

소간세포암에서의
Holmium-166-chitosan 복합체
경피주입요법의 치료성적

연세대학교 대학원
의과학사업단
고 흥 규

소간세포암에서의
Holmium-166-chitosan 복합체
경피주입요법의 치료성적

지도 이 중 태 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 12 월 일

연세대학교 대학원
의과학사업단
고 흥 규

고흥규의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2000년 12월 일

감사의 글

진단방사선과학이라는 배움의 길에 들어선 후, 모자란 세계 많은 가르침을 주시고, 바른 학문의 길로 인도해 주신 모든 선생님들, 그리고 의국 동료들에게 감사 드립니다.

특히 이 논문의 길잡이가 돼 주시고, 처음 내딛는 학문의 길에 변함 없는 관심으로 옆에서 돌봐 주신 이 종태 지도 교수님께 각별한 감사의 말씀을 드립니다. 또한 이 논문이 바른 방향으로 나가도록 이끌어 주신 이 종두 교수님과 정 태섭 교수님께도 감사 드립니다.

마지막으로 논문과 같이 이 세상에 태어난 우리 아가와 변함 없는 성원을 보내준 아내에게 모든 영광을 돌리며, 이 세상에 있게 하여주신 부모님과 모든 가족들에게 감사 드립니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서 론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 대상환자	5
2. Holmium-166-chitosan 복합체의 생성	5
3. 조직의 흡수선량 분석	6
가. 계산모델	6
나. 컴퓨터 모의계산	6
다. 흡수선량	7
4. 시술방법	7
5. 합병증 평가	8
6. 치료결과분석	8
III. 결 과	10
1. 치료성적	10
2. 추적기간 중 재발율과 생존율	11
3. 치료효과에 대한 영상적 검사와 혈청 알파태아단백질 수치와의 비교	11
4. 치료에 따른 부작용	17
IV. 고 찰	18
V. 결 론	23
참고 문헌	25
Abstract	28

그림 차례

Fig 1. Geometrical model for simulations in the Monte Carlo code EGS4	9
Fig 2. Complete remission of HCC (hepatocellular carcinoma) after injection of Holmium-166-chitosan complex	13
Fig 3. Partial remission of HCC after treatment	14
Fig 4. Recurrence of HCC after treatment in a distant area	15
Fig 5. Survival rate after treatment	16
Fig 6. Survival rates of non recurred and recurred patients	16

표 차례

Table 1. Monte-Carlo simulation model에 의한 흡수선량	9
Table 2. 추적관찰기간에 따른 치료성적	10
Table 3. 진단시 혈청 AFP 수치	12

국문 요약

소간세포암에서의 Holmium-166-chitosan 복합체 경피주입요법의 치료성적

간세포암은 진단방법의 향상과 정기적인 검진을 통하여 고위험군 환자에서 조기에 소간세포암이 발견되는 경우가 많아졌다. 이러한 환자 중 간기능 저하로 인하여 수술적 절제를 시행 받지 못하여 대체치료방법으로 간동맥 색전술과 경피적 에탄올 주입술등이 시행되고 있으나 치료법의 정립은 이루어지지 않고 있다. 이에 소간세포암의 치료에 있어서 새로운 대안으로 생각되고 있는 방사성 동위원소인 Holmium-166 (Ho-166)-chitosan complex의 경피적 주입요법을 시행하였고 이에 대한 효과와 부작용에 대해 알아보하고자 하였다.

1995년 9월부터 1999년 3월까지 임상적으로 진단된 간세포암 환자 209명에서 초음파 유도하의 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입요법을 시행하였고, 이 중 종양의 최대 장경이 3 cm 이하의 단일 결절을 보이는 45명의 환자를 본 연구의 대상으로 하였다. 남녀의 비는 각각 29명과 16명이었고 평균연령은 56세 (30-68세)였다.

시술방법은 시술 전 먼저 3.5 MHz의 볼록형 탐촉자를 이용하여 종양의 개수와 위치, 그리고 크기를 측정하고 3.5 MHz의 선형 탐촉자를 이용하여 세침으로 종양을 천자하고 종양의 중앙부에서 종양이 최대한 피사를 일으킬 수 있도록 종양의 크기에 따라 740 MBq에서 3330 MBq의 Ho-166-chitosan 복합체를 주사하였다. 시술 후 환자는 1개월, 3개월 그리고 매 6개월마다 초음파 및 역동적 CT (computed tomography)를 시행하여 병변의 피사 혹은 재발 유무를 조사하였고, 혈중 간효소치와 알파태아

단백 (alpha-fetoprotein: 이하 AFP) 검사를 병행하였다.

45명의 대상환자의 추적관찰기간은 4개월에서 48개월 (평균 20.7개월)이었다. 시술 후 완전관해를 보인 환자는 35명 (78%)이었고, 부분관해는 8명 (18%), 관해를 보이지 않은 환자는 2명 (4%)이었다. 치료 후 추적관찰 기간 중의 1년 누적 재발율은 14%, 2년 이후는 34%이었다. 치료 후 누적 생존율은 1년이 86%, 2년 65%, 3년 이후는 62%이었고, 재발이 없던 환자의 평균 생존 기간은 39.5개월로 재발이 있었던 환자의 30.2개월보다 높았지만 통계학적 유의성은 없었다 ($p>0.1$). 시술 전 혈청 AFP 수치는 24명의 환자에서 20 ng/ml 미만의 값을 보였고, 이들 중 4명의 환자에서 종양의 재발이 있었으나 2명의 환자만이 수치의 상승을 보였다. 수치가 20 ng/ml 이상으로 높았던 환자 21명 중 종양의 재발은 2명의 환자에서 있었으며 모두 수치의 상승을 보였다. 모든 환자에서 시술과 관련된 심각한 부작용은 추적관찰기간 중 발생하지 않았다.

결론적으로 소간세포암의 치료에 있어서 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입요법은 높은 치료성적과 낮은 부작용을 보이는 안전한 방법으로 생각된다.

