간암의 경간동맥 ^{166}Holmium - chitosan 복합체 주입 치료

연세대학교 대학원
의 학 과
문 희 정

간암의 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입 치료

지도 김 명 진 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

문 희 정

차 례

그림 차례 ii

표 차례 iii

국문요약 iv

Ⅰ. 서론 4

Ⅱ. 대상 및 방법 8

1. 대상 환자 8

2. ^{166}Holmium - chitosan 복합체 제조 9

3. ^{166}Holmium - chitosan 복합체 주입 방법 10

4. 치료효과 판정 11

5. 통계적 분석 15

Ⅲ. 결과 15

Ⅳ. 고찰 27

Ⅴ. 결론 32

참고문헌 35

영문요약 39

그림 차례

Figure 1.^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 CR을 보인 3cm 크기의 간세포암을
가진 64세 남자 17-18

Figure 2. 2회의 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 CR을 보인 8.5cm 크기의
간세포암을 가진 53세 남자 환자 19-20

Figure 3. Complete response외의 괴사를 보인 간세포암 21

Figure 4. ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 25%이하의의 종양괴사를
보인 환자..... 22-23

Figure 5. Child A인 환자의 1년 생존율..... 26

Figure 6. Child B인 환자의 1년 생존율..... 27

표 차례

표 1. 치료효과 판정기준..... 12

표 2. 치료반응의 종합평가 분류법 13

표 3. 세계보건기구에서 정한 독성 기준표 15

표 4. 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 6개월내에 CR을 보인 환자의 Child 분류..... 16

표 5. 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 3개월내의 유병율의 원인..... 24

표 6. 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 3개월내 시술과 관련된 사망의 원인 25

국문요약

간암의 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입 치료

간세포암의 치료는 외과적 절제술을 시행하는 것이 가장 효과적이나 대부분의 간세포암 환자는 이미 진행된 간경화, 다발성 종양등으로 인해 수술을 시행하지 못하는 경우가 빈번하다. 간세포암 치료법중 하나인 체외 방사선 조사는 치료효과가 유효하나 주변 조직의 방사선 피폭과 방사선 간염이 문제점으로 남아 있다. 본 연구의 목적은 방사선 동위원소를 이용한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 간동맥을 통해 주입하여 치료한 간암 환자를 대상으로 치료효과, 부작용, 단기생존율을 알아 보는 것이다.

1999년 2월부터 2001년 7월까지 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입한 118명의 간세포암 환자중 1년이상 추적검사가 불가능한 4명을 제외한 114명을 대상으로 하였다. 114명 모두의 환자에서 간경변이 있었으며 간경화 정도는 Child-Pugh 분류를 따랐다. Child Class A는 90명 (78%), Class B는 20명 (19%), Class C는 4명 (3%)이었다. 간세포암 진단후 수술적 치료가 어렵거나 수술을 거부한 환자, 10cm 이하의 간세포암을 가지며, 간동맥조영상 동정맥 또는 동문맥 단락, 문맥 혈전증이 없는 환자, 두개 이하의 섭

식동맥에 의해 공급받는 간세포암을 가진 환자로 간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입을 원하는 환자를 대상으로 하였으며, 같은 섭식동맥을 가지는 하나의 위성결절이 있는 간세포암을 가진 환자를 포함하였다. 환자의 평균연령은 56.7세였고(범위; 20-84세), 남자는 97명 여자는 17명이었다.

간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 투입하기전 1달이내에 시행한 CT상 종양의 직경을 측정하였으며, 평균 직경은 5.1±2.3cm 이었다.

치료후 1개월에서 6개월 사이에 추적 CT촬영과 혈관조영술을 시행하여 종양 괴사효과를 평가하였고 6개월까지 추적검사후 CR 판정을 하였다. 추적기간은 0에서 42개월이었으며 평균 17.6개월이었다.

시술후 1개월에서 6개월간 추적검사시 114명중 72명(63%)의 환자, 81(63%)개의 종양이 CT상 완전괴사를 보이고 혈관조영술상 종양조영음영이 보이지 않았다. 시술 후 발열(11%), 오심(3%), 구토(3%), 복통(1%)의 비특이적인 합병증(18%)외에 간농양(2%), 담낭염(1%), 간부전(4%)등의 심각한 합병증(6%)이 발생하였다. 이외에도 방사선조사가 원인으로 생각되는 백혈구와 혈소판감소증(13%)이 15명의 환자에서 시술 후 3-4주에 발견되었다. 1년 생존율은 전체가 93%였으며 Child A, B에 따라 각각 95%, 78%였다. Child C는 1년 생존

율을 통계학적으로 구할수 없었다.

결론적으로, 간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입은 두개 이하의섭식동맥을 가지며 동정맥 또는 동문맥 단락이나 문맥혈전증이 없는 간세포암 치료에 효과적이며, 합병증의 빈도와 정도는 다른 비수술적 치료법과 비슷하여, 간세포암의 비수술적 치료의 한 양식으로 임상에서 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

핵심되는 말 : 간세포암, ^{166}Holmium-chitosan 복합체, 전산화 단층촬영, 혈관촬영술, 종양괴사

간암의 경간동맥 ^{166}Holmium - chitosan 복합체 주입 치료

<지도 교수 김 명 진>

연세대학교 대학원 의학과

문 희 정

Ⅰ. 서 론

간세포암의 치료는 외과적 절제술을 시행하는 것이 가장 효과적이나, 이미 진행된 간경변, 다발성 종양등으로 인해 수술을 시행하지 못하는 경우가 빈번하다[1,2]. 특히 한국에서는 B형 간염과 동반된 간경변 환자에서 간세포암의 빈도가 높아 수술적 절제가 불가능한 경우가 더욱 많다. 따라서 수술적 절제가 불가능한 간세포암 환자에 대해 여러 치료법이 제시되어 왔는데 경피적 에탄올 주입법, 경피적 고주파 소작술, 간동맥 색전술, 전신적 항암요법, 방사선 조사등이 이용되고 있다[3-9].

