

# 특수 피부 팻취를 이용한 피부암 및 전암성 피부병의 방사선치료; 동물모델 및 임상시험 연구

이종두<sup>1</sup>, 박광균<sup>1</sup>, 이민걸<sup>1</sup>, 이종태<sup>1</sup>, 유형식<sup>1</sup>, 김은희<sup>2</sup>, 임경진<sup>2</sup>, 김영미<sup>3</sup>, 박경배<sup>3</sup>, 김재록<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 연세대학교 의과대학, <sup>2</sup> 원자력병원, <sup>3</sup> 한국원자력연구소

이글은 1997. 4. 3(목)~4. 4(금) 한국원자력산업회의와 한국원자력학회가 공동 주관한 제12회 한국원산/원자력학회 연차대회에서 발표된 논문 내용임.

## 요 약

피부암은 대표적인 악성종양이며 그 치료 방법으로는 국소적 파괴, 방사선 치료, 외과적 수술 등이 알려져 있다. 외부 방사선조사 치료법의 치료효과는 좋은 편이지만 종양부위에 대한 적절한 방사선조사를 위해 전체적으로 5~6주의 치료기간이 필요하다. 본 연구에서는  $\beta$ 방출 방사성동위원소인 Ho-166을 써서 특수제작한 팻취를 피부종양이나 전암성 피부병소에 붙여서 국부 방사선 조사하는 방법을 적용하였다. 즉 10마리의 생쥐에 화학약품을 써서 피부종양을 발생시켜 이를 동물모델로 사용하였다. Ho-166이 22.2~72.15MBq (0.6~1.95mCi) 함유된 지름 5mm의 팻취를 종양표면에 1~2시간 부착시켰다. 환자에 대한 임상시험에서는 편평세포암 (squamous carcinoma) (n=3), 기저세포암 (basal cell carcinoma) (n=1), 전암성 피부병(Bowen's disease)(n=1) 등에 대해 273.8~999MBq (7.4~27mCi)의 Ho-166이 함유된 팻취를 30분~1시간 부착시켜 치료하였다. 동물모델에 대해

서는 치료 후 4~7 주간에 걸쳐 병리학적검사를 실시하였으며 5명의 임상치료환자에 대해서는 처치 8주후에 피부생검을 실시하였다. 그 결과 처치 1주후에 종양파괴가 관찰되었으나 방사선피부염이나 궤양이 팻취부착부위에 발생하였다. 그러한 피부염증은 섬유질화나 피부재생에 의해 점차 치유됨이 병리학적으로 관찰되었다. 피하섬유조직증식에 어떤 유의한 부작용도 발견되지 않았다. 따라서, 피부표면종양은  $\beta$ 방출 방사성동위원소를 부착하여 성공적으로 치료할 수 있었다. (예; 피부암, 방사선치료, 방사성동위원소, 홀뮴-166)

## 1. 서 론

대표적인 악성종양의 한 가지인 피부암의 재래식 치료방법으로는 국소파괴, 외과적 수술, 방사선치료 등이 알려져 있으며 (1~2), 각 방법마다 고유장점을 갖는다. 그 중 특히 방사선치료에 있어서는 넓은 범위에 조사가 일어나서 병소부위에만 선택적으로 조사하기 어려웠다. MV준위의 전자선이 오랫동안 피

