

## 《해설》

### 원자로 생산 방사성 핵종의 임상이용

임상무

원자력병원

(1995. 3. 31 접수)

#### 요 약

핵의학(nuclear medicine)이란 방사성 및 안정 핵종의 동위원소표지화합물을 인체에 투여하여, 관심 장기의 형태 및 기능을 평가하여 해부학적 또는 생리학적 상태를 진단, 치료하는 의학의 전문 분야이다. 핵의학에 이용되던 방사성 핵종은 1960년대 까지만 해도  $^{131}\text{I}$ 이 주였으나 1970년대 부터는  $^{99\text{m}}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$  발생기와  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 으로 표지된 방사성의약품이 활발히 이용되면서  $^{131}\text{I}$ 을 대신하게 되었다. 원자로-생산핵 종들의 특성은 중성자가 과잉이어서 붕괴시 베타입자를 방출하는 점으로, 이것이 각종 질병의 치료에 이용 되고 있다. 특히 각종 표지화합물의 성질을 이용하여 원하는 부위에 방사선을 집중시킬 수 있음이 외부 조사보다 유리한 점이다. 방사성핵종을 이용한 악성종양의 치료에 가장 성공적인 것은 분화된 갑상선 암 환자에서  $^{131}\text{I}$ 을 사용한 것이며, 갈색세포종 등에  $^{131}\text{I}$ -MIBG도 효과적이다. 악성종양의 골전이 치료에 베타선을 방출하는  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$  등이 이용되었다. 종양의 동맥에 주입하여 세동맥이나 모세혈 관에 걸리는 기름, 교질 또는 입자에 의한 치료에  $^{131}\text{I}$ -lipiodol, ethiodol,  $^{32}\text{P}$  또는  $^{90}\text{Y}$  흡사 ceramic resin 미소구  $^{166}\text{Ho}$  유산중합체 미소구 등이 이용된다.  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$  등 의 방사성 핵종의 교질, 미소구 또는 단세포군 항체표지 형태로 직접 종양내 또는 공동이나 체강에 투여 하는 치료법이 있다. 류마치스관절염의 슬관절에  $^{165}\text{Dy}$  colloid를 주사하는  $^{166}\text{Ho}$ -MAA도 활발히 이용 되고 있다.

#### 1. 서 론

핵의학(nuclear medicine)이란 방사성 및 안정된 핵종의 특이한 성질을 이용하여 개봉된 방사성 선원으로 신체의 해부학적 또는 생리학적 상태를 진단, 평가하고, 치료하는 의학의 전문 분야이다. 새로운 학문분야에 직접적으로 기초가 되는 방사성의약품(radiopharmaceuticals)의 개발이나 영상화 같은 기술의 검토 등은 물론 핵물리학, 방사성생물학 및 방사약학도 이에 포함된다.

체내검사(in vivo study)의 기본원리는 방사선을 방출하는 동위원소를 인체에 투여하여 관심장기의 형태 및 기능을 평가하는 것이다. 1895년 Roentgen은 X선이 공기를 전리시키고 감광판을 감광시킨다는 것을 밝

혔다. Becquerel은 우라늄은 여기(excite)되지 않은 자연상태에도 X선을 방출함을 발견하여 방사능(radioactivity)이라 하였다. Curie는 1898년 폴로늄을 발견하고 같은 해에 라듐을 발견하였다. Hevesy와 Paneth가 1913년 방사성 추적자를 이용한 실험법을 개발한 후 1923년에 Hevesy는 방사성원소는 그 원소의 생화 학적인 성질에 전혀 영향을 미치지 않는다는 방사성 추적자의 원리를 생물체에 적용하여 식물의 칼슘대사를 연구하였다. Blumgart는 1920년대 말에 방사성 추적자를 이용하여 사람에서 처음으로 혈액순환시간을 측정하는 임상연구를 시행하였다. 당시 이런 부류의 연구에는 제한된 수의 자연방사성핵종만이 이용가능했다. 1931년 물리학자인 Lawrence가 원형의 이온가속기를 구상하여 세계에서 최초의 사이클로트론(cyclotron)을 개발

하여 이전에는 사용하지 못하던 여러 방사성동위원소가 생산 공급되었다. 1942년 Fermi 등은 원자로(nuclear reactor)를 처음 개발하였으며, 오늘날 핵의학에 이용되는 대부분의 핵종은 원자로를 이용하여 생산되고 있다.

