다. 인체 조직내에 존재하는 산란과 반사 때문에 대부분 광은은 깊은 곳에 위치한 종양까지 전달하는데 어려움이 있다. 이를 극복하기 위하여 고출력 다이오드 레이저나, LED를 개발하고, 정확하게 전달하는 방법을 개발하는 연구도 많이 진행되어지고 있다.

광감각제는 임상적용에 가장 큰 단점인 '피부 광민감성 반응'(skin photosensitivity)을 가지고 있는데, 이를 해결하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 소수성(hydrophobic) 광증감제는 광역학 치료 후에도 일부가 피부와 눈에 특이적으로 축적되어 남아있게 되는데, 이렇게 피부 등에 잔존하는 광증감제가 태양광에 노출이 되면 활성화되어 반응성 산소종을 생성해내게 되고 피



부와 눈에 손상을 일으킬 수 있으므로, 환자는 광역학 치료를 받은 후 한 달 정도는 실내에서 생활하도록 권고 받고 있다. 이러한 점이 환자의 생활에 불편을 야기하므로, 이것을 해결하기 위하여 잔존 광증감제의 체내 제거 시간이 2주 이하로 빠른 것을 개발하거나, 항체 등을 이용한 암 표적형 치료제재를 개발하고 있다. 최근 2년 전부터는 일항 산소 생성 효율이 암 조직에서만 높아지는 새로운 개념의 광증감제가 개발이 되고 있다. 현재 미국과 아시아, 유럽에서 새로운 여러 광감작제들이 임상적 사용을 위해 승인되어지고 있으며, 많은 연구자들이 암과 관련된 항체와 결합을 통해 광감작제의 종양 특이성을 향상시키는 연구를 하고 있다.

최근 암 치료 경향은 단독적인 방법으로만 시술하는 것을 벗어나서, 다양한 암 치료 방법이 각자의 장점을 증대시키고 단점을 보완하는 '다중 모드 융합 치료'가 연구되고 있다. <표 2>는 광역학치료와 융합하여 암을 치료하는 연구 결과들을 정리하여 소개한 것이다. 치료방법끼리의 융합이외에도 진단과 치료를 융합한 암 치료 방법도

최근 많이 연구되어 임상에서 시험 중에 있다. 광역학 치료도 형광분광영상이나, 초음파영상기술들과 융합하여 '영상가이드 광역학치료(Imaging guided Photodynamic therapy)'가 연구되어 관련된 다중모드 광감작제 개발도 많이 이루어지고 있다.

IV. 결론

암의 치료는 환자의 상태와 병변의 상태에 따라서 여러 가지 방법을 시술이 가능하다. 그러나 현재로서는 수술법, 방사선치료법, 그리고 항암요법을 임상들이 최우선으로 고려하고 있다. 최근 삶의 질을 추구하는 다방면의 기술개발과 같이 의료분야에서도 고령화 사회로의 진입과 삶의 질을 고려하는 추세가 중요하게 되면서 치료이후의 삶에 영향이 적은 다양한 치료방법들이 연구되고 있다. 광역학치료법은 그중에 가장 앞선 치료법이라고 할 수 있다. 기존의 수술과 항암요법의 단점을 보완하여 점진적으로 대체가능할 것으로 예상된다. 특히, 다양한

미래형 다중모드 융합 광역학치료를 위해서 레이저의 개량, 다양한 형태의 광 파이버 개발, 정확한 선량측정법, 종양 모양에 따른 입체적인 에너지 전달법 개발등의 연구가 필수적이다.

<표 2> 광역학치료와 융합하고 있거나 가능성 있는 기존의 암 치료 방법들^[8]