부암치료에 이용되어 왔는데(3), 그 치료효과는 전체 방사선흡수선량, 분별조사요법, 조사부위 크기, 조사빔의 성질 등 여러 인자들에 크게 의존되었다. 일반적으로 매일 2~3.5Gy의 분별흡수선량, 35~70Gy의 전체 방사선흡수선량 등이 되도록 하는 것이 최적 치료법이었다(4~6). 외부 방사선조사 대신 라돈이나 방사성 코발트를 표면차폐체 거푸집에 넣어 이용하거나 라디움 침, 금 입자, 또는 이리디움 와이어 등의 간극 주입 방사선을 쓰기도 하나 (2~3) 이 방법들은 오늘날 많이 이용되지는 않는다. 왜냐하면, 차폐체 거푸집을 적절히 만들기가 쉽지않고 간극 주입에는 침습적기법을 적용할 수 밖에 없기 때문이다. 따라서, 본 연구에서는 방출 방사성 동위원소인 Ho-166을 균일하게 함유케 한 특수팻취를 개발해 환부표면에 붙이는 방법을 적용하였다. 이 연구의 목표는 동물모델에 대해서는  $\beta$ 선의 체조직에 대한 반응을, 임상시험에서는 방출 RI에 의한 피부암 치료가능성을 각각 평가하는데 있었다.

## 2. 재료 및 방법

### 가. Ho-166 피부 팻취 제조

53.5mg의  $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 0.4mℓ의 증류수에 혼탁시켜 놓고 이것을 198mg의  $\text{NaBH}_4$ 를 2mℓ의 0.2M  $\text{NaOH}$ 에 녹인 용액과 반응시켜서 Ho의 거웅집체 (macroaggregate)를 생성시켰다. 초음파 투사(ultrasonification), 원심분리, 물 세척과 아세톤 세척, 실온 건조, 가는 체로 치기(microsieving) 등 일련의 과정을 거쳐 Ho의 균일입자를 얻었다. 이렇게 얻은 Ho의 거웅집체를 50 $\mu$  두께의 접착테일의 접착면에 골고루 입히고 다시 그 위에 100 $\mu$  두께의 폴리에틸렌 필름을 덮어 거웅집체입자가 누설되지 않도록 하였다. 이렇게 만든 팻취를 원자로의 중성자속 밀도  $1 \times 10^{13}\text{n}/\text{cm}^2$ .

sec에서 중성자조사하여  $^{165}\text{Ho}$ 를  $^{166}\text{Ho}$ 으로 방사화시켰다.  $^{166}\text{Ho}$ 는  $\beta^-$  ( $E_{\max} = 1.84\text{MeV}$ ) 방출체이며 그 반감기는 26.9시간이다.  $^{166}\text{Ho}$ 는 또한  $\gamma$ 광자도 방출하는데 그 에너지는 0.081 MeV 5.4%, 1.38 MeV 0.9 % 이다.

### 나. 방사선 흡수선량 측정

Ho-166피부팻취로부터 방출되는 방사선의 피부조직에 대한 흡수선량은 마이크로도시메트리법에 의해 측정되었다. Monte Carlo code EGS-4를  $\gamma$ 트랜스포트 시뮬레이션을 위해 선정하였다.

계산모델; 셀린더를 두 구역으로 갈랐다. 한 쪽은 피부조직을 나타내며 다른 쪽은 피부표면위의 공기를 나타낸다. 37MBq의 Ho-166을 함유한 동전모양의 팻취를 병소위에 붙인다. 운반매체는 Ho-166  $\beta$ 에너지 스펙트럼의 최종점에너지에 상응하는 전자빔위를 갖도록 충분히 크게 잡았다. Ho-166팻취는 선원이며 표적은 선원팻취지름과 같은 지름을 갖는 1mm높이의 실린더형으로 설계되었다. 표적은 피부표면으로부터 공기-피부조직 경계면에서 피부심층을 향해 수직방향으로 매 1mm간격마다 놓았다. 피부조직에서의 입자이동을 시뮬레이션하는데에는 액체 물이 사용되었다.