이중 체외 방사선 조사는 치료의 간편성과 유효성이 인정되나 선택성이 부족

하여 주변 조직의 손상이 우려되고 방사선성 간염이 발생한다는 것이 문제점으로 남아 있다. 이러한 문제를 해결하려면 방사성 물질을 체내로 투여하여 병소에 집중시킴으로써 정상간과 주변장기의 방사선 피폭을 줄이는 것이 필요하다. 이를 위해 간동맥을 통해 ^{131}Iodine과 ^{90}Ytrrium을 직접 주입하는 치료법이 임상적으로 간세포암 치료에 일부 사용되고 있다[10-13]. ^{131}Iodine-lipiodol을 간세포암의 혈관내에 선택적으로 주입할 경우, 장기간 종양내에 섭취되어 괴사를 유발하는 치료효과가 있으나, 에너지가 높지않아 다량을 주입하여야하고 반감기가 8일로 길고 주입후 32일까지 주위 정상 간조직에서의 방사선이 검출되는 단점이 있다. 특히 갑상선과 폐의 방사선조사가 문제점으로 지적되고 있다[11]. ^{90}Ytrrium은 순수한 베타선만을 방출하고 64시간의 반감기를 가져 ^{131}Iodine보다는 짧은 반감기를 보이고, 최대 10.4mm의 조직 침투능을 가지므로 주위 조직에 대한 영향없이 간세포암에대한 선택적인 치료효과가 보고되었다 그러나 베타선만을 방출하여 동위원소영상을 얻을 수 없는 단점이 있다[13-14].

^{166}Holmium은 반감기가 26.83 시간이고, 95%의 베타선과 5%의 감마선을 방출하여 감마 카메라를 이용한 영상과 방사선량을 정량적으로 측정할 수 있는 장점이 있다[15]. 또한 최대에너지가 1.83MeV로 높을 뿐 아니라 연부조직의 투

과 두께는 평균 2.3mm, 최대 8mm로 종양내부에 주입시 종양내에만 집중적으로 조사되며 주위 정상 간조직에는 영향을 미치지 않으므로 간세포암의 국소적 치료에 적합한 방사선동위원소로 생각된다[15,16].

^{166}Holmium-chitosan 복합체에 사용된 키토산은 키틴을 탈아세틸화한 것으로 glucosamine이 β-1,4 결합으로 길게 중합되어 있고 금속 양이온과 킬레이트를 잘 형성하며 독성이 적고 생분해성과 생체적합성이 뛰어나다[17]. 특히 키토산은 홀뮴과 안정한 킬레이트를 형성하여 pH에 따른 점도 변화를 나타낸다[18]. 본 연구에서 사용한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체(Milican^{R}, 동화약품, 서울, 한국)의 키토산용액은 동결건조한 완제품으로 게의 껍질에서 추출한 키틴을 초산 및 주사용수에 넣어 녹여 섞은후 분주하여 조제한 것으로 준비가 쉬울뿐 아니라 다루기도 쉽다[19].

누드 마우스 피하에 실험적으로 유발한 간세포암에 대한 경피적 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 치료는 종양외의 장기나 조직에 직접 장해나 해리에 의한 부작용이 거의 없이 종양의 괴사를 유발할 수 있어 체내방사선 치료제로 유용하다고 보고되었다[16].

간세포암 환자 24명을 대상으로한 연구에서도 종양 1cm 당 20mCi

^{166}Holmium-chitosan 복합체를 경피적으로 주입함으로써 63%에서 완전괴사가 있었으며 부작용이 적어 안전한 요법임이 입증된바 있다[20].

그러나, 경피적 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입 치료는 종양의 크기가 큰 경우 균등한 방사선 분포를 기대하기가 힘들고, 간세포암이 초음파 유도하에 천자가 가능한 부위에 위치해야 하며 횡경막하나 피막하에 위치하거나, 주혈관과 인접한 경우, 또는 병변이 초음파상 간실질과 비슷한 에코를 보이는 경우등은 시행하기 어렵다. 경피적으로 천자가 어려운 위치에 있거나 크기가 5cm이상으로 큰 경우 경피적 접근은 어려워 경간동맥을 통한 치료를 생각해 볼 수 있다.

키토산은 자연중합체로 pH 4 이하에서는 용액상태이나 알카리 상태(pH 7이상)에서는 점도가 증가하여 젤화 되는 성질이 있어 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입시 종양혈관이 풍부한 간세포암에 집적되고 젤화 되므로 종양에 충분한 방사선량을 조사할 수 있어 간세포암 치료에 이용할 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 성견에서 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입한 경우 혈액이나 소변으로의 배출은 미미하며 대부분이 간에 집적되는 소견을 보였으며, 치료용량내에서는 정상 간조직에 의의있는

조직학적 변화를 초래하지 않았다[19].

이 연구의 목적은 간세포암 환자에대한 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입술후 치료효과, 부작용, 단기생존율등을 알아보고자 한다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 대상환자

1999년 2월부터 2001년 7월까지 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입한 118명의 간세포암 환자중 1년이상 추적검사가 불가능하였던 4명을 제외한 114명을 대상으로 하였다. 전체 129개의 간세포암에 대해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입하였다. 간세포암 진단후 수술적 치료가 어렵거나 수술을 거부한 환자로써, 동문맥 또는 동정맥 단락이나 문맥 혈전증이 없으며, 두개 이하의 섭식동맥에 의해 공급받는 10cm 이하의 간세포암을 가진 환자로 간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입을 원하는 환자를 대상으로 하였으며, 같은 섭식동맥을 가지는 하나의 위성결절이 있는 간세포암을 가진 환자를 포함하였다. 환자의 평균연령은 56.7세였고 (범위; 20-84

세), 97명이 남자, 17명이 여자였으며 남녀 성비는 5.7:1이었다.

114명 모두의 환자에서 간경화가 있었으며 간경화 정도는 Child-Pugh 분류에 따랐다. Child class A는 90명 (79%), Class B는 20명 (18%), Class C는 4명 (4%)이었다.

114명의 환자에서 129개의 간세포암에 대해 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입하였다. 시술하기전 1달이내에 시행한 CT상 종양의 직경을 측정하였고, 평균 직경은 5.1±2.3cm (범위, 1.5-10cm)이었다.

간세포암의 진단은 간염, 간경화가 있는 환자에서 나선 CT상 간세포암에 합당한 소견을 보이거나, 영상으로 진단이 어려운 경우 미세침흡인생검술의 병리학적 진단을 시행하였고, 혈청태아단백 수치의 증가를 참고하였다 (>500 IU/mL). 추적기간은 0에서 42개월이었으며 평균 17.6개월이었다.

