주요내용 설명

<작성자 : 고려대학교 흉부외과 김현구 교수>

키워드	visualization of the lung tumor margin, indocyanine green, ICG, negative image, inhalation
저널명	JAMA Surgery
논문명	Evaluation of Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Visualization of the Lung Tumor Margin With Indocyanine Green Inhalation
저 자	김현구 교수(교신저자/고려대학교), 박지호 교수 (교신저자/카이스트), 전옥화 박사(제1저자/고려대학교)

1. 연구의 필요성

○ WHO에 따르면 전세계 폐암으로 인한 사망자는 연간 209만 명으로, 암으로 인한 사망자 중 1위를 차지한다. 초기 폐암에 대한 가장 효과적인 치료법은 수술적 치료인데 고령화와 조기검진기술의 발달로 고령의 초기 폐암 환자에 대한 수술빈도가 늘고 있다.

○ 다만 고령의 초기 폐암환자에게 암을 포함한 정상부위를 광범위하게 절제하는 기존의 수술법 대신 치료 후 합병증을 최소화할 수 있는 환자 맞춤형 정밀 폐암 수술법이 필요하다.

○ 정밀 폐암 수술법은 불필요한 정상 조직의 절제를 최소화하기 위해 수술 전 형광조영제를 주입하고 수술 중 형광영상 시스템을 이용해 실시간으로 정확하게 암 병변을 확인하면서 정확히 암 부위만을 절제한다.

○ 인도시아닌 그린(indocyanine green, ICG)이라는 형광조영제를 정맥주입하면 Enhanced permeability and retention effect에 의하여 암조직에 축적된다고 보고되고 있다. 하지만 인도시아닌 그린은 특이적으로 암세포를 표적할 수 있는 조영제가 아니기에(인도시아닌 그린은 정맥주입 시 혈류를 따라 몸 전체에 분포된 후 90%이상이 간조직에 분포됨으로 간기능 검사용으로 사용되기도 하고 주입 후 혈관 조영이 가능하고 가능한 안저혈관 조영으로 FDA승인을 받았다.), 암을 탐색하려면 과량을 주입하여야 한다.

○ 때문에 이같은 정맥주입 방식은 암 조직 뿐 아니라 몸 전체에 형광조영제가 분포되는 문제점이 발생한다. 또한 형광조영제 정맥주입 후 암조직에만 머물도록 24시간 정도 기다려야 하는 어려움도 있었다.

2. 연구내용

○ 본 연구에서는 생쥐 같은 소형동물 모델에서 흡입기를 이용해 형광조영제를 투여한 후, 각 장기에서의 형광조영제의 분포를 확인하였다. 또한 소형동물과 중형동물 폐암 모델에서 기존의 정맥주입 방법과 비교하여 흡입방식을 이용한 경우의 폐암 탐색효능을 비교하였다. 흡입된 형광조영제의 폐에서의 분포를 확인하기 위하여 형광조영제를 흡입한 폐암 절제 후 폐암의 경계조직을 조직염색과 면역조직 염색을 진행하고 형광현미경으로 관찰하였다. 본 연구의 임상적용 가능성을 평가하기 위하여 폐암 환자 절제된 폐 조직에 형광조영제를 흡입기로 투여하고 폐암 탐색이 가능한지를 평가하였다.

3. 연구성과/기대효과

○ 소형동물 폐암모델, 중형동물 폐암 모델과 폐암 환자조직을 이용한 일련의 분자생물학적 연구를 통하여 형광조영제 흡입 방법이기존 정맥주입 방법에 비해 폐암 탐색효율이 2배 가까이 높아지는 것을 확인하였다.

○ 흡입된 형광조영제가 타 장기에 분포하는 경우는 적었고 주로 폐조직에 분포되었다. 흡입된 형광조영제는 정상 폐포 대식세포에 주로 분포하는 반면 폐포 조직이 파괴된 폐암 부위에는 분포되지 않는 ‘negative image’ 특징을 보여 정상부위는 조영이 되고 암부위가 조영이 되지 않는 방법으로 폐암 탐색면을 관찰할 수 있었다.

○ 형광조영제 흡입 후 10분부터 24시간까지 지속적으로 폐암 경계면을 탐색할 수 있어 투여 후 24시간 기다려야 하는 기존 정맥주입 방식의 형광조영제의 불편함을 해소할 실마리가 될 것으로 보인다.

○ 소량의 형광조영제를 폐 특이적으로 투여함으로 타 장기의 분포를 최소화하고 폐암을 효율적으로 탐색하는 방법은 형광영상을 이용한 폐암 최소절제 수술에 적용시 형광조영제 과량 투여로 인한 부작용을 완화하는 데 기여할 것으로 기대된다.

연구 이야기

<작성자 : 고려대학교 흉부외과 김현구 교수>

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

저희는 폐암 치료를 위한 흡입 항암제에 관한 연구를 하던 중 **우연히 흡입된 형광조영제가 폐암 조직을 제외한 폐 정상조직에 분포하는** 것을 관찰하였습니다. 이를 계기로 형광조영제의 **불필요한 전신투여를 줄이며 폐 특이적인 투여도 가능한 폐암 영상화가** 가능할 수 있지 않을까 하는 생각에서 연구를 시작하였습니다

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

형광조영제를 흡입할 경우 기존 정맥주입 방식에 비해 **형광조영제 용량을 20배 가까이 줄일 수** 있었으며 폐암 탐색효율은 오히려 2배 정도 높일 수 있었습니다. 비록 본 연구는 'negative image'**를 이용하여 폐암 경계면을 탐색하는** 것이 주된 목표였으나, 그 과정에서 **조영제의 전신분포로 인한 부작용을 완화하는** 한편 폐 경계면 **탐색효율을 높일 수** 있는 실마리도 얻었다. 나아가 중형동물 폐암모델과 폐암환자 조직을 이용하여 연구를 진행함으로 임상적용 가능성을 충분히 입증하였다.