1947년에 전리방사선이 특정한 고체에 섬광을 일으킨다는 사실을 이용하여 광전자증배관의 광전음극으로부터 전자를 방출, 증폭시키면 개개의 섬광에 대해 높은 펄스의 전자신호를 얻을 수 있음을 발견하였다. 1951년 Cassen은 UCLA에서 칼슘텅스텐 결정체를 이용한 직선이동형스캐너(rectilinear scanner)를 처음으로 개발하였다. 감마카메라를 처음 개발한 것은 1958년의 Anger인데, 앵거카메라는 현재에도 핵의학 영상의 주 역할을 맡고 있다. 최근에는 SPECT나 PET를 이용한 핵의학검사에 많은 관심이 집중되고 있다. SPECT는 체내 방사성동위원소의 분포를 단층영상으로 관찰할 수 있게 하여 평면영상에서 소실되는 깊이(depth)정보를 가능하게 해주는 기기이다. 단일검출기 SPECT 외에 두개 혹은 3개이상의 검출기를 이용한 SPECT 기기가 등장하여 해상도를 높이면서 검사시간을 단축시켰다. 앞으로 계속적인 장비의 발달과 새로운 방사성의약품의 개발로 SPECT의 이용이 더욱 늘어날 것으로 보인다. PET는 장기나 조직의 생화학적 활동과 밀접하게 연관된 혈류상태와 대사상태 등을 자연상태와 생화학적으로 같은 양전자방출표지화합물을 주사하여 체내에 방출된 양전자(positron)를 검출 3차원적으로 영상화 한다. 현재는 3mm 정도의 해상력을 갖는 영상이 가능해졌으며 전신영상도 가능하다.

핵의학에 이용되던 방사성 핵종은 1960년대 까지만 해도  $^{131}\text{I}$ 이 주였으나, 1970년대 부터는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 으로 표지된 방사성의약품이 활발히 이용되면서  $^{131}\text{I}$ 을 대신하게 되었다. 1957년 Strang은 동위원소 발생장치(generator system)의 하나로 몰리브덴-테크네튬 시스템을 개발하였고 1961년 Harper는 이 시스템으로 생성된  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 이용한 첫 동물실험을 하였다. 이후  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 유용성이 입증되어 1965년부터는 핵의학에 널리 이용되기 시작하였으며 오늘날 각종 핵의학검사에 가장 많이 이용되고 있는 핵종이 되었다. 새로운 핵의학검사법의 개발은 새로운 방사성의약품의 개발과 밀접한 관련이 있다. 특히 대부분  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 으로 표지된 의약품이 개발되고 있으며  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 물리적 성질이 우수하고 비교적 값싸며 발생기(generator) 형태로 이용되어 구하기 쉽고 사용

이 용이하기 때문이다. 여러 핵의학검사중 많이 이용되고 있는 것으로는 간스캔, 갑상선스캔, 뼈스캔, 심장검사, 신장스캔, 폐스캔, 뇌검사 그리고 간담도스캔 등이 있다. 이외에도 소화기계, 혈관계, 중앙계, 내분비계, 면역학계 등에 대한 핵의학검사 이용도 증가하고 있는 추세이다. 최근에 세포에 방사능을 표지하는 기술이 발전함에 따라 표지 백혈구나 혈소판 등에 이용하여 특이적으로 영상화할 수 있게 되었다. 또 단백질에 대한 표지가 가능해지자 단세포군항체(monoclonal antibody) 등에 동위원소를 표지하여 각종 병을 영상화 할 수 있게 되었다. 이미 대장암, 난소암, 유방암, 악성 흑색종, 림프종 등에 대한 특이항체를 방사성핵종으로 표지하여 암병변을 영상화하는데 일상 이용하고 있으며, 현재는 이를 방사면역치료(radioimmunotherapy)에 이용하기 위한 연구도 활발히 진행되고 있다.