컴퓨터 시뮬레이션; EGS-4는 전자와 광자를 각각 10keV와 1keV의 낮은 에너지까지 추적할 수 있게 한다. 10keV에 해당하는 전자빔위는 액체 물에서 약 2.5 $\mu\text{m}$ 에 해당되기 때문에 10keV에서의 cut off 에너지는 1mm높이의 표적부피로부터의 국부적 에너지 변이를 기술하기에는 충분히 낮은 에너지이다. 초기에너지, 방향 및  $\beta$ 입자 방출위치 등을 지정하고 시뮬레이션을 시작하였다. Ho-166  $\beta$ 에너지 스펙트럼에서 방출  $\beta$ 입자에너지는 무작위로 선정하였다. 초기방출방향은 4 $\pi$ 공간에 무작위로 선정하였는데 그러한 무작위 선정

의 위치는 선원부피 이내에 들었다. 트랜스포트 시뮬레이션을 고정함에 있어서는 다음과 같은 파라미터 값들이 써졌다; IRAYL = 1, ESTEPE = 0.02, ECUT = 10keV, PCUT = 1keV 등. 히스토리 수는 바깥쪽 4개 깊이 값들(즉, 0.5~3.5mm 깊이 표적)에 대해서 10만으로 잡았다. 더 큰 표적깊이에 대해서는 히스토리 수를 4백만까지 늘려서 2,000이상의 에너지변이기록을 얻도록 하였다.  $\beta$ 에너지 스펙트럼 서술을 위해 Prestwitch 등(7)이 제안한 개략식을 사용하였으며 또한 그 식을 써서 액체물 속에서의 전자범위도 계산하였다. 37MBq의 Ho-166에 대한 흡수선량은 0.5mm 깊이에서 35.01Gy, 1.5mm 깊이에서 12.56Gy, 2.5mm 깊이에서 5.4 Gy 등으로 각각 평가되었다. 비록 Ho-166이  $\gamma$ 선도 방출하지만 유의한 방사선흡수가 일어나는 것은 낮은 에너지의 광자여서 Ho-166으로부터의  $\gamma$ 광자방출에 의한 흡수선량 평가는 시뮬레이션에서 제외되었다.

#### 다. 피부암 동물 모델

8마리의 ICR 및 2마리의 누드생쥐를 사용하였다. 15mmole의 12-O-tetradecanoyl-13-acetate (TDA)를 1ml의 아세톤에 녹인 용액을 생쥐의 등 피부에 도포하고, 또 2  $\mu$ mole의 2-(4nitrophenoxy)oxirane (NPO)를 0.2ml의 아세톤에 녹인 용액을 1주에 1회씩 2주 연속해서 바른 다음 또 TDA용액을 주 2회씩 바르기를 35주 반복하였다. 편평세포암(squamous cell carcinoma)(n=3)과 각질극 세포종(keratoacanthoma)(n=7)이 발생되었다. 종양 지름이 4~8mm이었으며 두께는 3~4mm이었다.

#### 라. 임상대상 환자

두피, 얼굴, 목 등에 판상암이 각각 있는 환자 3명, 기저 세포암이 있는 환자 1명, 발가락에 전암성 피부병이 있는 환자 1명 등 5명에 대해 임상치료를 실시하였다. 이 환자들

에서 피부암이 전이되거나 다른 피부층으로의 침투는 발견되지 않았다. 나이는 41세에서 95세까지였으며 그 중 4명이 여자였다.

#### 마. 피부암 치료

동물모델; 지름 5mm의 팻취를 피부암에 테이프로 밀착시켰다. 팻취의 방사능에 따라 부착시간을 아래와 같이 달리 하였다;

- 2.22MBq/팻취 및 29.6MBq/팻취; 2시간 (n=4)

- 44.4MBq/팻취 및 48.1MBq/팻취; 1시간 (n=5); (피부암 표면 총 흡수선량); (42~45Gy)

• 1예에 대해서는 과량의 방사선 흡수로 인한 피부조직의 반응을 보기위해 72.15MBq/팻취를 19시간 접촉시켰는데 이 경우는 앞의 경우에 비해 30배 많은 흡수선량에 해당되었다. 생쥐들은 치료 후 병리검사를 위해 각각 2주 (n=3), 4주 (n=5) 및 7주 (n=2) 후에 도살되었다.