핵심되는 말 : 간세포암; 경피적 체내방사선치료; Ho-166-chitosan 복합체

소간세포암에서의 Holmium-166-chitosan 복합체 경피주입요법의 치료 성적

< 지도교수 이 종 태 >

연세대학교 대학원 의과학 사업단

고 흥 규

I. 서 론

만성 간질환 특히 간경변증이 많은 우리나라에서는 간세포암이 전체 장
기별 암 발생률 및 사망률에서 2위를 보이며 치사율이 높은 주요 악성종양
이다¹. 최근에 고위험군 환자에서 정기적 선별검사가 시행되고 소간세포암
으로 의심되는 병변에 대하여 역동적 CT (computed tomography), MRI
(magnetic resonance imaging), CTHA (computed tomography hepatic
arteriography), CTAP (computed tomography arterio-portography)와 같
은 여러 영상적 복합검사를 시행하여 조기에 소간세포암이 발견되는 경우
가 많아졌다. 이의 치료방법으로 외과적 절제술이 가장 좋은 방법으로 보
고되고 있으나 만성 간질환에 의한 간기능 저하로 수술을 받지 못하는 환
자에 있어서는 사용되기 어렵다. 1980년대 이후에 경동맥 화학 색전술과
경피적 에탄올 주입요법으로 많은 향상된 치료효과를 보이고 있으나 소간
세포암 환자에서 기준이 되는 치료법은 아직 확실히 정립되어 있지 않다

2-6

소간세포암의 치료에 있어서 시험적으로 시도된 경피적 체내 방사성 동위원소 주입요법이 있는데 이는 주로 반감기가 짧고, 고에너지의 베타선을 방출하는 Iodine-131, Yttrium-90등이 사용되어 왔고 최근 우리나라에선 Holmium-166 (Ho-166)이 간암 치료의 새로운 대안으로 그 가능성이 연구되고 있으며 부분적으로 간암 치료에 시도되고 있다. Ho-166은 Holmium-165 (Ho-165)의 활성화에 의해 생산되는 방사성 동위원소로 26.9시간의 짧은 반감기를 보이며, 세포독성을 가지는 고에너지의 베타선(94%, 최고 1.84 MeV)과 함께 감마 카메라로 정량적 영상화가 가능한 소량의 감마선(6%, 최고 0.082 MeV)을 방출한다. 실험적으로 누드 마우스에서 유발시킨 종양에 주입한 결과 Ho-166은 종양의 완전괴사를 유발하며, 정상조직에 대한 부작용에 있어서는 평균 1.23 mm의 연부조직 투과두께를 가져서 종양의 중앙에 투입될 경우 종양 내에만 집중적으로 조사되어 주위 정상조직 손상이 적고 방사성 동위원소의 해리로 인한 주변 장기와의 영향도 나타나지 않는다고 보고되었다⁷⁻¹⁰.

본 연구에서는 동물실험에서 종양치료가 입증된 Ho-166-chitosan 복합체를 환자의 동의 하에, 최초로 진단된 소간세포암에 주입요법을 시행하였고 이의 치료효과 및 부작용을 환자 중심의 임상적 측면에서 얻고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상환자

1995년 9월부터 1999년 3월까지 조직생검을 통하여 진단되었거나, 임상 소견, 종양표지자, 혈관조영술 및 기타 다른 영상검사를 통하여 진단한 간세포암 환자 209명에서 초음파 유도하의 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입치료를 시행하였고, 이 중 다음의 조건에 적합한 환자 45명을 이 연구의 대상으로 하였다. 연구대상 조건은 1) 종양의 최대 장경이 3 cm 이하의 단일 결절을 보이며, 2) 간기능 저하 혹은 환자의 수술 거부로 간절제술을 시행할 수 없으며, 3) 이전의 다른 치료를 시행 받지 않은 경우로 제한하였다. 남녀의 비는 각각 29명과 16명이었고 평균 연령은 56세 (30-68세)이었다. 대상환자는 Child class A인 환자가 20명 (44%)으로 가장 많았고, class B인 환자가 15명 (33%), C인 환자는 10명 (23%)이었다. 활동성 간염을 시사하는 HBsAg을 보인 환자는 28명 (62%)이었다.

2. Ho-166-chitosan 복합체의 생성

실험에 이용된 Ho-166은 시험 당일 오전에 한국원자력연구소에서 다음과 같이 제조되었다. 질산홀륨 화합물인 Ho-165 nitrate pentahydrate ($165\text{-Ho}(\text{NO}_3)_5\text{H}_2\text{O}$)를 원자로에서 활성화시키면 Ho-166 nitrate pentahydrate ($166\text{-Ho}(\text{NO}_3)_5\text{H}_2\text{O}$)가 생성되며 이를 증류수에 용해시켜 Ho-166 용액을 만든다. chitosan은 (1-4)-linked, 2amino-2deoxy- β -D-glucopyranose의 분자식을 가지는 다가양이온성의 물질로 생체 내에서 완전히 분해되는 무독성의 자연 중합체로 300,000-500,000의 분자량을 가진다. 본 실험에서 사용한 chitosan은 동결 건조한 chitosan을 초산 및 주사용수에 넣어 녹이고

아스코르빈산을 멸균 주사용수에 녹여 섞은 후 분주하여 제조한 용액을 이용하였다. 이 chitosan 용액을 시험당일 PH 3.0의 용액 상태에서 Ho-166과 반응시켜 복합체를 만들었으며 이는 1 ml에 740 MBq (20 mCi)의 방사능을 가지는 무색의 용액 형태의 Ho-166-chitosan 복합체로써 이번 연구에 사용되었다.

3. 조직의 흡수선량 분석

가. 계산모델

종양에 Ho-166-chitosan 주입에 따른 조직의 흡수선량은 Monte Carlo code EGS4라는 모델을 사용하였고 이에 관한 수학적 공식은 Prestwich 등이 제안한 것을 사용하였다¹². 이는 종양을 뜻하는 종양의 중심원을 주변의 정상 간조직이 둘러싸며 종양 내에 주입한 Ho-166-chitosan 복합체가 종양 내에만 균질하게 주입되고 주변 정상 간조직에는 없다는 가정 하에 흡수선량을 계산하였다 (Figure 1). 컴퓨터 모의계산상에선 간실질 대신 비슷한 밀도를 가지는 용액상태의 매질을 사용하였다.