2. ^{166}Holmium-chitosan 복합체 제조

^{166}Holmium-chitosan 복합체의 홀뮴은 질산홀뮴 화합물로 시술 당일 오전에 한국원자력연구소에서 제조하여 오후에 주입하였다. ^{166}Holmium nitrate pentahydrate (165-Ho$(NO_3)_3 5H_2O$)를 주사용 증류수에 녹여 용액 1ml로 만들

었다. 키토산은 (1-4)-linked, 2 amino deoxy-β-D-glucopyranose로서 다가 양이온성, 생물분해성, 무독성의 자연중합체이며 분자량은 300,000-500,000 이다. 본 시술에서 사용한 키토산은 동결건조한 제품으로 게 껍질에서 추출한 키틴을 초산 및 주사용수에 넣어 녹이고 아스코르빈산을 멸균 주사용수에 녹여 섞은 후 분주하여 제조한 완제품을 이용하였다(Milican^{R}, 동화약품, 서울, 한국).

^{166}Holmium-chitosan 복합체는 시술당일 오전에 ^{166}Holmium 용액을 키토산 용액 한바이알에 넣어 만들었으며 이 결과 생성된 ^{166}Holmium-chitosan 복합체는 무색의 액체로 1ml에 20mCi의 방사능을 함유하도록 조제하였다.

3. ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입 방법

대퇴 동맥 천자 후, 도관을 상장간막동맥에 위치하여 혈관 조영술을 시행하여 문맥 혈전증 여부를 확인하였다. 이후 간동맥에서 조영술을 시행하여 동문맥, 동정맥단락이 없음을 확인한후, 섭식동맥을 찾아 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입하였다. 간세포암 1cm당 20mCi의 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 3Fr 도관을 통해 서서히 주입하였다.

시술직후 감마 카메라를 이용한 동위원소 영상검사를 시행하여, 주입한 ^{166}Holmium 방사능의 종양내 집적여부를 관찰하였다.

4. 치료효과 판정

치료 1달후 나선 CT나 혈관 촬영술을 시행하여 종양괴사 정도를 평가하였다. 또한 치료후 6개월까지의 추적 CT촬영이나 혈관조영술을 시행하여 종양괴사효과(tumor necrosis: TN)나 종양축소효과(tumor regression: TR)를 평가하여 종양 치료효과(therapeutic effect: TE)를 알아보았다. 6개월까지 시행한 CT나 혈관촬영술상 재발이나 다른 부위에 종양이 새로 생긴 경우는 CR에 포함하지 않았다. 종양괴사효과는 나선 CT상 동맥기나 문맥기에 전혀 조영증강이 일어나지 않는 부위를 종양괴사부위로 판단하였다. 한 개의 종양에 여러 개의 단면이 있는 경우에는 원칙적으로 각 단면의 면적의 합을 구하여 산출하되, 최대단면이 종양전체의 소견을 대표할 수 있다고 판단되는 경우에는 최대 단면의 소견으로 판단하였다. 또 측정 가능한 병소가 2개 이상 관찰되는 경우에는 각 병소의 면적의 합을 구하여 산출하였다.

종양축소효과는 최대단면의 치료 전후의 변화로 산출하며, 치료전 영상소견은

치료전 4주 이내의 것으로 측정하였다.

종양괴사정도와 종양축소효과 판정은 표1과 같으며 대한간암연구회의 원발성 간암 규약집을 따랐다[21].

표 1. 치료효과(Therapeutic effect, TE) 판정기준

등급	종양괴사효과(TN)	종양축소효과(TR)	종양치료효과(TE)
1	0%	0%, progression	any TN, TR 1
2	0%<TN≤25%	0%<TR≤25%	TN 2 or TR 2
3	25%<TN≤50%	25%<TR≤50%	TN 3 or TR 3
4	50%<TN<100%	50%TR<100%	TN 4 or TR 4
5	TN : 100%	TR : 100%	TN or TR 5

TN: tumor necrosis

TR: tumor regression

TE: therapeutic effect

같은 섭식동맥을 가지는 위성결절과 같은 동반 병소의 치료효과는 소실

(disappearance; D), 축소 (regression; R), 불변 (no change; N), 진행 (advance; A)의 4단계로 분류하여 치료반응의 종합평가 분류에 이용하였다(표 2).

표 2. 치료반응의 종합평가 분류법

종합평가	종양치료효과	동반병소치료	새로운 병소
CR	TE5	D	no
PR	TE4	R	no
MR	TE3	R	no
NC	TE2	N	no
PD	TE1	A	

CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response;

NC, no change; PD, progressive disease

D, disappearance; R, regression; N, no change; A, advance

1개월후 추적 CT상 치료효과(Therapeutic effect, 이하 TE) 1-4등급의 종양

괴사를 보인 환자중, 환자가 동의한 경우 2번째 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 간동맥을 통해 주입하였다. 그러나 환자가 동의하지 않는 경우나 적응증이 되지 않는 경우에는 경간동맥화학색전요법, 전신적 항암치료등 다른 치료로 대치하였다. 2회의 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 TN 5등급을 보인 경우 CR로 포함하였으나, 다른 치료와 병행한 경우는 CR에 포함하지 않았고 1번의 치료후 보인 종양괴사와 종양축소효과로 종양치료효과를 판단하였다.

치료와 관련되어 발생한 백혈구감소증은 정상이었던 백혈구가 4,000ml/μL 이하로 감소하거나, 시술전 백혈구 수치가 4,000ml/μL 미만이었을 경우 세계보건기구 분류상 2등급이상으로 감소한 것으로 정의하였고, 혈소판감소증은 100,000ml/μL이하로 감소하거나, 시술전 혈소판수치가 100,000ml/μL 미만이었을 경우 세계보건기구에서 정한 독성 기준표를 기준으로 2등급 이상 감소한 경우로 정의하였다(표3).

시술과 관련된 사망은 치료후 3개월이내 사망한 환자로 정의하였다.

표3. 세계보건기구에서 정한 독성 기준표

	G0	G1	G2	G3	G4
WBC (1,000/μL)	>4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	<1
Plt (10,000/μL)	>10	7.5-9.9	5-7.4	2.5-4.9	<2.5

5. 통계적 분석

자료분석은 SPSS 11.0을 이용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier actuarial method로 산출하였다.

Ⅲ. 결과

총 72명(63%)의 환자에서 81(63%)개의 종양이 6개월간 CT상 완전괴사를 보이고, 혈관촬영술상 종양조영음영이 보이지 않았다(Figure 1). 추적 CT나 혈관조영술상 TE 5등급, CR을 보이는 환자는 간경변정도에 따라 표4과 같다.

