

# 구강악안면외과 영역의 전암병소 및 악성종양 치료를 위한 광역학 요법의 이용

오정환 · Alexander Kuebler · Joachim E. Zoeller  
독일 쾰른대학교 의학부 구강악안면외과학교실

**Abstract** (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2002;28:234-238)

## PHOTODYNAMIC THERAPY OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT LESIONS IN ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

Jung-Hwan Oh, Alexander Kubler, Joachim E. Zoller  
*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Cologne, Cologne, Germany*

Photodynamic therapy (PDT) is based on a photochemical reaction which is initiated by light activation of a photosensitizer. The photosensitizer accumulates more in tumor tissues than in normal tissues and is activated with specific wavelength of light, usually laser. The photochemical reaction produces highly reactive oxygen products causing cytotoxicity and vascular shutdown to the tumor. The advantages of PDT are its relative selective tumor destruction and tissue healing by regeneration, which can maintain important structures with very good functional and esthetic results. Therefore, PDT is considered as an alternative modality for cancers of the head and neck.

In this article, we will report three cases of photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma of head and neck. It was observed that premalignant and malignant lesions responded well to the photodynamic therapy with Aminolevulinic acid (ALA) and Foscan®. Photodynamic therapy can be considered as a new treatment method for the pre-malignant and malignant tumors in Oral and Maxillofacial Surgery.

**Key words** : Photodynamic Therapy, Photosensitizer, Reactive Oxygen Products, Cytotoxicity

### I. 서 론

광역학 요법(Photodynamic therapy)은 광감작제(photosensitizer)가 빛에 의하여 활성화되면서 발생하는 광화학반응을 이용하는 방법이다. 치료원리는 광화학반응으로 유리화 산소가 생성되고, 이것이 세포독성과 혈관손상을 일으켜 전암병소와 종양을 치료하는 것이다.

1904년 Von Tappeiner<sup>1)</sup>에 의하여 “광역학 효과(photodynamic effect)” 개념이 소개되었으며, 1976년 Kelly와 Snell<sup>2)</sup>은 광역학 요법을 처음으로 임상에 적용하여 초기 방광암의 치료한 결과를 발표하였다. 이후에 많은 동물실험과 임상실험을 통하여 종양치

료를 위한 광역학 요법의 효과와 방법이 연구되고 개발되었다.

종양치료를 위한 기존의 수술법, 항암제치료, 그리고 방사선 요법에 비해 광역학 요법의 광감작제가 주로 종양조직에 많이 침착함으로써 정상조직을 보호하면서 선택적으로 종양조직만을 파괴할 수 있다는 것과 치료후 정상조직은 반흔조직이 아니라 조직재생 과정을 통하여 치유된다는 장점을 가지고 있다. 이러한 장점들로 중요한 해부학적 구조물을 보존할 수 있으며, 이것은 두경부 종양치료에 중요한 의미를 가진다. 광역학 요법은 두경부 영역에서는 주로 전암병소와 T1, T2의 비교적 작은 종양의 치료에 이용되었으나 최근에는 실질내 조사법(interstitial tumor illumination)이 개발되면서 그 적용증이 점점 확대되고 있다.<sup>3)</sup>

이 논문을 통해서 광역학 요법을 이용한 두경부 영역의 전암병소와 종양의 치험례를 소개하고 관련논문을 고찰함으로써 구강악안면외과 영역의 종양치료를 위한 새로운 대체방법으로써의 가능성에 대해 기술하고자 한다.

#### 오 정 환

독일 쾰른대학교 의학부 구강악안면외과학교실  
Jung-Hwan Oh  
Dept. of OMFS, University of Cologne, Cologne, Germany

## II. 증례보고

### ◆ 증례 1

35세의 남자환자로 우측 하악 제 2 대구치 전정부에 백색병소를 주소로 내원하여 조직검사를 통하여 중등도의 이형성을 동반한 백반증으로 진단되었다(Fig. 1 A). 백반증의 크기는 직경이 약 1.7 cm 정도였다. 3-5 g 정도의 20% Aminolevulinic acid (ALA) 연고를 30분 간격으로 4회 병소부위에 도포하였다. 연고도포 1시간 이내에 광역학 요법을 시행하였다. 광역학 요법을 위해서 아르곤 레이저의 파장 630 nm, 100 mW/cm<sup>2</sup>, 100 J/cm<sup>2</sup>의 광선을 이용하였다. 광선조사 1일 후 조사부위에 광범위한 괴사현상을 관찰할 수 있었다(Fig. 1 B). 광역학 요법 후 백반증이 완전히 소실되고 조직이 잘 치유된 모습을 관찰할 수 있었다(Fig. 1 C).