나. 컴퓨터 모의계산

EGS4 모델은 전자 (electron)의 경우 10 KeV, 양자 (photon)의 경우 1 KeV 에너지 수준 이상에서 모의계산 되었다. 실제 전자는 계산에 사용된 용액상태의 매질에서 10 KeV의 에너지 수준에서 2.5 μ m를 투과하기 때문에 본 모의계산에서의 1 mm 두께의 대상부피에서는 최저 10 KeV의 에너지 수준은 충분하다고 생각된다. 모의계산은 종양모델 내에서 방출되는 베타선의 초기 에너지, 에너지 방향과 위치를 결정한 후, Ho-166의 베타선 에너지 수준 내에서의 베타선 에너지를 무작위 선정하여 계산하였고, 역시 베타선 에너지의 방향과 위치 또한 종양모델 내에서 무작위 선택하였다.

다. 흡수선량

1 cm의 크기를 가지는 종양에 370 MBq의 방사능을 가지는 Ho-166-chitosan 복합체를 주입한 경우에 종양 내부와 주변 정상 간조직에서의 흡수선량 (36.67-8859 Gy)을 계산하였다 (Table 1). 이 경우 종양 변연부에서 3 mm 이상 떨어진 정상 간조직에는 종양에서 계산되는 흡수선량의 1% 미만인 36.67 Gy가 되고 4 mm이상의 조직에서는 거의 방사선 조사가 이루어지지 않았으므로 환자 치료시 이를 기준으로하여 종양 1 cm 당 370 MBq의 Ho-166-chitosan을 주입하였다.

4. 시술방법

시술 전 모든 환자에게 예상되는 치료효과와 가능한 합병증에 대한 설명하고 시술 동의서를 작성하였다. 시술에 사용한 초음파기기는 Aloka 680 (Aloka, Tokyo, Japan)이었고 사용한 주사침은 6개의 측공이 있는 21 G의 PEIT needle (Hakko, Nagoya, Japan)을 사용하였다. 시술 전 3.5 MHz의 볼록형 탐촉자를 이용하여 종양의 개수와 위치 및 크기를 측정하고 피부에서 수직으로 종양을 천자할 부위에 국소 마취제로 마취하고 3.5 MHz의 선형 탐촉자를 사용하여 세침을 이용한 천자 후 종양의 중앙부에서 종양이 최대한 피사를 일으킬 수 있도록 종양의 크기에 따라 Ho-166-chitosan 복합체를 주사하였다. 추적관찰기간 동안에 재발이 있거나 부분관해 소견을 보인 환자 가운데 3 cm 이하의 단일 병변의 경우에는 재시술을 시행하였다.

5. 합병증 평가

방사성 복합체의 해리에 의한 전신 합병증의 평가를 위하여 혈중 백혈구와 적혈구, 그리고 혈소판의 수를 측정하고 간의 국소적 합병증의 평가를 위하여 혈중 간효소치를, 그리고 종양의 치료 후 재발 유무를 판정하기 위하여 혈중 AFP 수치를 시술 전과 후에 측정하였다.

6. 치료결과분석

시술 후 종양에 대한 추적검사는 시술 후 즉시와 1개월 후에 초음파 검사를 3개월 후에 역동적 CT를 시행하여 종양의 괴사 정도와 재발 유무를 확인하였으며, 그 후 6개월에서 12개월의 간격을 두고 이중시기 역동적 CT를 이용하여 추적관찰하였다. 치료에 대한 완전관해와 부분관해 여부를 조사하였고 재발율과 생존율은 Kaplan-Meier method를 이용하여 계산하였다¹³.

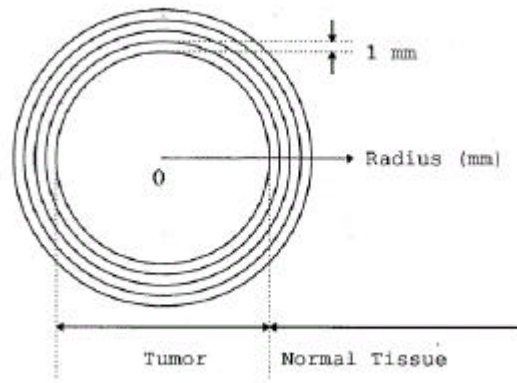


Figure 1. Geometrical model for simulations in the Monte Carlo code EGS4

Table 1. 370 MBq Ho-166-chitosan 복합체를 균질하게 1 cm 크기의 HCC에 주입할 경우 흡수 선량의 분석

Target Region	Outer Radius (mm)	Absorbed Dose (Gy)	Relative Percent Dose	Cumulative Energy Absorbed Fraction
Tumor	5.0	8.859e+03 (±1.60%)*	100	.8478
Normal Tissue	6.0	1.283e+03 (±2.63%)*	14.48	.9372
	7.0	4.077e+02 (±1.62%)*	4.602	.9768
	8.0	1.322e+02 (±3.38%)*	1.492	.9939
	9.0	3.667e+01 (±5.10%)*	.4139	1

* Percent fractional standard deviation

Ⅲ. 결 과

1. 치료성적

대상환자는 총 45명이었으며 시술 후 추적관찰기간은 4개월에서 48개월이었고, 평균 추적관찰기간은 20.7개월이었다. 1년 미만의 추적관찰을 시행한 환자는 22명, 1년 이상 2년 미만은 9명, 2년 이상 3년 미만은 10명, 3년 이상은 4명이었다. 시술 후 시행한 영상학적 검사 상 완전관해를 보인 환자는 35명 (78%)이었고, 부분관해를 보인 환자는 8명 (18%), 치료에 반응이 없었던 환자는 2명 (4%)이었다 (Figure 2, 3) (Table 2).

Table 2. 추적관찰기간에 따른 환자수와 치료성적

추적관찰기간	완전관해	부분관해	무반응	합
1년 미만	15	5	2	22
1년 이상 2년 미만	7	2	0	9
2년 이상 3년 미만	9	1	0	10
3년 이상	4	0	0	4
합	35 (78%)	8 (18%)	2 (4%)	45 (100%)

2. 추적기간 중 재발율과 생존율

추적관찰시점에 따른 재발을 보인 환자는 1년 미만은 7명, 1년 이상 2년 미만은 4명이었으며, 3년 이후에 재발을 보인 환자는 없었다 (Figure 4). 누적 재발율을 Kaplan-Meier method로 계산하여 보면 1년 미만은 14% (95% confidence interval (CI)), 2년 이후는 모두 34% (95% CI)를 보였다. 치료에 따른 생존율은 1년 86% (95% CI), 2년 65% (95% CI), 2년 이후는 62% (95% CI)를 보였다 (Figure 5). 재발을 보이지 않은 환자의 평균 생존기간은 39.5개월로 재발을 보인 환자의 평균 생존기간인 30.2개월보다 길었으나 통계학적 유의성은 0.24로 없었다 (Figure 6).