임상치료환자; 환자의 동의를 얻어 시행하였다. Ho-166 273.8~999MBq이 균일하게 포함된 팻취를 피부암표면에 부착하였으며 암조직과 암조직으로부터 5mm내외의 주변 정상 피부조직이 방사선 피폭영역에 들어갔다. 총 50Gy의 방사선흡수가 일어나게 하는데 걸리는 시간은 30분~1시간이었다. 치료 2개월 후에 4명의 환자에 대해 치료부위의 여러곳에 대한 피부생검을 실시하였다.

### 3. 결 과

#### 가. 동물모델

10마리의 생쥐에 생긴 편평상피암 (n=3)과 각질극 세포종(Keratocanthoma) (n=7)은 Ho-166팻취를 써서 정상 피부 연조직이나 내부장기에 대한 특별한 부작용 없이 성공적으로 치료되었다. Ho-166 팻취에 의한 치료가

끝난 1~2주후에 암조직이 파괴되었음을 알 수 있었는데 급성 방사선피부염이나 급성 피부궤양이 모든 예에서 관찰되었다. 병리학적으로 암조직은 발견되지 않았으나 염증세포가 부종이나 삼출물과 함께 침투되었음을 볼 수 있었다. 이렇게 생긴 방사선피부염이나 궤양은 Ho-166팻취 부착치료 후 7주가 될 때까지는 점차 자연 치유되었다. 한 예에서는 암 크기가 팻취크기보다 컸었는데, 치료처치 4주 후에 관찰한 결과, 암세포 파괴는 팻취를 붙였던 자리에서만 일어났으며 현미경소견으로도 방사선조사부위와 비조사부위의 경계가 뚜렷하였다.

다른 한 예에서는 지름 약 4mm, 두께 약 4mm의 암을 72.15 MBq의 Ho-166팻취를 19시간동안 부착시켜 치료하였던 바, 그 방사선 흡수량은 통상 치료흡수선량의 30배에 해당되었다. 이 경우, 종양은 표피층으로부터 3mm 깊이까지의 근육괴사와 함께 완전히 파괴되었다. 그러나, 이 경우에도 깊은 곳의 근육이나 내부장기에 대한 부작용은 없었다.

#### 나. 임상치료

모든 예에서 피부암은 성공적으로 치료되었다. 박리(剝離), 홍반(紅斑), 또는 궤양화 등이 치료 1~2주후에 발생되었지만 그러한 급성 방사선증상은 1개월이 경과하면서 섬유조직 증식과 함께 점차 치유되었다. 8~20개월 동안의 예후관찰 결과 아무런 부작용도 없었으며 재발도 되지 않았다.

증례1; 89세된 여자환자 두피에 2cm지름의 판상 피부암이 있었다. 피부생검결과 표피에 불규칙하게 퍼져 있었고 비 정형세포가 과염색성이고 큰 핵이 있는 등 침입되어 있었다. 이 암을 555 MBq(15mCi)의 Ho-166 팻취를 40분간 부착시킴으로써 치료하였다. 처치 1개월 후 암 크기는 현저히 감소되었다. 종양은 완전히 파괴되고 피부가 재생되었음을 추가

생검을 통해 확인하였다.

증례2; 75세된 여자환자의 목에 1.3cm크기의 판상피부암이 있었는데 이것을 273.8MBq (7.4mCi)의 Ho-166팻취를 40분간 붙여두어 치료하였다. 방사선조사 받은 부위는 정상적 피부색갈로 보였으며 종양은 완전히 파괴되었다. 치료처치 3개월 후에 피부재생이 관찰되었다.

증례3; 41세된 남자환자는 다섯 번째 발가락에 전암성피부병이 피부이식수술 후에 재발된 환자였다. 2cm크기의 병변이 있어서 그것을 740MBq (20mCi)의 Ho-166팻취를 30분간 붙여 치료하였다. 이후 13개월간 예후관찰 결과 아무런 잔류병소나 재발이 발견되지 않았다.