### ◆ 증례 2

57세의 남자환자로 조직검사를 통하여 하순의 편평상피세포암으로 진단되었다(Fig. 2 A). 종양의 크기는 1.5×1.4×0.5 cm와 0.8×1.4×0.3 cm였다. 임상검사, 초음파, 컴퓨터단층촬영, 골스캔 등의 검사에서 국소적인 임파절 전이나 원격전이는 관찰되지 않았다.

광감각제로 Foscan® (Scotia QuantiaNova, Guildford UK)을 이용하였으며, 광선을 조사하기 96시간 전에 0.15 mg/kg 양을 혈관주

사하였다. 광선은 파장 652 nm, 100 mW/cm<sup>2</sup>, 20 J/cm<sup>2</sup>의 아르곤 레이저가 사용되었다.

광선조사 후 조사부위의 광범위한 부종과 조직괴사를 관찰하였다(Fig. 2 B). 부종은 약 2주정도 지속되었다. 광선 조사 2~4주 후에 괴사된 조직이 탈락하고 이차치유에 의한 조직재생이 이루어졌으며, 약 6주 후에 괴사된 조직은 거의 재상피화가 이루어졌다. 구순부 편평상피세포암 치료를 위해 광역학 요법을 사용하여 기능적이고 심미적인 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 2 C).

### ◆ 증례 3

58세의 남자환자로 조직검사를 통하여 우측 비익부의 기저부 세포암으로 진단되었다(Fig. 3 A). 광감각제로 Foscan® (Scotia QuantiaNova, Guildford UK)을 이용하였으며, 광선을 조사하기 96시간 전에 0.1 mg/kg 양을 혈관주사하였다. 광선은 파장 652 nm, 100 mW/cm<sup>2</sup>, 10 J/cm<sup>2</sup>의 아르곤 레이저가 사용되었다.

광선 조사 2~3일 후 광선조사부위의 괴사현상을 관찰할 수 있었다(Fig. 3 B). 정상조직 부위는 조사 2~3주 후에 반흔 없이 재생되었다. 종양부위는 4주후에도 괴사부위가 잔존하였으나 편셋으로 제거하면 그 하방에는 이차치유에 의해 조직이 재생되는 것을 관찰할 수 있었다. 약 6~8주에 거의 창상이 치유되었다. 피부 기저부세포암의 치료를 위하여 광역학 요법을 이용하여 매우 심미적인 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 3 C).