3. 치료효과에 대한 영상적 검사와 혈청 AFP 수치와의 비교

시술 전 시행한 혈청 AFP 수치를 4군으로 나누어 재발 여부와 비교하였다. 1군은 20 ng/ml 미만을 보인 환자로 24명이었고, 2군은 20 ng/ml 이상 200 ng/ml 미만을 보인 환자로 12명, 3군은 200 ng/ml 이상 1000 ng/ml 미만을 보인 환자로 2명, 그리고 마지막 4군은 1000 ng/ml 이상의 높은 혈청 AFP 수치를 보인 환자로 7명이었다. 1군의 환자중 시술 후 추적검사상 재발은 4명에서 있었으며 혈청 AFP 수치의 증가를 보인 환자는 2명에서만 관찰되었다. 2군의 환자 12명중에서 재발은 2명이었고 모두 AFP의 증가가 있었다. 재발을 보이지 않은 10예의 환자 모두에서 혈청 AFP 수치의 감소를 보였다. 3군과 4군의 환자 모두 혈청 AFP 수치의 감소를 보였고 모두 종양의 재발은 없었다 (Table 3). 결과적으로 종양의 재발에 대한 혈청 AFP 수치의 예민도는 100%, 민감도는 95%이며, 양성예측도는 67%이었다. 그러나 간세포암종의 진단 당시에 혈청 AFP이 높지 않았던 1군의 환자를 제외할 경우 예민도와 민감도는 모두 100%이었다.

Table 3. 진단시 혈청 AFP 수치

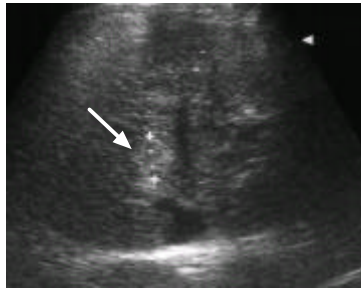
	환자수	재발 환자수	수치 증가 환자수
제 I 군	24	4	2
제 II 군	12	2	2
제 III 군	2	0	0
제 IV 군	7	0	0

제 I 군 ; 20 ng/ml 미만

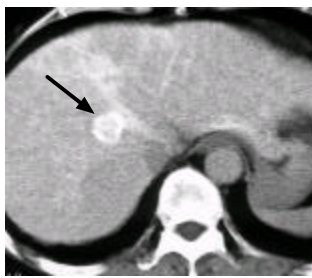
제 II 군 ; 20 ng/ml 이상 200 ng/ml 미만

제 III 군 ; 200 ng/ml 이상 1000 ng/ml 미만

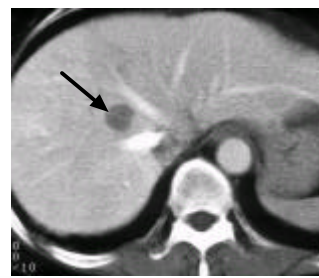
제 IV 군 ; 1000 ng/ml 이상



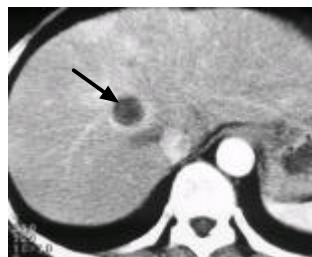
A



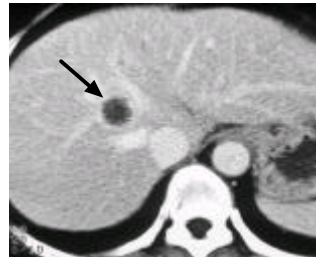
B



C



D



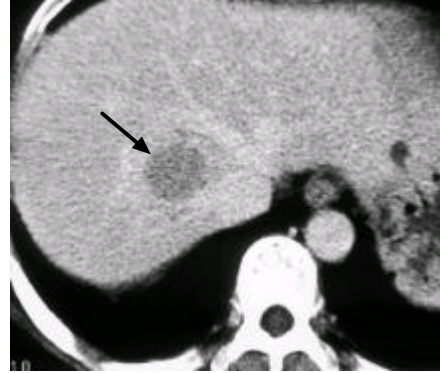
E

Figure 2. Complete remission of HCC (hepatocellular carcinoma) after injection of Ho-166.

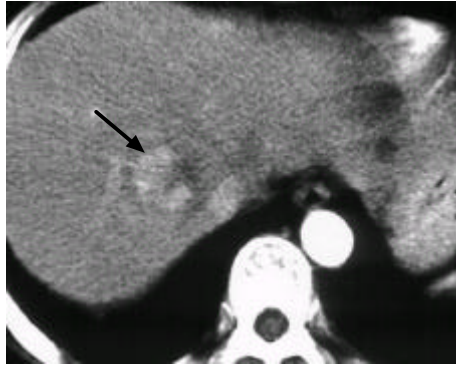
Well defined echogenic nodular lesion, less than 3 cm, is seen in the right lobe of the liver on US (A). On the pre-treated spiral CT (B, C), homogeneous enhancement can be seen in arterial phase, wash-out in portal phase. After treatment homogeneous low density nodule is noted in arterial and portal phase on six months follow-up spiral CT (D, E).