## 4. 토 의

방사성동위원소에 의한 치료는 독특한 암 치료법인 바, 이것은 외부 방사선조사치료나 화학약물요법의 대체방법 또는 촉진방법이다. 최근 여러가지 적절한 방사성의약품들을 종양학이나 내분비학 분야에서 쉽게 구할 수 있게됨에 따라 방사성동위원소치료가 점차 일반화 되어가고 있다. 핵종양학에서는 종양 특이성 방사성의약품이 이용되기도 하는데 그 이유는 그런것들이 목적하는 조직이나 장기에 선택적으로 방사선을 조사시킬 수 있게 하기 때문이다. 방사성동위원소에 의한 치료를 위해서는 방사성추적자의 정맥내 주사, 동맥내 주사, 강막내 투입 등의 방법을 쓴다(8).

그러나  $\beta$ 선 방출 방사성동위원소인 Sr-90, P-32 또는  $\gamma$ 선 방출 방사성동위원소인 Ru-106, Ta-182, I-125, Co-60 등은 안과질환치료를 위해 표면에 도포되기도 한다(9, 10). 특별히 고안된 장치가 Royal Marsden 병원에서(9) 안구 흑색종 (ocular melanoma)치료를 위해 쓰였으며, 현재에도 그 장치가 각막가시

화를 위해 쓰이고 있다.

Ho-166은  $E_{max}=1.84$  MeV인  $\beta$ 선을 방출하며, 연조직에 대한 최대도달길이는 8.7mm(평균 2.1mm)이다(11). 이러한 좋은 방사선 특성으로 인해 Ho-166은 원발성간암이나 전이된 간암 또는 방사선활막질제술 등에 이용되고 있다(12~14).

본 연구에서는 Ho-166 피부팻취를 써서 주위의 정상조직의 손상을 극소화하고 동물이나 사람의 피부암을 성공적으로 치료할 수 있었다. 이번 연구결과,  $\beta$ 방출 동위원소치료법은 외부조사에 의한 방사선치료법에는 없는 장점이 있었다. 즉,  $\beta$ 방출 동위원소 치료에 있어서는 값비싼 치료기가 필요치 않으며 치료과정이 단순하고 비 침습적이다. Ho-166 생산도 Y-90이나 Sr-89에 비해 간단하며 염가인데 그 이유는 Ho-166이 자연계에 흔한 원소이며 그 방사화도 용이하기 때문이다. 나아가서 방사성동위원소치료는 병소가 여러군데 퍼져 있어서 제거하기가 어렵거나 외부방사선치료가 어려운 경우에 중요한 역할을 할 수 있는 장점을 갖는다. 또 다른 장점은 피부내부의 뼈나 연조직이  $\beta$ 선의 물리적특성에 의해 부작용을 받지 않는다는 것이다. 그 이유는  $\beta$ 선의 높은 LET값에 의한 빠른  $\gamma$ 에너지의 소실에 기인한다. 이번 동물모델연구에서 많은 양의 방사선흡수가 일어났음에도 불구하고  $\beta$ 선의 침투로 인해 인근 정상세포의 손상이 극미했다는 사실이 그것을 잘 증명해주고 있다. 비록, 홍반, 박리, 궤양화 등 급성 피부반응이 일어나긴 해도 그것은 피부재생

또는 섬유질화에 의해 점차적으로 치유되었다. 방사선조사된 피부의 색소침착과잉이 조사 수 개월 후에 만성적으로 발생될 수 있으나 그런 반응은 곧 사라지게 된다. 어떤 환자에게서는 백반(白斑)형상으로 발전될 수도 있다(3).

피부괴사가 방사선피폭의 만성증상으로 발현될 수도 있겠으나 그 90%는 자연적으로 치유되는 것으로 알려졌다(15). 그래서 만성 효과와 2차 피부암발생에 관해서는 장기간 관찰할 필요가 있다.