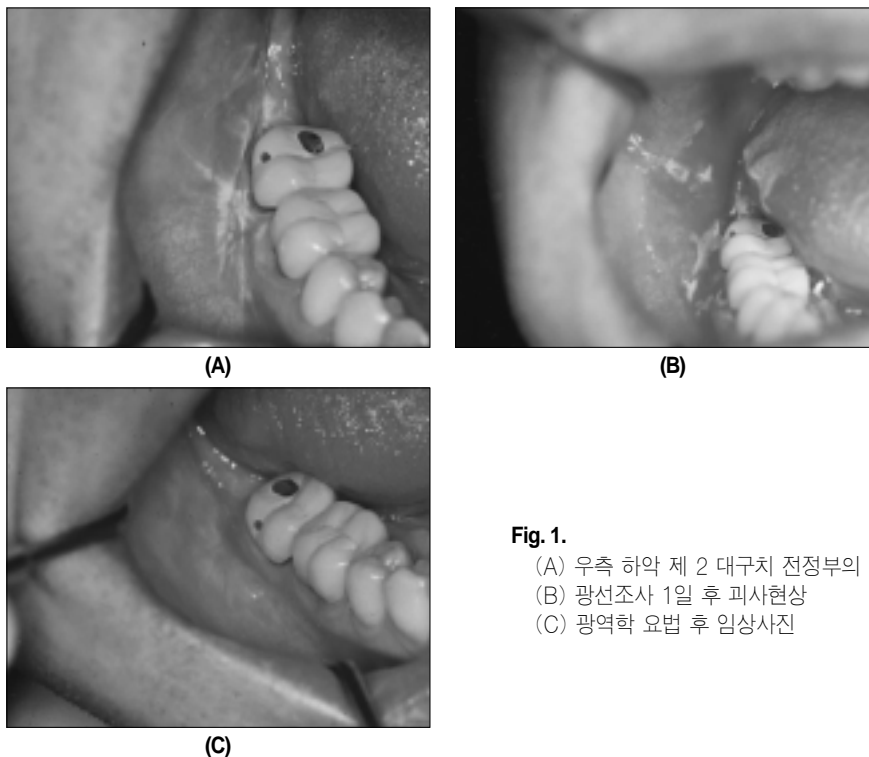
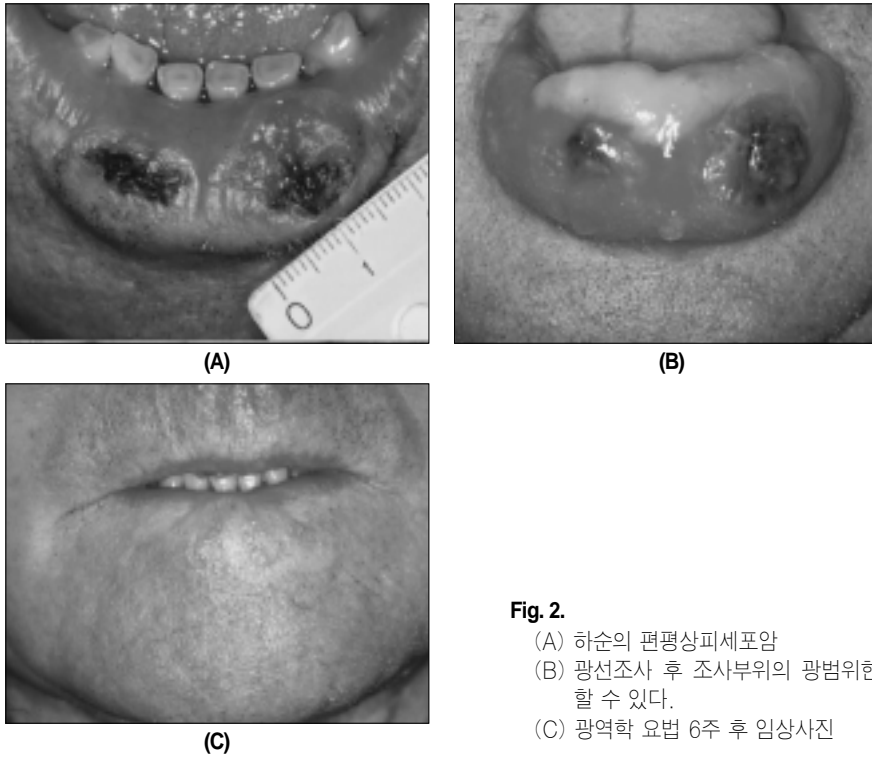
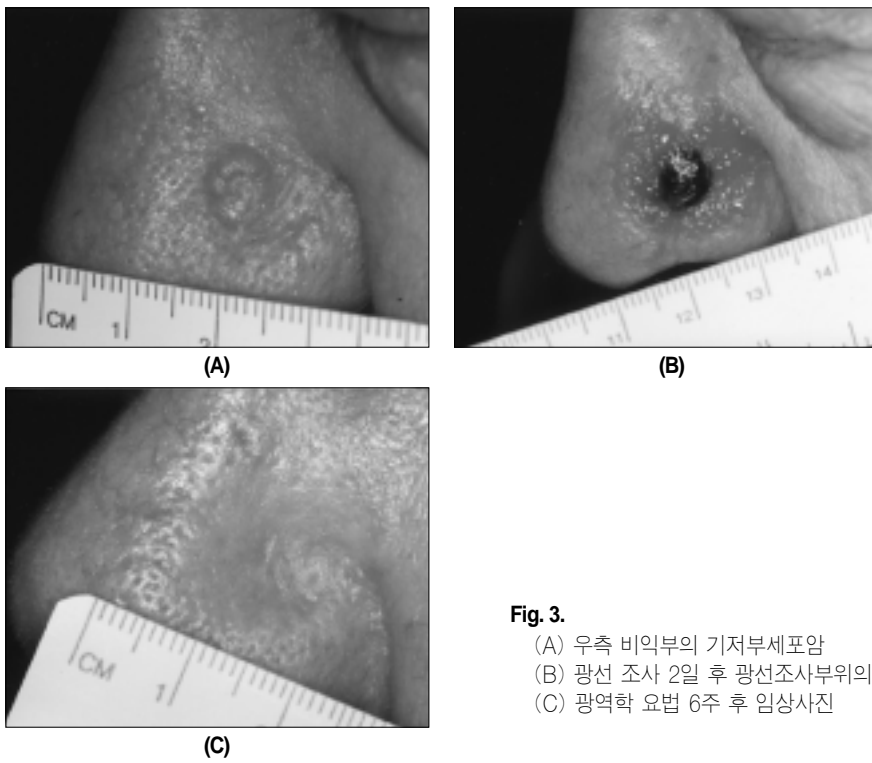