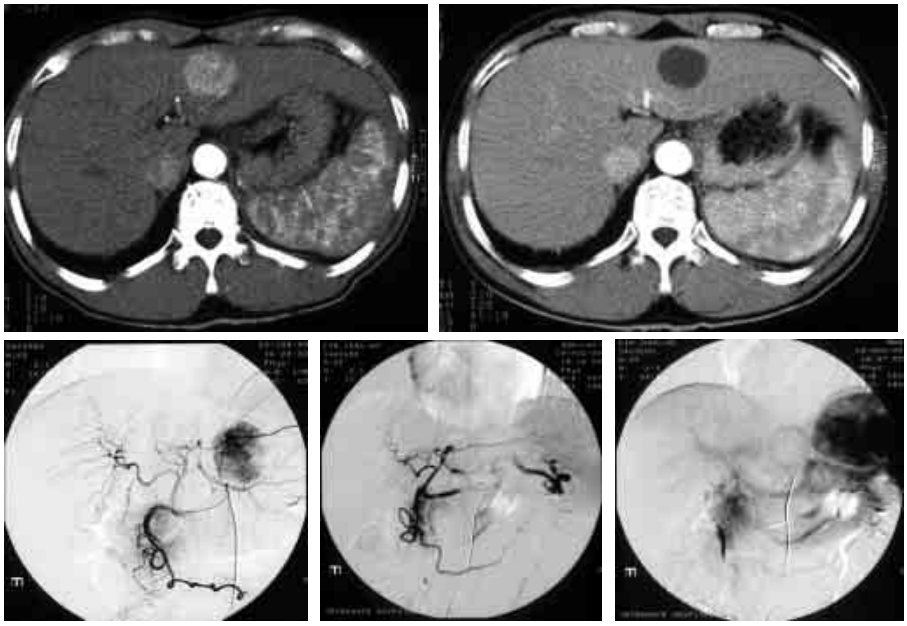
TE 3-4등급의 종양괴사정도를 보인 7명의 환자에서 종양생존부위에 2번째 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 주입하였고, 2회의 시술 후 완전괴사를 보인 7명도 TE 5등급, CR인 72명에 포함되었다(Figure 2).

표 4. 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 6개월내에 CR을 보인 환자의 Child 분류

	Class A (n=90)	Class B (n=20)	Class C (n=4)	Total (n=114)
< 3cm (n=26)	17	5	0	22 (79%)
> 3cm (n=88)	42	8		50 (56%)
Total	59 (82%)	13(18%)		

Figure 1. ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 CR을 보인 3cm 크기의 간세포암을 가진 64세된 남자 환자

a) b)



c) d) e)

a). ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입전 초기 CT상 동맥기에 조영증강을 보이는 3cm 크기의 간세포암이 간좌엽에 있어 홀뮴 60mCi를 주입하였다.

b). 치료 1달후 추적 CT상 간세포암은 완전괴사를 보였다.

c). ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입전 혈관조영술상 간좌엽에 간세포암의 조영증강이 있었다.

d and e). 1달후 추적 혈관조영술상 간세포암의 종영증강은 소실되었으며 지연

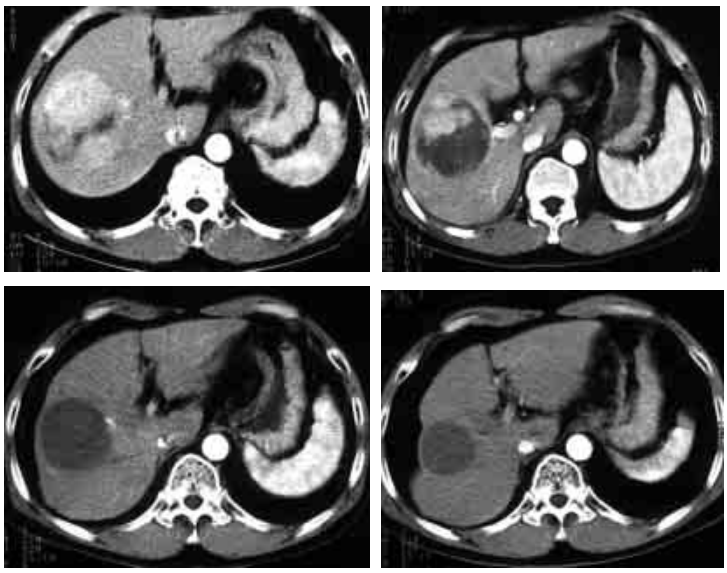
기 혈관촬영술에서 이전의 종양주위로 테두리 모양의 조영증강이 관찰

되는데 이는 종양의 생존부위가 아닌 완전괴사 주위의 염증반응에 의한 소

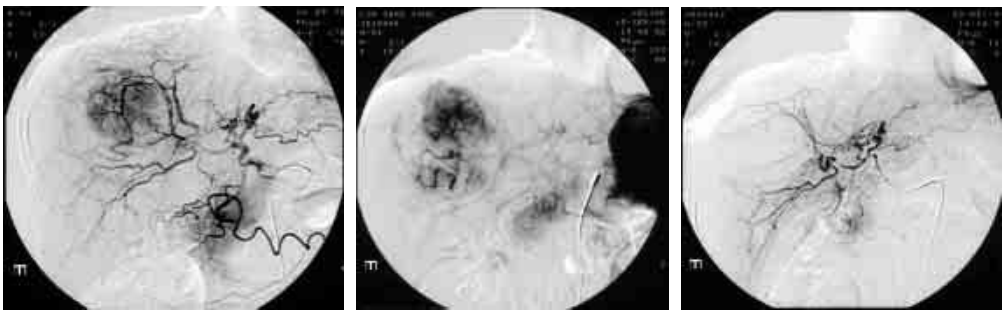
견이다.

Figure 2. 2회의 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 CR을 보인 8.5cm 크기의 간세포암을 가진 53세 남자 환자.

a) b)



c) d)



e) f) g)

a). 초기 CT상 동맥기에 조영증강을 보이는 간세포암이 간우엽에 있어 홀뮴

160mCi를 간동맥을 통해 주입하였다.

b). 1달후 추적 검사상 70%의 종양괴사가 관찰되었고 크기는 6cm으로 감소하였다. 이후 60mCi의 홀뮴을 다시 주입하였다.

c). 2번째 시술후 시행한 CT상 완전괴사를 보였다.

d). 1년후 시행한 CT상 완전괴사를 보이는 종양의 크기는 4.5cm으로 더욱 감소하였고 간피막의 수축이 관찰되었다.