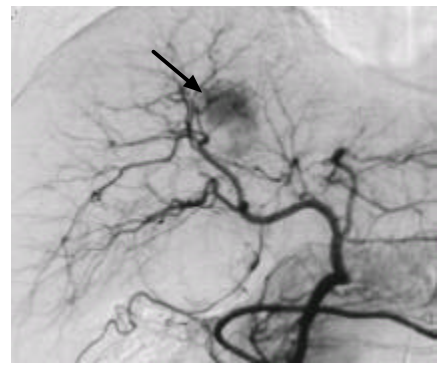
A



B

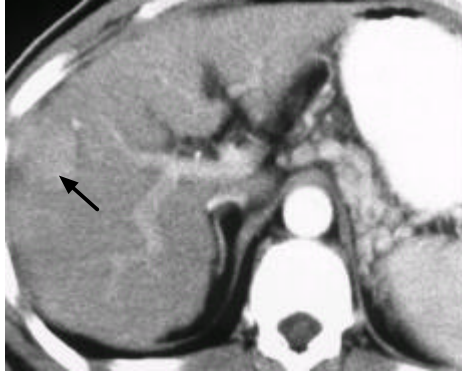


C



D

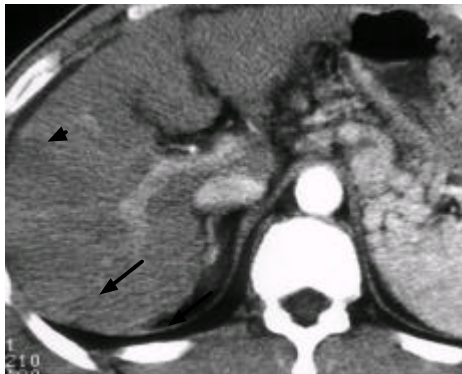
Figure 3. Partial remission of HCC after treatment. Pre-treatment CT scan shows a nodular HCC enhancing in arterial phase and washed out in portal phase at the right lobe of the liver (A, B). Six months follow-up CT scan shows partial remission (C). Arterial enhancing nodule is noted on angiography (D).



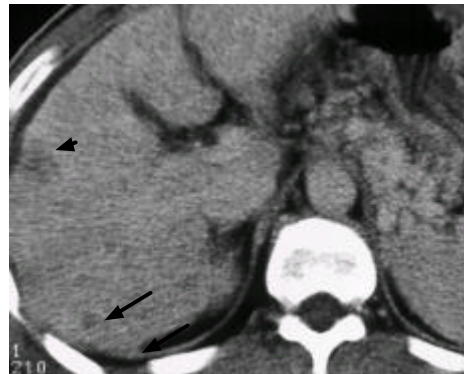
A



B



C



D

Figure 4. Recurrence of HCC after treatment in a distant area. Initially, an enhancing nodule is noted in the right lobe of liver(A, B) on arterial phase. Three months later, treated HCC was shrunken in size (arrow head) but another recurred nodule with only portal wash-out (arrow) is noted at distant site of previous treatment (C, D).

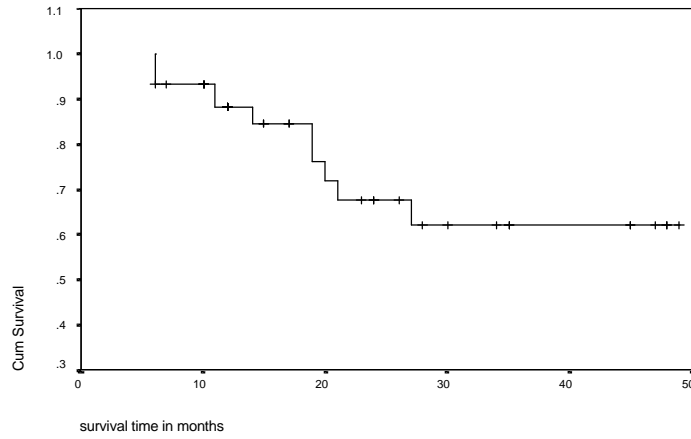


Figure 5. Survival rate after treatment.

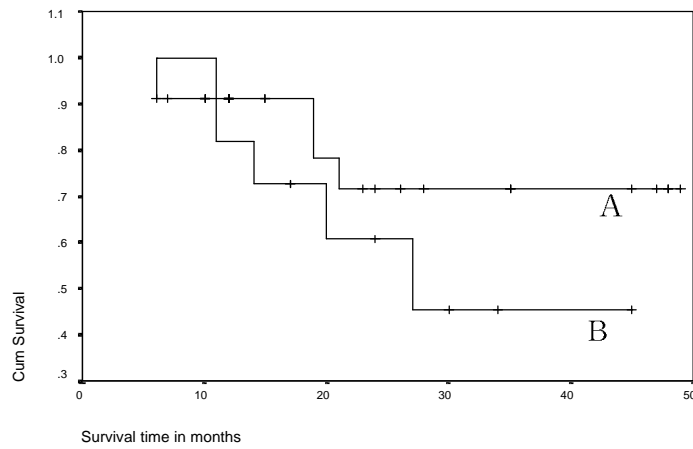


Figure 6. Survival rates of non recurred (A) and recurred patients (B). Survival rates for non recurred patients were higher than for recurred patients without significance ($p > 0.1$).

4. 치료에 따른 부작용

시술 직후 모든 환자에서 시술 부위의 국소적 통증과 경미한 복통을 호소하였으나 모두 대증적 치료로서 시술 3시간 이내에 증상이 소실되었다. 시술 즉시 혹은 시술 후 추적 관찰 기간중 방사성 복합체의 헤리에 의한 심각한 전신 부작용인 빈혈이나 백혈구 감소증을 보인 환자는 없었으며, 또한 심각한 혈소판 감소증을 보인 환자도 관찰되지 않았다. 또한 국소적 합병증을 시사하는 심각한 혈중 간효소치의 상승도 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

간세포암의 치료는 지금까지 많은 방법이 개발되어 왔다. 외과적 절제술은 가장 치료성적이 좋고 생존율을 높일 수 있으나 간세포암 환자에서는 만성 간질환으로 인하여 간기능이 저하되어 있는 경우가 많아 실제 절제술이 가능한 예가 적다는 보고가 많다^{14,15}.

수술적 절제술이 어려운 환자에서 많이 시행되고 있는 방법으로 경동맥 색전술이 있다. 이 치료는 비교적 높은 종양에 대한 치료효과를 보임에도 불구하고 몇 가지 제한점이 있는데, 혈관의 발달이 미약한 저혈관성 간세포암에서는 치료효과를 기대하기 어려우며 간세포암이 피막을 형성하거나 피막외 결절을 형성하는 경우는 치료효과가 낮다고 보고되어 왔다^{16,17}.