□ 실용화된다면 어떻게 활용될 수 있나? 실용화를 위한 과제는?

소량의 형광조영제 흡입을 통하여 폐암을 탐색하는 방법은 **폐암 최소절제 수술에 적용할 수 있는** 연구로 독성평가 후 식약처 허가를 통해 국내 실용화도 가능하며, 미국과 같이 의료행위에 지식재산권을 인정하는 나라에서 실용화가 가능할 것으로 기대합니다. 현재 많은 형광조영제들이 주로 정맥주입 방식으로 투여하고 있지만 본 연구에서처럼 장기별 선택적으로 투여하는 방법을 물색할 경우 형광조영제의 전신 부작용을 줄일 수 있다고 생각됩니다.

□ 꼭 이루고 싶은 목표나 후속 연구계획은?

본 연구에 사용된 형광조영제 ICG는 다년간 **정맥주입 용액으로 간기능 검사와 안저질환 검사에 사용된 인체에서의 안전성이 증명**되었습니다. 하지만 **흡입방식에서의 독성에 관한 추후 연구가 진행되어야만 임상에** 사용할 수 있습니다. 이에 대한 후속 연구를 진행하고자 합니다.

연구자 소개

<김현구 교수, 교신저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : 고려대학교부속 구로병원 흉부외과

2. 학력

○ 1993, 2000, 2004 고려대 학사(의과대학), 고려대 석사 (흉부외과학), 고려대 박사 (흉부외과학)

3. 경력사항

○ 2020 ~ 2022 대한흉부종양외과학회 총무이사
○ 2019 ~ 현재 대한기관식도과학회 이사
○ 2013 ~ 현재 대한흉부심장혈관외과학회 학술위원
○ 2018 ~ 현재 대한흉부심장혈관외과학회 이사, 식품의약품안전처 전문위원
○ 2017 ~ 현재 대한폐암학회 법제윤리위원, 대한나노의학회 학술교육이사, 식품의약품안전처 전문위원(의료기기)
○ 2016 ~ 2018 한국보건의료연구원 신의료기술평가 전문위원
○ 2011 ~ 2012 대한기관식도과학회 간사
○ 2009 ~ 2012 대한흉부심장혈관외과학회 교육위원
○ 2018 대한흉부종양외과학회 우수 연제상
○ 2017 대한폐암학회 우수 구연상
○ 2016 고려대학교 석탑 연구상
○ 2015 유럽흉부외과학회 GRILLO Award(한국인 최초)
○ 2010,2012,2014,2015 대한기관식도과학회 우수 연구상
○ 2011 대한암학회 GSK Award
○ 2010 대한폐암학회 최우수 구연상
○ 2005 고려대학교 의과대학 동문 최우수 논문상

4. 전문분야 정보 : 폐암, 최소침습적 흉강경수술, 로봇수술, 종격동질환

5. 연구지원 정보

○ 2019 ~ 2020 한국보건산업진흥원 연구자 주도 질병극복연구(의료기술 심화연구)
○ 2017 ~ 2019 한국보건산업진흥원 질환극복기술개발사업
○ 2018 ~ 2023 한국연구재단 이공학개인기초연구사업(기본연구)
○ 2015 ~ 2018 과학기술정보통신부-한국연구재단 중견연구자지원사업(핵심연구)

<박지호 교수, 교신저자>

1. 인적사항

◯ 소 속 : 카이스트 바이오및뇌공학과

◯ 전 화 : 042-350-4330

2. 학력

◯ 2009 University of California, San Diego 박사(재료공학)

◯ 2010 University of California, Berkeley 박사후연구원

3. 경력사항

◯ 2011 ~ 현재 카이스트 바이오및뇌공학과 부교수

◯ 2016 ~ 현재 카이스트 헬스사이언스연구소 부교수

◯ 2011 ~ 2013 카이스트 이원조교수

◯ 2011 ~ 현재 대한의용생체공학회 학술위원

◯ 2013 ~ 현재 한국생체재료학회 학술위원

◯ 2015 대한의용생체공학회 젊은의공학자상 수상

4. 전문분야 정보

◯ 약물전달, 생체재료, 나노의학, 치료바이오공학

5. 연구지원 정보

◯ 2015 ~ 2018 과학기술정보통신부·한국연구재단 기초연구사업(중견연구)

<전옥화 박사, 제1저자>

1. 인적사항

◯ 소 속 : 고려대학교 의학과

◯ 전 화 : 02-2626-1978

2. 학력

◯ 2016 고려대학교 박사 (종양생물학)

◯ 2017 고려대학교 의과대학 BK21 사업단 박사후연구원

3. 경력사항

◯ 2017 ~ 고려대학교 의과대학 BK21 사업단 연구교수

4. 전문분야 정보

◯ 폐암 표적치료, 영상유도 폐암 최소절제 수술, 의약품 및 의료기기 전임상 효력시험