Fig. 1.  
(A) 우측 하악 제 2 대구치 전정부의 백반증  
(B) 광선조사 1일 후 괴사현상  
(C) 광역학 요법 후 임상사진



**Fig. 2.**

- (A) 하순의 편평상피세포암
- (B) 광선조사 후 조사부위의 광범위한 부종과 조직괴사를 관찰할 수 있다.
- (C) 광역학 요법 6주 후 임상사진



**Fig. 3.**

- (A) 우측 비익부의 기저부세포암
- (B) 광선 조사 2일 후 광선조사부위의 괴사현상
- (C) 광역학 요법 6주 후 임상사진

### III. 총괄 및 고찰

광감작제는 1세대와 2세대 광감작제로 나눌 수 있다. 헤마토포피린 (hematoporphyrin)과 그 유도체가 1세대 광감작제인데 이 약제들은 피부의 광민감성과 짧은 파장을 이용하여 파장의 침투가 제한되고 치료깊이가 얇은 단점을 가지고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해 2세대 광감작제가 개발되었다. 여기에는 chlorine type sensitizer, purpurin, benzoporphyrin, phthalocyanine, texaphyrin 등이 있다<sup>4)</sup>. 5-Aminolevulinic acid (ALA)은 표재형 병소 치료를 위한 국소적으로 도포할 수 있으며 전신적 사용을 위해 경구 복용이 가능한 유일한 약제이다. ALA은 자체가 광감작제는 아니지만 haem의 생성과정의 물질 중 하나인 protoporphyrin IX (PpIX)의 전구물질이다.

광감작제를 활성화시키기 위해서는 일반적으로 630 nm 이상의 긴 파장을 가진 적색광을 이용한다. 광감작제가 빛을 흡수하면 광화학 반응이 시작되어 산화스트레스를 일으키는 반응성 산소 생성물이 만들어지다<sup>45)</sup>. 광역학 요법의 직접적인 작용은 세포막, 미토콘드리아 등 소기관, 그리고 DNA 등을 파괴하고 세포질 내의 효소를 비활성화시킨다. 이차적인 간접효과는 혈관의 폐쇄이다. 특히 혈관의 내피세포(endothelial cell)와 대식세포(macrophage)는 광화학 반응에 민감하다. 감작된 mast cell과 대식세포는 광화학반응으로 혈관수축제와 사이토키닌을 분비하여 급작스런 혈관폐쇄를 가져와 이차적으로 종양세포의 무산소 손상을 야기한다.

광감작제의 투여는 크게 전신적 투여와 국소적 투여방법으로 나누어진다. 대부분의 광감작제는 혈관주사를 통해 전신적으로 투여할 수 있다. 종양세포는 일반적으로 정상세포에 비해 보다 광감작제에 대한 흡착력을 가지고 있지만 아직 이유에 대해서는 정확하게 설명되고 있지 않다. 광감작제의 전신적 투여 후 치료 효과는 광선의 투과깊이에 영향을 받는다. 긴 파장의 가시광선은 짧은 파장의 광선에 비해 더 깊이 인체조직에 침투할 수 있다<sup>46)</sup>. 그러므로 일반적으로 광감작제의 전신투여후 630 nm ~ 700 nm의 적색광선을 이용한다. 이들이 투과깊이는 0.5 cm (630 nm)에서 1.5 cm (700 nm) 정도로 알려져 있다.

ALA는 유일하게 국소 도포용으로 쓸 수 있는 광감작제이다. ALA의 확산침투 범위는 표층으로부터 1~2 mm 정도이기 때문에 치료효과는 광선의 투과깊이보다는 약제의 침투깊이에 의하여 영향을 받는다.

광선의 적용방법은 표재형 조사법(superficial), 내강형 조사법(intracavity), 실질내 조사법(interstitial), 수술중 조사법(intraoperative) 등이 있다.

표재형 조사법은 종양의 두께가 사용되는 광선의 투과깊이보다 얇은 구강이나 피부의 표재성 종양에 사용된다. 광선은 미세렌즈가 부착된 얇은 광섬유를 통해 전달된다.