초음파 유도하에 경피적 치료법은 1980년대 초반에 일본에서 경피적 에탄올 주입요법을 최초로 보고한 이후 이에 대한 연구가 활발히 이용되어 왔다. 이는 적은 수의 소간세포암에서 경피적으로 초음파 유도하에 단백질 변성과 혈전 및 색전효과가 있어 간세포암의 피사를 유발할 수 있는 에탄올을 반복적으로 주입하여 간세포암을 치료하는 것으로 비교적 간편한 시술법과 소간세포암에 대한 좋은 치료효과가 보고되어 왔다³⁻⁶.

이와는 별도로 종양 치료에 있어서 체내 방사선 치료가 과거로부터 사용되었는데 특히 간세포암에서 Iodine-131, Yttrium-90등과 같은 동위원소를 사용하여 간세포암에서 풍부한 종양 혈관을 통하여 주사되거나 혹은 경피적으로 초음파 유도하에 직접 주입을 함으로써 이들이 방사선에 의한 종양 세포의 피사를 유발하여 시험적으로 치료를 하였으나 방사성 동위원소의 사용에 따른 기술상의 어려움과 정립되지 않은 치료결과로 인하여 널리 사용되지는 못하고 있다¹⁸⁻²⁰.

본 연구에서는 Ho-166-chitosan 복합체를 초음파 유도하에 경피적으로

주입하는 방법을 사용하였는데 Ho-166은 베타선을 방출할 뿐 아니라 소량의 감마선을 방출함으로써 감마 카메라를 이용한 영상이 가능한 동위원소이다. 이 Ho-166은 과거에 생체 내에 주입하기 위하여 glass microsphere 나 혹은 poly (L-lactic) microsphere의 형태로 만들어 사용하였는데 본 연구에서는 chitosan과의 복합체 형태로 만들어 사용하였다⁷⁻⁹. Chitosan은 (1-4)linked, 2amino-2deoxy- β -D-glucopyranose로서 생체분해성을 가지는 무독성의 자연 중합체로서 항응고성을 가지며 섬유모세포를 창상주변에 모이게 하여 상처치유를 촉진시키는 작용 뿐만 아니라, 최근의 연구 결과에 의하면 인간 단핵세포로부터 종양괴사인자의 합성을 촉진시켜 항암작용을 한다는 것이 보고되고 있다²¹.

이러한 Ho-166을 악성 종양의 치료에 이용한 예는 지금까지 많이 발표되지는 않은 바, 1991년 Brown등이 유방암 세포에서 Ho-166이 종양세포의 DNA 복제를 방해하여 종양의 크기를 감소시키고 또한 종양 주변의 암세포의 괴사를 관찰하였다고 보고하였다⁹. 원발성 간암세포에 대한 Ho-166의 생체 내 주입요법에 대한 보고는 아직 없으나 1998년 이등은 누드 마우스에 간암세포를 이식시켜 만든 종양에 Ho-166-chitosan 복합체를 주사하여 종양의 완전괴사를 유발하고 또한 실험적으로 종양의 크기에 따른 완전괴사를 유발하는 Ho-166의 양을 계산하였다¹¹.

본 연구에서는 이 결과를 기본으로 45명의 최초로 진단된 간세포암 환자에서 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입요법을 시행하여 치료효과와 부작용에 대해서 연구하였다.

본 연구에서 치료 후 완전관해를 보인 환자는 35명 (78%), 부분관해는 8명 (18%), 치료에 반응을 보이지 않은 환자는 2명 (4%)이었다. 1년 미만의 추적관찰 기간동안 재발을 보인 환자는 7명, 1년 이상 2년 미만은 4명, 2년 이후엔 재발 환자가 없었다. 이에 따른 누적 재발율은 1년 누적 재발율이

14%, 2년 이후는 34%이었다. 치료 후 생존율은 1년 생존율이 86%, 2년 65%, 3년 이후는 62%이었다. 그리고 재발에 따른 생존율은 차이를 보였는데 재발을 보이지 않은 환자의 평균 생존 기간은 39.5개월로 재발을 보인 환자의 30.2개월에 비하여 생존기간이 길었으나 통계학적 유의성은 없었다 ($p>0.1$). 이러한 결과는 간세포암 환자에서 Ho-166의 주입요법을 시행한 연구가 없어 다른 연구와의 비교는 어려우나 Shiina등이 1993년 146명의 소간세포암 환자에서 경피적 에탄올 주입요법을 시행하고 보고한 바에 따르면 각 1, 2, 3, 4, 5년 간의 생존율이 82%, 68%, 61%, 61%, 61%로 발표하였고 같은 추적관찰기간 동안의 간세포암의 재발율은 26%, 38%, 51%, 60%, 60%로 보고하여 본 연구와 비교하여 비슷하거나 좋은 치료성적을 보였다⁶. 또한 김등이 1995년 소간세포암에서 경피적 에탄올 주입요법으로 치료한 30명 (36개 병소)에서의 평균 18개월간의 단기 추적관찰결과는 전체 관해율 82.9%로 보고하였다¹. 본 연구에서는 추적관찰기간동안 78%의 환자가 영상학적, 그리고 임상적으로 종양의 재발이 없이 완전관해의 소견을 보였고 부분관해를 보인 18%의 환자를 포함할 경우 전체 관해율은 96%로 김등의 연구에서의 완전 관해율인 82.7%보다 높음을 알 수 있다. 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입요법은 이와 같이 에탄올 주입요법에 비하여 더 나은 결과를 보이며, 시술과정 중에도 간세포암의 격막을 통과하지 못하여 여러번의 주입요법을 시행하는 에탄올 주입요법에 비하여 대부분 한번의 시술을 시행하여 치료시 통증을 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 에탄올 주입요법 시에 많은 양을 주입하여 발생하는 간내담도 폐쇄나 간혈관 폐쇄등의 부작용도 상대적으로 드물다. 본 연구에서도 시술시의 국소적 부작용은 없었다.