DRUG OR TREATMENT MODALITY	OUTCOME/RESULTS
CHEMOTHERAPEUTICS AND NOVEL ANTICANCER DRUGS	
Anthracyclines	Doxorubicin improves PDT-mediated tumor growth control in mice ¹⁰³
Platinum compounds	Cisplatin potentiates antitumor activity of PDT in mice ¹⁰³
Antimetabolites	Methotrexate enhances in vitro cytotoxicity of PDT with ALA by upregulation of protoporphyrin IX production ¹⁰⁴
Microtubule inhibitors	Vincristine administered prior to or immediately after PDT improves its antitumor activity in mice ¹⁰⁵
DNA methyltransferase inhibitors	5-azadeoxycytidine prolongs survival of PDT-treated animals and improves tumor growth control ¹⁰⁶
Proteasome inhibitors	Bortezomib enhances PDT-mediated ER stress in cancer cells in vitro and significantly delays post-PDT tumor regrowth in mice ⁶⁸
RADIOTHERAPY	
Two-way enhancement of antitumor effects: PDT sensitizes cancer cells to radiotherapy ¹⁰⁷ and radiotherapy increases anticancer efficacy of PDT, ¹⁰⁸ prolonged tumor growth control induced by combined treatment ¹⁰⁹	
DRUGS MODULATING ARACHIDONIC ACID CASCADE	
COX-2 inhibitors	COX-2 inhibitors (such as NS-398, ¹¹⁰ nimesulide, ¹¹¹ or celecoxib ¹¹²) potentiate antitumor effects of PDT, possibly through indirect antiangiogenic effects
LOX inhibitors	MK-886, which also serves as a FLAP inhibitor, sensitizes tumor cells to PDT-mediated killing ¹¹³
APPROACHES INCREASING OXYGEN DELIVERY TO TUMOR CELLS	
EPO	EPO improves chemotherapy-induced anemia and restores antitumor efficacy of PDT in mice ¹¹⁸ ; however, EPO might also inhibit direct PDT-mediated cytotoxicity toward certain cancer cells ¹¹⁹
Hyperbaric oxygen	Increased antitumor effects of PDT in mice ¹²⁰ and in advanced pleural tumors in humans ¹²¹
Hyperthermia	In various treatment regimens, hyperthermia potentiates antitumor efficacy of PDT in vitro and in animal models ¹²² ; the short time interval between these 2 treatment modalities might increase normal tissue injury via vascular effects ¹²³
TARGETING OF TUMOR VASCULATURE	
Antiangiogenic treatment	Anti-VEGF ¹³¹ or anti-VEGFR ¹³² monoclonal antibodies, matrix metalloproteinase inhibitor (prinomastat), ¹³³ TNP-470, ¹³⁴ and other antiangiogenic agents ^{135,136} as well as adenovirus-driven IL-12 expression ¹³⁷ potentiate antitumor effects of PDT in mice



암종류에 대한 민감도가 우수한 광감각제와 광학분자영상기술이 급진적으로 발전하므로 형광영상이나, 초음파, 광음향 영상 보조의 광역학치료는 조사하는 선량을 실시간 확인하고, 보다 깊은 영역까지 정확하게 빛을 조사할 수 있게 하여 다양한 범위에서의 암 치료를 가능하게 할 수 있다고 기대된다.

미래형 다중모드 융합 광역학치료를 위해서 레이저의 개량, 다양한 형태의 광 파이버 개발, 정확한 선량측정법, 종양 모양에 따른 입체적인 에너지 전달법 개발 등의 연구가 계속 진행되어야 한다. 광역학치료는 광학영상과 같이 화학, 약학, 생물학, 물리학, 공학 등 자연과학 거의 전 분야가 의학에 접목된 융합 기술이며, 이러한 포괄적인 광의학(Photomedicine)의 발전은 미래 암 진단과 치료에 중요한 역할을 할 것으로 기대한다.

참고 문헌

[1] Finsen NR. Phototherapy. London: Edward Arnold, 1901.

[2] Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. NZ J Surg 1991; 61:

[3] Dougherty T, Kaufman J, Goldfarb A, Weishaupt K, Boyle D. Photodynamic therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Resear 1978; 38

[4] Dennis E, J.G.J. Dolmans, Photodynamic therapy for cancer, 2003. vol.3.

[5] Fingar VH, Taber SW, 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:

[6] Dennis ED, Photodynamic therapy for cancer. Nature Review 2003; 3

[7] Xue L, He J. Promotion of photodynamic therapy-induced apoptosis by stress kinases. Cell Death Differ 1999;6.

[8] Patrizia Agostinis, Photodynamic Therapy of Cancer: An Update, CA Cancer J Clin 2011;61

[9] 최용두, 윤성길, 채미진, 광증감제를 이용한 암의 영상 및 광역학치료, Polymer Science and Technology Vol. 19, No. 2, April 2008

[10] Brian C Wilson, Michael S Patterson The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy, Phys. Med. Biol. 2008, 53 No 9.

[11] 전상훈, Photodynamic Therapy, J Korean Med Association, 2007;50(12)



한승희

1990년 2월 연세대학교 물리학과 졸업
 1994년 2월 연세대학교 광학전공 (석사)
 2002년 2월 아주대학교 의학-공학 (박사)
 2009년 10월~현재 서강대학교 SIAT 연구교수
 2010년 1월~현재
 U of Toronto, Department of
 Bio&Medical Physics Visiting Scholar
 2008년 1월~2009년 12월
 연세대학교 의과대학교 암센터 외래교수
 2005년 6월~2008년 4월
 한국전기연구원 광의학연구그룹 선임연구원 (팀장)
 2000년 1월~2004년 10월
 한림대학교 강동성심병원 방사선종양학과
 임상강사

〈관심분야〉
 암진단 및 치료학(광역학치료, 방사선치료, 항암치료), 분자광학영상(Photoacoustic, Fluorescence, OCT)