돌출된 큰 종양의 치료에는  $\beta$ 방출 RI이용에 한계를 느끼게 되는데 그 이유는  $\beta$ 선 침투범위가 짧기 때문이다(최대 8.6mm). 90%의 에너지는 2.1mm안에서 저지되고 10%는 2.1~8.6mm이내에 저지된다(11). 따라서, 이러한 경우에는 외부방사선치료법이 효과적이다. 그러나  $\beta$ 선방출 RI에 의한 고 선량 조사나 혹은 분별조사치료도 효과적일 수 있다. 큰 종양에 대한 분별 방사선조사치료결과도 우리 병원에서 평가 중이다. 따라서, Ho-166, P-32, Y-90, Sr-89등  $\beta$ 방출RI는 피부종양치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

#### 감사의 말씀

이 연구는 한국원자력연구소로부터의 연구비 지원(No, 92C-121)에 의해 수행되었다. 저자들은 장정웅씨와 김장희씨의 훌륭한 기술지원 및 박웅우씨와 한광희씨의 팻취 제조공급에 대해 각각 감사의 말씀을 전한다.

#### 【참고문헌】

1. Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS, Basal cell carcinoma treated with radiation therapy, Cancer 1991;68:2134-2137
2. Mackie RM, Squamous cell carcinoma of

the skin, In; Champion RH, Burton JL, Ebling FJG eds, Textbook of Dermatology, 5th ed, London; Blackwell Scientific Publications, 1992;1497-1504

3. Shimm DS, Cassady JR, The Skin. In; Cox JD ed. Moss' Radiation Oncology; rationale, technique, results, 7th ed, St. Louis; Mosby-Year Book Inc, 1994;99-118
4. Shimm DS, Wilder RB, Radiation therapy of squamous cell carcinoma of the skin, Am J Clin Oncol 1991;14:383-386
5. Petrovich Z, Parker RG, Luxton G, Kuisk H, Jepson J, Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. Radiother Oncol 1987; 8;11-17
6. Nevrkla E, Newton KA, A survey of the treatment of 200 cases of basal cell carcinoma (1959-1996 inclusive). Br J Dermatol 1974;91:429-433
7. Prestwitch WV, Nunes J, Kwok CS, Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. J Nucl Med 1989;30:1036-1046
8. Hoefnagel CA. radionuclide therapy revisited. Eur J Nucl Med 1991;18:408-431
9. Lederman M. some application of radioactive isotopes in ophthalmology. Br J radiol 1956;29:1-23
10. Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. Ophthalmology 1980;87:582-590
11. Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Barnes CL, Sitzer AI, Sledge CB, Beta particle dosimetry in radiation synovectomy. Eur J nucl Med 1985;22:977-988
12. 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;32:2139-2143
13. Turner JH, Claringbold PG, Klemp PEG et al. Ho-166 Microsphere liver radiotherapy; a preclinical SPECT dosimetry in the pig. Nucl Med Commun 1994;15:545-553
14. Johnson LS, Yanch JC. Absorbed dose profiles for radionuclides of frequent use in radiation synovectomy. Arthritis Rheum 1991;34:1521-1530
15. Tranenkle HL. A study of Late Radiation Necrosis Following Therapy of Skin Cancer. Arch Dermatol 1995;72:446-453

### 회원 여러분께 알립니다.

우리협회는 회원 여러분께 보다 나은 서비스를 제공하고자 노력하고 있습니다.

귀 회원의 주소나 전화번호 등 제반사항에 변동이 있을 경우, 전화나 우편, FAX를 이용하여 협회로 신속하게 연락하여 주시기 바랍니다.

▶ 연락처 : 정보관리팀 최 윤 석

(TEL : 02-566-1092, FAX : 02-566-1094)

구 분	주요 연락요망 사항
단체 회원	기관명, 대표자, 방사선안전관리책임자, 주소, 전화번호 등
개인 회원	(우편물수취) 주소, 전화번호, 소속직장 등