Ho-166-chitosan 복합체의 간세포암에 대한 주입요법의 결과판정에 있어서 초음파검사나 전산화단층촬영과 같은 영상학적 검사와 더불어 많이

사용되는 것이 혈청 AFP 수치의 측정방법이 있다. 본 연구에서는 모든 예에서 혈청 AFP 수치를 시술 전과 추적 관찰 기간중 측정하여 비교하였는데 종양의 재발에 대한 혈청 AFP 수치의 예민도와 특이도는 각각 100%와 95%로 높게 관찰되었다. 진단 당시 혈청 AFP이 높지 않았던 1군의 환자를 제외할 경우 모두 예민도와 특이도는 100%이었다. 따라서 진단 당시 혈청 AFP 수치가 높았던 환자는 시술 후 추적 관찰 기간중 종양의 재발을 알 수 있는 좋은 지표가 된다고 생각되며, 간세포암중 가장 많은 부분을 차지하는 진단 당시 혈청 AFP이 낮았던 환자라 할지라도 종양의 재발에 대한 예민도가 100%로 매우 높아 시술 후 종양 재발의 조기 발견에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

방사선 동위 원소의 체내 방사선 치료의 부작용은 크게 두가지로 구분할 수 있는데 그 첫번째는 동위 원소가 합성 물질과의 해리로 주입한 곳에 머물지 않고 혈류를 통하여 다른 장기로 확산되어 생기는 부작용과 두번째는 조직 내에 과도한 양을 주입하여 발생하는 경우로 나누어 생각할 수 있다^{22,23}. Ho-166은 생체내에서 조직내 해리에 의한 전신효과를 줄이기 위해 크기가 큰 생체 분해성을 가지는 물질과의 복합체로 주입하며 흔히 쓰이는 물질은 PLA (polylactic acid) microsphere와 chitosan이 있다. Mumper등은 1991년 Ho-166 PLA microsphere를 토끼의 간문맥에 주사하여 94.5%의 방사선량이 간내에 국한된다는 것을 발표하였다⁷. 하지만 약 5.5%는 해리되어 해리된 방사능의 77%는 신장을 통해 배설되지만 나머지는 장관, 골수, 비장에 그 방사선량이 관찰되어 부작용이 예상되었다. Suzuki등이 1998년 발표한 논문에 따르면, 쥐에 이식시킨 악성 흑색종양에 Ho-166-chitosan 복합체를 주입한 결과 Ho-166에 의한 방사선량이 모두 종양 내에 관찰되며, 해리에 의한 방사선량의 측정은 다른 장기나 혈액내에서 관찰되지 않음을 보고하였다²¹. 또한 이등도 쥐에 이식시킨 간세포암

종에서 Ho-166-chitosan 복합체를 종양내에 주입한 결과 모든 예에서 종양 밖에서의 방사선량의 측정은 관찰되지 않아 안전한 종양치료방법의 가능성을 제시하였다¹¹. 본 연구에서도 45명 환자 모두에서 Ho-166 해리로 인한 부작용으로 생각되는 심각한 골수 억제는 관찰되지 않았으며 또한 국소적 합병증으로 생각되는 시술 후의 심각한 간기능의 저하도 추적관찰기간동안 관찰되지 않았다.

이번 연구에서는 몇가지 제한점이 지적될 수 있는데 첫째는 후향적 분석에 의한 환자의 선택에 편견의 가능성이 있으며 3 cm 이하의 단일 병변으로 제한되어 전체 간세포암 환자를 고려할 때 좁은 환자선정기준이라고 생각된다. 둘째는 종양의 크기에 따라 정확한 양의 Ho-166-chitosan 복합체를 균질하게 주입하지 못하였다. 이전의 동물실험에서 제시되었던 종양의 완전괴사를 유발할 수 있는 방사선량보다 많은 양이 들어간 경우가 있었는데 이는 시술시 환자의 호흡이나 초음파에서 병변의 조준에 어려움이 있어 종양의 중앙에 바늘 끝이 위치하지 못하였던 환자들이었으나 모든 경우에서 과도한 주입에 의한 국소적 합병증은 관찰되지 않았다.

V. 결 론

45명의 최초로 진단된 소간세포암 환자에 대하여 초음파 유도하에 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입요법을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 45명 (45명)의 환자중 완전관해를 보인 환자는 35명 (78%)이었고, 부분관해는 8명 (18%), 반응을 보이지 않은 환자는 2명 (4%)이었다.
2. 1년 이내 재발을 보인 환자는 7명, 1년 이상 2년 이내 재발을 보인 환자는 4명이었고 2년 이후 재발을 보인 환자는 없었다. 이에 따른 1년 누적 재발율은 14% (7명/45명), 2년은 34% (11명/45명)이었다.
3. 치료 후 1년 생존율은 86%, 2년 65%, 3년 이후는 62%를 보였다. 재발을 보이지 않은 환자와 재발을 보인 환자는 평균 생존기간이 각각 39.5개월과 30.2개월로 차이를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다 ($p>0.1$).
4. 혈청 AFP 수치는 간세포암종의 재발여부에 대하여 100%의 예민도와 95%의 특이도를 보였다. 특히 혈청 AFP 수치의 높은 예민도는 시술 후 종양의 재발 진단에 있어 간편하고 효과적인 방법으로 생각된다.
5. 추적관찰기간 동안 시술에 따른 부작용, 특히 전신효과에 따른 골수 억제와 같은 심각한 부작용은 없었다.

이번 연구의 결과로, 소간세포암에서 초음파 유도하에 경피적 Ho-166-chitosan 복합체 주입요법은 동위원소 사용에 따른 사용상의 어려움에도 불구하고 안전하고 효과적이며 한번의 시술로 치료효과를 얻을 수 있는 좋은 치료방법으로 생각된다.

그러나 좀더 많은 대상의 환자에서 긴 추적관찰기간 동안의 연구로 치료에 대한 생존율을 알아보고, 장단기 합병증에 대한 연구가 필요하다고 생각된다. 또한 더 나아가 직접 주입요법과 함께 간동맥 도관을 이용한 색전술의 간세포암종에 대한 효과 또한 앞으로의 연구과제라 생각된다.