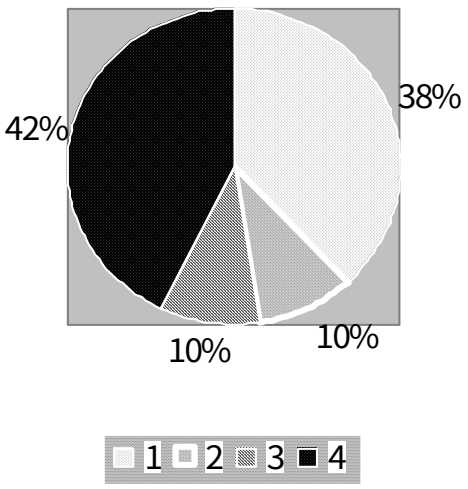
e). 초기 혈관조영술상 간우엽에 간세포암을 시사하는 조영증강이 관찰되었고 홀뮴 160mCi를 간동맥을 통해 주입하였다.

f). 1달후 추적 혈관조영술상 종양의 생존부위를 시사하는 조영증강이 있었고 60mCi의 홀뮴을 다시 주입하였다.

g). 2번째 혈관조영술 시행 1달후 시행한 추적 혈관조영술상 종양의 생존부위를 시사하는 조영증강은 없었다.

총 114명의 환자중 CR이 아닌 환자는 42명(37%)이었다. TE 1등급인 0%의 종양괴사를 보인 PD(progressive disease)환자는 16명(38%), TE 2등급인 종양괴사 0-25%인 NC(no chane)환자는 4명 (10%), TE 3등급인 종양괴사 25-50%인 MR(monir remission)환자는 4명 (10%), TE 4등급인 종양괴사 50-100%인 PR(partial remission)환자는 18명 (42%) 이었다(Figure 3, 4).

Figure 3. Complete response외의 괴사를 보인 간세포암

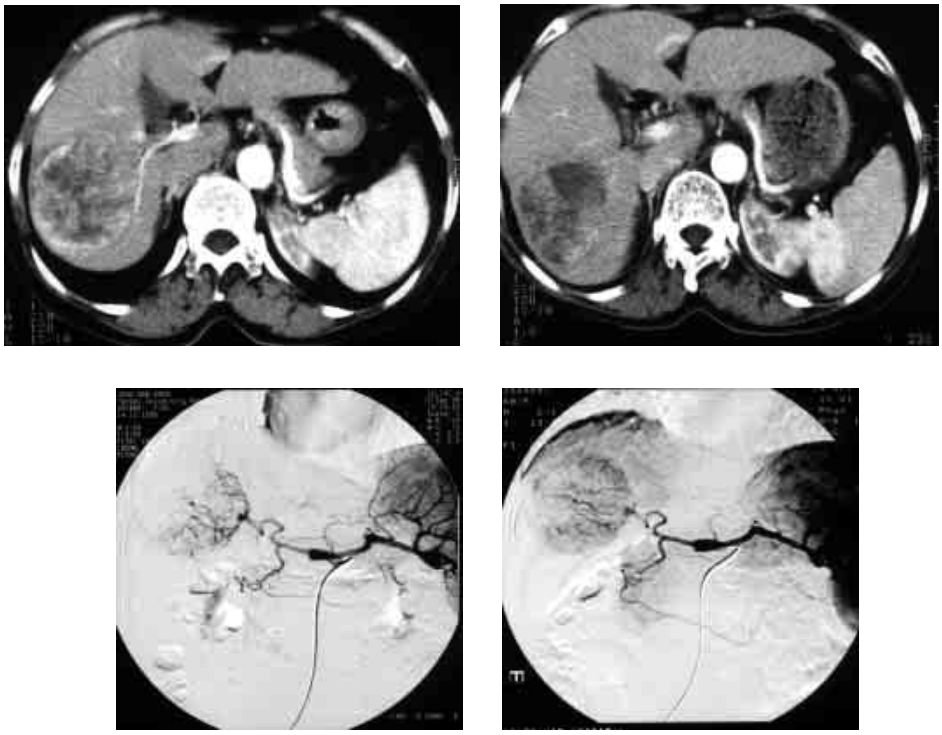


1, PD(progressive disease); 2, NC(no change); 3, MR(minor response);

4, PR(partial response)

Figure 4. ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 TE 2등급인 25%이하의 종양괴사를 보인 환자.

a) b)



c) d)

a). 간우엽에 CT상 동맥기에 조영증강을 보이는 7cm 크기의 간세포암이 관찰되어 간동맥을 통해 140mCi의 홀뮴을 주입하였다.

b) 시술 1달후 시행한 추적 CT상 25%이하의 종양괴사를 보였다.

c). 초기 혈관조영술상 간우엽에 간세포암을 시사하는 조영증강이 있어 간동맥

을 통해 140mCi의 홀뮴을 주입하였다.

d). ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입 1달후 시행한 CT상 25%이하의 종양괴사를 보이며, 혈관촬영술상 거의 변화없는 혈관분포상태를 보였다.

시술을 받았던 환자에서 이전 간세포암의 변연부에 국소적 재발은 3명(4%)이었다.

간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 투여후 보이는 임상경과는 오심(n=3, 3%), 구토(n=3, 3%), 발열(n=12, 11%), 혈청 트렌스아미나제의 증가(n=4, 4%), 복통(n=1, 1%)등의 비특이적 증상이 총23명(18%)에서 2일이나 3일까지 나타났고 보존적 치료로 호전되었다. 심각한 부작용으로는 간부전(n=4, 4%), 간농양(n=2, 2%), 담낭염(n=1, 1%)등이 발생하였다. 또한 방사성동위원소인 홀뮴과 관련된 합병증으로 백혈구와 혈소판감소증(13%)이 유발되었다(표5).