## 2. 방사성의약품

방사성의약품은 화학구조내에 방사능을 가진 원자를 포함하고 있는 물질로서 질병의 진단이나 치료를 위하여 직접 인체에 투여하는 화학물질이다. 방사성의약품은 방사성물질의 면과 의약품이라는 면의 두 성격을 가지고 있으므로 법률적으로 원자력법, 약사법, 방사성의약품제조규칙, 대한약전, 방사성의약품기준 등에 의하여 규제되므로 이를 취급하는 시설은 구조와 설비가 규정한 규칙에 따라야 하고 병원에서 사용할 때도 의료법의 규제를 받게 되어 있다. 계속 개발될 것으로 기대되는 새로운 핵종 및 방사성의약품의 임상 이용을 활성화시키기 위하여는 방사성의약품기준, 신개발 방사성의약품의 임상시험기준등에 과학기술처와 보건복지부의 긴밀한 협조가 필요하다.

### 2.1. 방사성핵종

방사성의약품은 검사 또는 치료목적에 적합한 물질이면서 검출하기에 적당한 에너지를 가지며 환자에게 방사성피폭이 적으면서 쉽게 구할 수 있는 약품이어야 한다.

자연적으로 존재하고 있는 방사성동위원소는 극히 소량이 지구에 남아있고 반감기가 매우 길기 때문에 의학에 이용하기는 불가능하다. 의료용 방사성핵종은 모두 원자로나 사이클로트론에서 만들어 사용하고 있다. 생

산된 인공방사성동위원소중 일부는 병원에서 대량으로 쉽게 쓰기위해 발생기(generator)상태로 공급되어 사용되고 있다.

원자로안에는 핵분열을 하는 연료인 우라늄( $^{238}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ )이 있고  $^{235}\text{U}$ 는 자연적으로 붕괴하여 2-3개의 중성자를 방출한다. 이러한 붕괴중성자는 또 다른 핵분열을 자극하게 되고 어떤 표적핵종이 중성자를 포획하게 되면 불안정한 방사성핵종으로 변화하게 된다. 이러한 방사성핵종들은 보통 중성자 과잉상태로 있기 때문에 베타붕괴를 하면서 안정된 동위원소로 변화하게 된다. 불안정한 방사성동위원소는 표적핵종의 극히 일부 ( $1/10^6 - 1/10^9$ )여서 비방사능치는 아주 낮게 되고 무담체상태로 존재하게 된다.  $^{131}\text{I}$ 나  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  또는  $^{113}\text{In}$  등이 이러한 방식으로 생산되고 있다. 2-6MeV의 에너지를 가진 중성자는 표적핵종으로부터 하전입자를 방출시켜 그 핵의 양자나 알파입자수를 감소시킬 수가 있다. 이러한 양식으로 생산되는 방사성핵종으로는  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{14}\text{C}$  등이 있다. 또 다른 양식으로는  $^{235}\text{U}$  자체가 붕괴되어 다양한 형태의 핵종으로 바뀌게 되는 방법으로  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{133}\text{Xe}$  등이 생산되게 된다. 이러한 형태의 방사성핵종은 여러 종류의 다른 핵종과 섞여 있어 순수하게 분리하여야 한다. 비방사능(specific activity)은 단위 질량당 지니고 있는 방사능 즉 Ci/g 단위로 나타낼 수 있다. 비방사능이 낮으면 충분한 양의 측정치를 얻기 위해 다량의 방사성의약품을 투여하여야 하기 때문에 화학적인 독성을 나타낼 수가 있다. 방사성의약품을 인체에 사용할 때는 화합물의 생화학적질 및 방사화학적 성질을 고려하여야 한다. 알파선 방출핵종은 독성이 크고 반감기가 긴 것이 많아서 매우 특수한 경우를 제외하고는 방사성의약품으로 사용되지 않는다. 베타선 방출핵종은 치료용으로 특정 종양부위를 파괴하기 위하여 쓰이며 앞으로 여러종류의 화합물이 개발되어 임상에 응용될 소지가 크다. 감마선은 조직 투과성이 좋아서 체내에 투여하고 체외에서 검출기로 측정하기에 이상적이다. 그러나 감마선 방출체라도 에너지와 물리적반감기(physical half life)가 적당하여야 한다. 방출에너지는 100-200keV 사이인 것이 많이 쓰이고 있다. 100keV 보다 에너지가 낮으면 조직 투과성이 낮아서 검출효율이 좋지 않으며, 200keV 보다 에너지가 높으면 조직 투과성은 높지만 차폐가 어려워지고 측정기의 검출효율도 떨어진다. 핵의학에 흔히 이용되는 방사성핵종은 방사성옥소계통과  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 주로 쓰이고 있고

최근  $^{201}\text{Tl}$ , PET에 사용되는 양전자방출표지화합물 등이 점차 많이 이용되고 있다.