내강형 조사법은 기관지나 식도등의 관형태의 기관에 생긴 종양을 치료하기 위하여 사용된다. 광섬유가 내시경과 같이 삽입되어 종양의 근처에 위치된다.

실질내 조사법은 광선의 투과한계인 0.5~1.5 mm보다 두꺼운

종양의 치료를 위하여 광선 확산기가 부착된 광섬유 또는 광섬유만을 종양 내에 매식하는 방법이다<sup>47)</sup>. 큰 종양의 경우 몇 개의 광섬유를 매식할 수도 있다. 이 방법은 광조사량을 측정하기 힘들어 과도한 조사가 흔히 발생하는 단점이 있다.

수술중 조사법은 수술 전에 광감작제를 투여하고 종양을 절제한 후 광선을 조사하는 방법이다<sup>48)</sup>. 이 방법은 종양절제 후 변연부위에 잔존가능성이 있는 종양세포를 제거하고 해부학적 구조물이 복잡한 부위에 사용할 수 있다. 이 때 수술실의 수술등의 광역학 반응을 일으킬 수 있는 파장은 제거되어야 한다.

광감작제는 다양한 종류의 광선에 의하여 활성화될 수 있지만 지금까지 argon-pumped dye-laser가 일반적으로 이용되었다. KTP- 또는 Nd/Yag-pumped dye laser가 사용될 수도 있지만 가격이 비싼 것이 단점이다. 최근에는 diode laser가 개발되었는데 다루기가 간편하고 가격이 저렴하여 좋은 평가를 받고 있다. 한편 동물실험을 통하여 다른 레이저 시스템에 따라 임상적 결과에는 큰 차이가 없다고 발표되었다<sup>49)</sup>.

전신적 광감작제의 투여로 일어날 수 있는 가장 큰 부작용은 피부의 광감작 반응이다. 이 반응은 몇 일 또는 몇 주동안 피부나 안구에 잔존하는 적은 양의 광감작제에 의하여 초래되는데 약제의 성상이나 투여량에 의하여 영향을 받는다. Photofrin<sup>®</sup>의 경우 6~8주정도, 2세대 광감작제의 경우 약 2주이하 동안 실의 활동이 제한된다.

피부의 광감작 반응으로 수포형성, 표재성 피부괴사 등이 나타날 수 있다<sup>45)</sup>. 아주 드물지만 알러지 반응이나 간독성 등이 나타나기도 한다.

국소도포 요법은 전신적인 피부의 광감작 반응은 나타나지 않는다. ALA약제의 도포시 후 국소적인 광감작 반응은 최대한 4시간까지 나타나는데 주로 광선의 조사시 작열감을 호소한다.

### IV. 요 약

구강악안면외과 영역의 전암병소와 종양의 치료를 위하여 국소적으로 ALA, 전신적으로 Forscan의 광감작제를 도포하거나 주입하여 기능적, 심미적으로 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 아직 장기적인 추적조사가 요구되지만 광역학 요법은 기존의 수술법, 항암요법, 방사선치료와 함께 종양의 새로운 치료방법으로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Von Tappeiner H, Jodblauer A: Ueber die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Prozoen und Enzyme. Dtsch Arch Klin Med 80: 427-87 (1904).
2. Kelly JF, Snell ME, Berenbaum MC: Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. Br J Cancer 31: 237-244 (1975).
3. Suhr MAA, Hopper C, MacRobert AJ, Speight PM, Kuebler AC, Kunz L: Klinische Pilotstudie zur interstitiellen photodynamischen Therapie fuer die Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Has-Tumoren. Mund Kiefer Gesichtschir 5: 277-282 (2001).
4. Kessel D, Dougherty TJ: Agents used in photodynamic therapy. Contemp Pharmacother 10: 19-24 (1999).

5. Henderson BW, Dougherty TJ: How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 55:145-157 (1992).
6. Kuebler A, Haase T, Kremer P, Rheinwald M, Kunze S, Muehling J: An argon-dye laser system for photodynamic therapy and diagnosis. *Neurol Res* 21: 103-107 (1999).
7. Dilkes MG, Dejode ML, Gardiner Q, Kenyon GS, McKelvie P: Treatment of head and neck cancer with photodynamic therapy: results after one year. *J Laryngol Otol* 109: 1072-1076.
8. Rausch PC, Rolfs F, Winkler MR, Kottysch A, Schauer A, Steiner W: Pulsed versus continuous wave excitation mechanism in photodynamic therapy of differently graded squamous cell carcinomas in tumor-implanted nude mice. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 82-87 (1993).