표5. 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 3개월내의 유병율의 원인

	Child A (n=90)	Child B (n=20)	Child C (n=4)	
Pancytopenia	11	3	1	15(13%)
Liver abscess	1	1	0	2(2%)
Hepatic failure	2	2	0	4(4%)
Cholecystitis	1	0	0	1(1%)

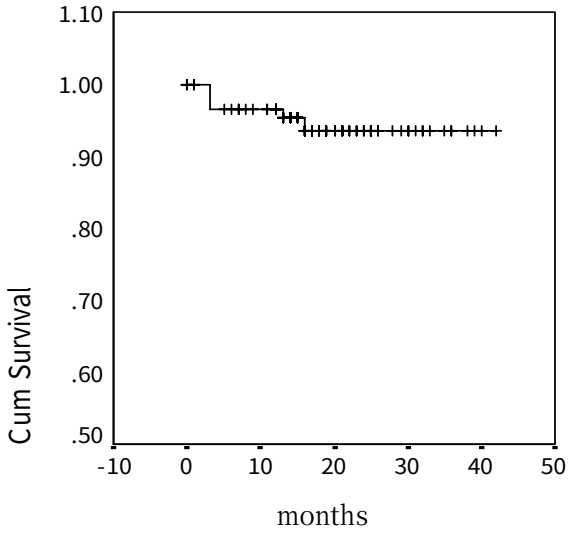
시술후 시술과 관련하여 3개월 이내의 사망률은 전체 114명중 6명(5%)이었고, Child Class A가 90명중 2명(2%), B가 20명중 3명(15%), C가 4명중 1명(25%)이었다. 사망의 원인은 표6와 같다.

표6. 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan complex 주입후 3개월내 시술과 관련된 사망의 원인

	Class A (n=90)	Class B (n=20)	Class C (n=4)	Total (n=114)
Hepatic failure	2	2	0	4(4%)
Tumor rupture	0	0	1	1(1%)
Pancytopenia	1			1(1%)

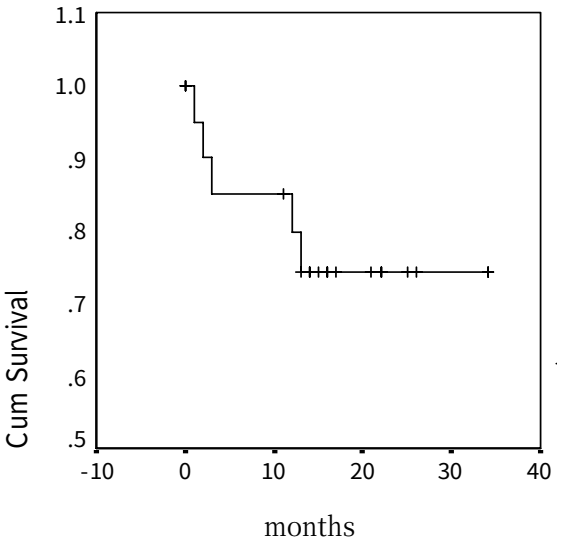
전체 1년 생존율은 93%였으며 Child A, B에 따라 각각 95%, 80%였다. 4명의 Child C 환자가 3, 4, 7, 27개월의 생존기간을 보여 1명만이 1년 생존율에 가치있는 값을 보여 통계학적으로 1년 생존율을 구할 수 없었다. (Figure 5, 6).

Figure 5. Child A인 환자의 1년 생존율



Child A인 환자의 1년 생존율은 95%였다.

Figure 6. Child B인 환자의 1년 생존율



Child B인 환자의 1년 생존율은 80%였다.

Ⅳ. 고 찰

간세포암은 초기에는 국소적인 질환으로 크기가 작은 경우 수술을 시행하거나 경피적 치료를 시행한다. 간세포암은 과혈관성으로 주로 간동맥에 의해 영양공급을 받는다. 그러나 피막이 있는 간세포암의 경우, 피막은 간동맥뿐 아니라 문맥에 의해서도 영양공급을 받는다[22]. 따라서 경간동맥을 통한 화학색전요

법이나 항암치료보다는 종양을 괴사시키고자 경피적 에탄올 투여, 경피적 식염수 투여, 경피적 고주파소작술, 경피적 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 투여등 다양한 치료를 시행할수 있다[6-9,22]. 크기가 5cm 이상으로 크거나, 여러 개의 종양이 있는 경우, 경피적 천자가 어려운 경우에는 경간동맥 화학요법을 이용한다[22]. 이경우 시술후 측부 혈관의 발달로 종양의 국소적 재발이 문제가 되었다. 방사성동위원소를 이용한 간세포암 치료는 내부방사선 조사에 의한 암세포의 파괴가 주작용이기 때문에 간세포암을 괴사후 측부 혈관의 형성은 적을 것으로 사료된다[23]. 본 연구에서 사용한 경간동맥 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입은 종양괴사를 유발하여 측부혈관의 발달을 억제할수 있을 것으로 사료되며, CR을 보인 환자 72명중 3명(4%)에서만이 변연부에서 재발을 보였다. 42명의 환자에서 CR을 보이지 않았던 것은 간세포암에 집적된 홀뮴의 방사선효과가 충분하지 않았기 때문으로 생각되는데, 간세포암에 주입한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 양이 적었거나, 간동맥 혈관조영상 보이지 않았던 동정맥, 동문맥 단락으로 인해 간세포암에 집적된 홀뮴의 방사선농도가 적었기 때문으로 생각된다.

간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입시 경간동맥 화학색전요법

과 마찬가지로 발열(11%), 오심(3%), 구토(3%), 복통(1%)등 비특이적인 부작용(20%)이 발생하였다. 이외에도 농양(2%), 담낭염(1%), 간부전(4%)등의 심각한 합병증(16%)이 발생하였다. 2명(2%)에서 간농양이 발생하였고, 1명(1%)에서 담낭염이 발생하여 담낭적출술을 시행하였다. Bismuth등[22]에 의하면 경간동맥 화학색전요법시 10%에서 담낭염이 발생하였다고 보고하였는데 본 연구에서 담낭염 발생이 적은 이유는 섭식동맥을 초선택하여 모두 3Fr 도관을 통해 주입했기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 4명(4%)의 환자가 간부전으로 사망하였느데, 이는 다른 약제를 간동맥으로 주입한 경우와 비교하여 비슷한 성적이다[12,19]. 또한 Bismuth등[22]의 보고와 비교시, 경간동맥 화학색전요법후 간부전으로 인한 사망률 2.4%와 비교할 때 큰 차이를 보이지 않았다. 김등[19]의 성견에서의 실험에서 약제 주입 전후의 간기능 수치는 통계적으로 의의 있는 변화가 없어 약제 투여가 간기능에 미치는 영향은 적을 것이라 하였다. 사망한 4명의 환자는 크기가 6-9cm(각각 9, 6, 8, 8cm)으로 큰 간세포암이 있었던 환자로, 광범위한 괴사로 인해 간부전이 발생한 것으로 생각된다. 따라서 크기가 큰 간세포암의 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입시 간기능 저하가 초래될 수 있다는 것을

염두에 두고 시술을 해야한다.