참고 문헌

1. 김아영, 한준구, 김태경, 윤은주, 이기열, 최병인. 소간세포암의 경피적 에탄올 주입 요법 : 단기 치료 성적을 중심으로 예후인자 분석. *대한방사선의학회지* 1998;38:1051-57.
2. Choi BI, Kim CW, Han MC, Kim CY, Lee HS, Kim ST, et al. Sonographic characteristics of small hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Radiol* 1989;14:255-61.
3. Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18:1121-26.
4. Tanaka K, Okazaki H, Nakamura S, Endo O, Inoue S, Takamura Y, et al. Hepatocellular carcinoma : treatment with a combination therapy of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1991;179:713-17.
5. Sheu JC, Huang GT, Chen DS, Sung JL, Yang PM, Wei TC, et al. Small hepatocellular carcinoma : intratumor ethanol treatment using new needle and guidance system. *Radiology* 1987;163:43-48.
6. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Komatsu Y, Yoshiura K, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma : results in 146 patients. *AJR* 1993;160:1023-28.
7. Mumper RJ, Ryo UY, Jay 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.

8. Turner JH, Claringbold PG, Klemp PF, Cameron PJ, Mantindale AA, Glancey RJ, et al. ^{166}Ho -microsphere liver radiotherapy : a preclinical SPECT dosimetry study in the pig. *Nucl Med Commun* 1994;15:545-53.
9. Brown RF, Lindsith LC, Day DE. $^{166}\text{Holmium}$ containing glass for internal radiotherapy of tumors. *International journal of radiation applications & instrumentation part B. Nucl Med Biol* 1991;18:783-90.
10. 유형식, 이종태, 김기황, 김동익, 서정호, 박창윤, 등. I-131-lipiodol의 간동맥 주입에 의한 원발성 간암 치료의 기초 및 임상적 연구. *대한방사선의학회지* 1988;24:288-99.
11. 이연희, 이종태, 유형식, 문영명, 김병로, 박찬일, 등. 마우스 피하에 이식시킨 간세포암 (SK-HEP1)에 대한 Holmium-166의 효과. *대한방사선의학회지* 1998;38:83-91.
12. Prestwich WV, Nures J, Kwok CS, et al. Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 1989;30:1036-46.
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
14. Maraj R, Kew MC, Hyslop RJ. Resectability rate of hepatocellular carcinoma in rural southern Africans. *Br J Surg* 1988;75:335-38.
15. Okuda K. Diagnosis and nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1990;37:159-64.
16. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N. Clinicoradiological evaluation of recurrence in the residual liver following hepatectomy in 9 patients with hepatocellular carcinoma. *Nippon Shokakibyō Gakki Zasshi* 1987;84:1424-32.

17. Nagasue N, Galizia G, Kohno H, Chang YC, Hayashi T, Yamanoi A, et al. Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: A retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery* 1989;106:81-86.
18. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AKC. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from Yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:293-98.
19. Houle S, Yip TCK, Shepherd FA, Rotstein LE, Sniderman KW, Theis E, et al. Hepatocellular carcinoma: Pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology* 1989;172:857-60.
20. Bretagne JF, Raoul JL, Bourgnat P, Duvauferrier R, Deugnier Y, Faroux R, et al. Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. *Radiology* 1988;168:547-50.
21. Suzuki YS, Momose Y, Higashi N, Shigematsu A, Park KB, Kim YM, et al. Biodistribution and kinetics of Holmium-166-chitosan complex (DW-166HC) in rats and mice. *J Nucl Med* 1998;39:2161-66.
22. Woller I, Conrad K, Smith P, Prieskorn D, Chrisp C, Andrews J, et al. Effects of hepatic arterial Yttrium-90 glass microspheres in dogs. *Cancer* 1988;61:1336-44.
23. Bayouth JE, Macey DJ, Boyer AL, Champlin RE. Radiation dose distribution within the bone marrow of patients receiving Holmium-166-labeled-phosphonate for marrow ablation. *Med Phy* 1995;22:743-53.

Abstract

Evaluation of the Response of Percutaneous Injection of Holmium-166-chitosan Complex in Patients with Small Hepatocellular Carcinoma

Heung Kyu Ko

Brain Korea 21 Project for Medical Sciences

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Jong Tae Lee)

Early detection of a small hepatocellular carcinoma (HCC) by the screening tests such as ultrasonography and serologic test is increasing in high risk patients. For the treatment of small HCC, surgical resection is considered as a gold standard, but most patients are inoperable due to their poor hepatic function. Therefore alternative treatment methods such as hepatic arterial embolization or percutaneous ethanol injection were suggested, however standard treatment method has not been established yet. In this study, percutaneous injection of Holmium-166 (Ho-166)-chitosan complex was attempted to the patients with small HCC, and the effects and complications of the procedure were evaluated.

From the september 1995 to march 1999, 209 patients with small HCC underwent percutaneous injection of Ho-166-chitosan complex. Among them, 45 patients with single mass less than 3 cm in size were included in this study. The mean age of patients was 56 years old, and there were 29 males and 16 females.

Before treatment, a 3.5 MHz convex probe was used for the evaluation

of number, location and size. Using a 3.5 MHz linear probe, a PEIT needle (Hakko, Nagoya, Japan) was introduced into the center of the mass and 740 MBq to 3330 MBq of Ho-166-chitosan complex was injected. After treatment, radiologic studies such as ultrasonography, CT and MRI, and serologic tests such as hepatic transaminase and serum AFP were performed at 1, 3, and 6 month post treatment and regular 6 month follow up was performed.

The mean period of follow up was 20.7 month (4-48 month). The number of patients with complete remission was 35 (78%), incomplete remission was 8 (18%) and no response was 2 (4%). In period less than 1 year, the number of recurred patients was 7 and 4 patients were recurred from 1 year to 2 year. Cumulative recurrence rates were 14% in 1 year and 34% in more than 2 year. Survival rates after treatment were 86%, 65%, 62%, 62% in 1, 2, 3, 4 year. The mean survival period of the non-recurred patients was 39.5 months but that of the recurred patients was 30.2 months ($p>0.1$). Serum AFP was less than 20 ng/dl in 24 patients, another 21 patients showed over 20 ng/dl before treatment. Among them four patients with tumor recurrence showed low AFP level (less than 20 ng/dl) however 2 of them showed increased serum AFP after treatment. Two patients with tumor recurrence and high AFP level revealed elevation of AFP after treatment. Sensitivity and specificity of serum AFP for tumor recurrence was 100% and 95% respectively. No significant local and general complications were not detected in all patients.

In conclusion, percutaneous injection of Ho-166-chitosan complex in small HCC is considered a safe and effective method.

Key Words : hepatocellular carcinoma, percutaneous radionuclide therapy, Ho-166-chitosan complex