## 2.2. 발생기(Generator) :

핵영상에서는 좋은 해상력을 얻기 위해서 비교적 많은 양의 방사성핵종이 필요하게 되고 반감기가 짧은 핵종을 사용하면 인체내에 피폭되는 방사선량을 적게할 수 있기 때문에 발생기를 이용하여 반감기가 짧은 방사성핵종을 병원에서 쉽게 이용하고 있다. 가장 흔하게 사용되는 발생기는  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 시스템이다(Fig. 1). 몰리브덴(molybdenum-99)은 원자로에서 무담체로 생산되고 있다. 이러한  $^{99}\text{Mo}$ 을 알루미늄과 흡착시킨 칼럼크로 마토그래피를 발생기내에 장착시키면  $^{99}\text{Mo}$ 는 생리식염수에 불용성이고  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 는 수용성이므로 생리 식염수로  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 만을 쉽게 용출해 낼 수 있다. 발생기내에 남아있는  $^{99}\text{Mo}$ 는 69시간의 반감기를 갖고  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 로 붕괴되기 때문에 수시간내지 수일 후에 생리식염수로 다시 용출시키면  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 분류해 낼 수 있다. 핵의학진료실에서는 대개 1일 간격으로 생리 식염수를 주입시켜  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 용출해 내고 있고 이러한 과정을 착유(milking)라고 부른다.  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  외에도  $^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ - $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{82}\text{Sr}$ - $^{82}\text{Rb}$  발생기 장치등이 임상에 이용되고 있다(Table 1). 몰리브덴-테크네튬 발생기의 국내 개발은 거의 대부분 수입에 의존하는 국내 상황에서 수입대체효과와 국외수출 까지 기대할 수 있는 중요한 과제이다.

## 2.3. 표지화합물

방사성요드는 비교적 유기화합물의 성질을 적게 변화시키면서 표지시킬 수 있다.  $^{131}\text{I}$ 는 반감기 8일로 564

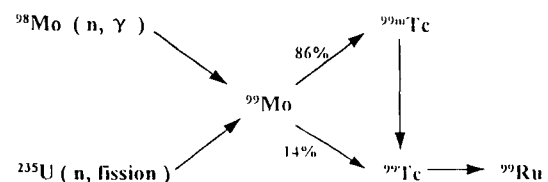


Fig. 1. The Simplified Decay Scheme for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Production.

**Table 1. Examples of Radionuclide Generator System Providing Daughter Radioisotopes for Therapeutic Applications.**

Parent	Half life	Decay Emission mode $E_{max}$ MeV(%)	Daughter	Half life	Decay mode	Emission $E_{max}$ MeV(%)
Lead-212	10.6h	$\beta^-$ 0.569(12) 0.301(83) 0.153(5)	Bismuth-212	60.55min	$\beta^-$ (64) $\alpha$ (36)	2.27(55.3) 6.09(9.6) 6.05(25.2) 8.78(64.0)
Osmium-194	6.0years	$\beta^-$ 0.096(67)	Iridium-194	19.15h	$\beta^-$	2.236 (89) 1.92 (5.1)
Ruthenium-103	39.6days	$\beta^-$ 0.064(92)	Rhodium-103m	65.1min	IT	Low energy electrons
Strontium-90	28.8years	$\beta^-$ 0.546(100)	Yttrium-90	64.06h	$\beta^-$	2.288(100)
Tungsten-188	69.4days	$\beta^-$ 0.349(99)	Rhenium-188	16.9h	$\beta^-$	2.116(79) 1.965(20)

**Table 2. Ideal Characteristics of Therapy Radio-nuclide**

1. Beta or electron capture radiation emitter
2. Less than 10% emitted gamma radiation
3. High target-to-background ratios
4. No non-specific uptake
5. Cheap
6. Readily available

keV, 637 keV의 감마선과 608 keV의 베타선을 방출하여 흡수선량이 높은 핵종으로 1940년대에 갑상선 질환의 진단 및 치료에 이용되기 시작하여 HSA, MAA, OIH 등 1960년대까지의 표지화합물에 이용되었으나,  $^{99m}\text{Tc}$ 의 이용으로 현재에는 MIBG, iodocholesterol, 단세포군 항체의 표지 등에 이용되고 있고, 이들도  $^{123}\text{I}$ 으로 대체하여 가고 있다.  $^{125}\text{I}$ 은 35 keV의 감마선을 방