이외에도 ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 간동맥을 통해 투여시 백혈구나 혈소판, 또는 범혈구의 심각한 감소증이 생길 수 있다. 본 연구에서는 114명의 환자중 15명의 환자에서 백혈구와 혈소판감소증이 발생하였고 모두 3-4주 사이에 발생하였다. 이중 1명이 골수 저하로 인한 백혈구와 혈소판감소증으로 인해 사망하였다. 골수 저하는 방사선의 전신조사 및 다른 방사성 동위원소를 이용한 치료에서도 나타나는 현상이다. 김등[19]의 성견에서의 실험에서 백혈구와 혈소판 수치는 약제 투여후 5-10일부터 감소하다가 21일째 가장 많이 감소하였으며 서서히 회복되어 12주에는 정상으로 환원되었다고 보고하였다. 시기별로 시행한 골수검사상 골수저하는 가역적인 반응이고, 동문맥, 동정맥 단락이 없어도 투여한 약제가 골수로 섭취되어 초래되는 결과라고 보고하였다. ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 간동맥을 통해 투여시 범혈구 감소증이 유발되는 이유는 간에 투여된 후 주로 대식세포에 의해 탐식되어 비장, 골수등의 조혈기관에 침착되기 때문으로 생각된다.

방사선 동위원소를 주입시 발생할 수 있는 심각한 합병증중의 하나는 위장관계 출혈이다. 그러나 본 연구에서 위장관계 출혈을 보인 환자는 없는데, 종양

의 섭식동맥을 초선택하여 주입시 위장관계 출혈을 방지할 수 있었던 것으로 사료된다.

방사성 동위원소를 이용한 치료시 합성 물질과의 해리로 방사능이 주입한 곳에 머무르지 않고 다른 장기에 확산되어 생기는 부작용이 있을수 있다. 김등[19]의 성견에서의 실험에서 간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입시 20mCi를 주입한 군에서는 0.17%, 40mCi를 주입한 군에서는 0.24%의 방광내 방사능 농도를 보여 주입한 홀뮴의 양에 비례하여 방광의 방사능 농도가 증가함을 보고하였다. 그러나 매우 미미한 양으로 방광의 상피세포에 영향을 미치지는 않았다고 하였다[19]. 본 연구에서는 최대 200mCi의 홀뮴을 주입하였고 좀 더 많은 방사선에 방광 상피세포가 노출될 것을 대비해 모든 환자에서 foley catheter를 삽입하였다. 방사성 동위원소가 유리되어 방광으로 배설되더라도 미미한 농도이므로 방광의 상피세포에 심각한 문제를 유발할 것으로는 생각되지 않으며 본 연구에서 방사성 동위원소와 관련된 방광의 합병증은 관찰되지 않았다.

^{166}Holmium-chitosan 복합체를 간동맥을 통해 주입시 1년 생존율은 전체 93%, Child A는 95%, Child B는 80%였다. Livraghi등[24]이 보고한 경피적 에타

올 주입술에서 보이는 전체 90%, Child A, B, C에 따라 각각 97%, 88%, 40%의 1년 생존율, Bismuth등[22]이 보고한 경간동맥 화학색전술에서 보이는 전체 71%, Child A, B, C에 따라 각각 71%. 53%, 18%의 1년 생존율과 비교시, 다른 치료와 유사하거나 더 높은 생존율을 보였다. 본 연구는 환자마다 추적기간이 매우 다양하고 장기간의 추적검사가 이루어지지 않아, 추후 장기간을 추적이 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입은 두개 이하의 섭식동맥을 가지며, 동정맥 또는 동문맥 단락이나 문맥혈전증이 없는 간세포암 치료에 효과적이며, 합병증의 빈도와 정도는 다른 비수술적 치료법과 비슷하여, 간세포암의 비수술적 치료의 한 양식으로 임상에서 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

V. 결 론

총 114명의 간세포암 환자를 대상으로 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 종양괴사정도, 부작용, 생존율을 알아보고자 시행한 연구로서

다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 총 72명(61%)의 환자에서 81(63%)개의 종양이 6개월간 CT상 완전괴사를 보이고, 혈관촬영술상 종양조영이 보이지 않은 CR을 보였다.
2. 간동맥을 통해 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입후 발열(11%), 오심(3%), 구토(3%), 복통(1%)등 비특이적인 부작용(18%)이 발생하였다. 이외에도 간부전(4%), 간농양(2%), 담낭염(1%),등의 심각한 합병증(16%)등이 환자의 유병률(19%)과 사망률(5%)을 높인다. 방사선동위원소와 관련되어 발생하는 중요한 합병증으로 3-4주후 발생하는 백혈구, 혈소판감소증의 범혈구감소증(13%)이 있으며 시술후 각별한 주의가 요구된다.
3. ^{166}Holmium-chitosan 복합체를 간동맥을 통해 주입시 1년 생존율은 전체 93%, Child A는 95%, Child B는 80%였다.

결론적으로, 간동맥을 통한 ^{166}Holmium-chitosan 복합체 주입은 두개 이하의 섭식동맥을 가지며, 동정맥 또는 동문맥 단락이나 문맥혈전증이 없는 간세포암 치료에 효과적이며, 합병증의 빈도와 정도는 다른 비수술적 치료법과 비슷하여, 간세포암의 비수술적 치료의 한 양식으로 임상에서 이용할 수 있을 것으로 생

각한다.

참고 문헌

1. Lin TY, Lee CS, Chen CC. Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver: a 31-year experience. *Br J Surg 1987;74:839-842.*

2. Kanematsu T, Mateumata T, Shirabe K. A comparative study of hepatic resection and transcatehter arterial embolization for the treatment of primary hepatovellular carcinoma. *Cancer 1993;71:2181-2186.*

3. 선희석. 간세포암의 임상소견-조기진단을 중심으로. *대한의학협회지 1992;35:36-42.*

4. Riseborough EJ, Grabis S, Burton RI, Jaffe N. Skeletal alterations following irradiation for Willms tumor with particular reference to scoliosis and kyphosis. *J Bone Joint Surg Am 1976;58:526-536.*

5. Shiina S, Yasuda H, Muto H. Percuraneous ethanol injection in the treatment of the liver neoplasm. *AJR 1987;149:949-952.*

6. Ohto M, Ebara M, Watanabe J, Sugiura N, Shinagawa T, Okuda K. Percutaneous ethanol injection therapy for small Hepatocellular

carcinoma. *Jpn J Med Imaging 1988;7:25-33.*

7. Horacio B, D'Agostine, Attilio Solinas. Percutaneous ablation therapy for hepatocellular carcinomas. *AJR 1995;164:1165-1167.*

8. Caldarola L, Rosa U, Badellino F. Preparation of ^{32}P labeled resin microsphere for radiation treatment of tumors by intraarterial injection. *Panminerva Med 1965;7:102-108.*

9. Grady ED. Internal Radiation therapy of herpatic cancer. *Dis Colon Rectum 1979;22:371-375.*

10. Bhardwaj S, Bruckner HW, Holland JF. Therapy of the malignant tumors of the liver. Gastroenterology. 4th ed. (Philadelphia): W.B. Saunders; 1985, p3388-3397.

11. 김동익, 서정호, 유형식, 이종태, 김기황, 박찬일 등. 간동맥으로 주입한 ^{131}I-Lipiodol의 간조직에 미치는 영향 및 체내분포. *대한방사선의학회지 1989;25:548-563.*

12. Wollner IRA, Knutsen C, Smith P, Prieskorn D, Chrisp C, Ansrews J, et al. Effect of hepatic arterial Yttrium 90 glass microsphere in dogs.

Cancer 1988;61:1336-1344.

13. Mantravadi RVP, Spgos DG, Tan WS, Felix EL. Intraarterial ^{90}Yttrium in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology 1982;142:783-786.*

14. Herba MJ. Illescas FF, Thirlwell MP. Hepatic malignancies: Improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology 1988;169:311-314.*

15. Brown RF, Lidesmith LC, Day DE. 166-Holmium-containing glass for internal radiotherapy of tumors. *Int J Radiol Appl Instrum B. 1991;18:783-790.*

16. 이연희, 이종태, 유형식, 문영명, 김병로, 박찬일 등. 마우스 피하에 이식시킨 간세포암에 대한 Holmium-chitosan의 효과.

대한방사선의학회지 1998;38:83-91.

17. Otterlei M, Varum KM, Ryan L, Espevil T. Characterization of binding and TNF-alpha-inducing ability of chitosans on monocytes: the involvement of CD14. *Vaccine 1993;12:825-832.*

18. LeHoux J, Frondin F. Some effects of chitosan on liver function in the rat. *Endocrinology 1988;94:453-456.*

19.이종태, 김은경, 원종윤, 이도연, 이종두, 유내춘, 박경배 등. ^{166}Holmium-chitosan 복합체의 간동맥 주입에 의한 간세포암치료의 기초와 임상연구. *대한방사선의학회지 2001;44(4):441-452.*

20. 정정일, 한광협, 이종태, 유내춘, 김경환, 이천균 등. DW-166HC의 경피적 간종양내 주입의 안전성, 내약성 및 유효성에 관한 임상연구:제1상 및 제2상. *대한소화기학회지 1998;32(suppl 1):120.*

21. 원발성 간암 규약집, The General Rules for the Study of Primary Liver Cancer. 1st ed. 대한간암연구회; 2001, pp48-51.

22. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J of Surg 1992;163:387-394.*

23. 유형식, 이종태, 김기황, 김동익, 서정호 박창윤 등. ^{131}I-Lipiodol의 간동맥 주입에 의한 원발성 간암 치료의 기초 및 임상적 연구. *대한방사선의학회지 1988;24:288-299.*

24. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Martin G, Morabito A, Rapaccino GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular

carcinoma in cirrhosis. *Cancer 1992;69:925-929.*

Abstract

Transarterial ^{166}Holmium-chitosan complex injectin in hepatocellular carcinoma

Hee Jung Moon

Department of medicine
The Graduate School, Yonsei Univeraity

(Directed by Professor Myeong-Jin Kim)

There are various methods of non-surgical treatment of the hepatocellular carcinoma(HCC). Among them transarterial chemoembolization(TACE) and percutaneous ethanol injection(PEIT) have been generally used. However in the particular case of HCC, intraarterial injection of radionuclide, ^{90}Yttrium has been reported. ^{166}Homium radionuclide has high beta energy(Emax: 1.84MeV) almost same as ^{90}Yttrium in terms of physical property, but it contains the important gamma photon(5%), which can be able to make radionuclide imaging under gamma camera. Prior to clinical application in the treatment of HCC, intraarterial injection of ^{166}Homium-chitosan complex was

experimentally performed.

The purpose of this clinical study was to evaluate the treatment effect, complication, and survival by the intraarterial injection of ^{166}Homium-chitosan complex in the non-surgical treatment of HCC.

From February 1999 to July 2001, 129 hepatocellular carcinomas in 114 patients were treated. They were 97 male to 17 female and ranged between 20 to 84 years old(mean:56.7). The criteria of patient selection by CT and hepatic angiogram were: 1) tumor with the smaller than 10cm in diameter, 2) single nodular tumor with one another daughter nodule supplied by the same artery, 3) no arterio-venous or arterio-portal shunt, 4) tumor with one or two supplying arteries. The mean diameter of tumor was 5.1±2.3cm. The treatment effect was evaluated with CT, angiography and combined with other imaging methods during the period from one to 42 months(mean: 17.6 months).

Complete response(CR) was 73 tumors(63%), partial response(n=18, 16%), minor response(n=4, 4%), no change(n=4, 4%), and progressive

disease(n=16, 14%). The monir complication such as nausea(3%), vomiting(3%), fever(11%), abdominal pain(1%), and the elevation of the serum transaminase levels(4%) occurred in 23 patients(20%). The serious ones were hepatic failure(4%), liver abscess(2%), and acute cholecystitis(1%) in 7 patients and mortality rate was 5.4% within post-treatment 3 months. In terms of survival rate, one year survival was 93% of 114 patients by the Kaplan-Meier method, 95% for child calss A and 80% for calss B by Child classification.

In conclusion, transarterial ^{166}Holmium-chitosan complex injection was thought to be very effectrive in the treatment of nodular and hypervascular HCC, even if there was some limitations for application and the fear of radiation hazard.

Key words : hepatocellular carcinoma, CT, angiography, tumor necrosis