**Table 3. Radionuclides for Therapy : Physical Characteristics**

Nuclide	Half-life	Emission	E(MeV)	E(MeV)	Maximum range	$E_{\gamma}$ -peak (KeV)
$^{80}\text{mBr}$	4.42 h	Auger	—	—	< 10 mm	—
$^{125}\text{I}$	60.0 days	Auger	—	—	10 mm	—
$^{211}\text{At}$	7.2 h	$\alpha$	6.8	—	65 $\mu\text{m}$	—
$^{212}\text{Bi}$	1.0 h	$\alpha$	7.8	—	70 $\mu\text{m}$	—
$^{10}\text{Er}$	9.5 days	$\beta$	—	0.34	1.0 mm	—
$^{67}\text{Cu}$	2.58 days	$\beta, \gamma$	—	0.58	2.2 mm	185
$^{131}\text{I}$	8.04 days	$\beta, \gamma$	—	0.61 0.20	2.4 mm	364
$^{153}\text{Sm}$	1.95 days	$\beta, \gamma$	—	0.81 0.225	3.0 mm	103
$^{198}\text{Au}$	2.7 days	$\beta, \gamma$	—	0.96 0.31	4.4 mm	411
$^{136}\text{Re}$	3.77 days	$\beta, \gamma$	—	1.08 0.35	5.0 mm	137
$^{165}\text{Dy}$	2.33 h	$\beta, \gamma$	—	1.29 0.44	6.4 mm	95
$^{89}\text{Sr}$	50.5 days	$\beta$	—	1.49 0.58	8.0 mm	—
$^{32}\text{P}$	14.3 days	$\beta$	—	1.71 0.695	8.7 mm	—
$^{90}\text{Y}$	2.67 days	$\beta$	—	2.28 0.935	12.0 mm	—

\* Sources : Adelstein and Kassir (1987) ; Troutner (1987) ; Volkert et al. (1991).

출하는 반감기 60일의 핵종으로 각종 항원이나 항체에 표지가 쉬워 방사면역 측정법에 이용된다.

$^{99m}\text{Tc}$ 은 반감기가 6시간이며 140 keV의 감마선만을 방출하는데, 이 감마선은 조직을 잘 투과하고 조준(collimation)이 쉽다. 발생기로 부터 값싸고 손쉽게 얻을 수 있어 임상 핵의학에 가장 널리 이용된다. 전이금속 VII B족에 속하며 7+의 산화상태인 과산화테크네튬으로 추출되는데, 적당한 환원제로 3+, 4+, 5+ 등의 산화상태로 하여, 여러가지 배위자와 착화물을 형성할 수 있어 MDP, DISIDA, DTPA, Phytate, MIBI, HMPAO, 단클론항체등 다양한 표지화합물이 이용되고 있다. 테크네튬 표지용 방사성의약품 키트는 과산화테크네튬과 혼합시키면 특정 방사성의약품으로 표지되는 비방사성화합물이 들어 있는 멸균된 바이알 형태로 사용된다.

#### 2.4. 방사성의약품의 정도관리

제조된 방사성의약품의 화학적 순도, 방사화학적 순도, 방사성핵종순도, 무균시험, 발열성물질 등을 검사하는 것이 핵약국(nuclear pharmacy)에서 항상 이루어져야 하며, 이를 유지하기 위하여 GMP 기준이 적용될 것이 요구되고 있다.

방사성의약품 속에 불순물로 존재하는 핵종들도 생산 과정에서 함께 생산된 핵종들이 분리가 불충분하여 남아 있는 것이며, 다중파고분석기로 확인할 수 있다.

방사화학적 불순물은 특정방사성의약품의 총방사능 중 원하는 화학적인 형태로 존재하는 방사능의 비율로 목적하는 형태와 전혀 다른 체내분포를 할 수 있다. 혼합물에 따라 크로마토그래피로 간단히 확인할 수 있는 써스팀들이 이용되고 있다. 주사제로 만들어지는 방사성의약품은 무균상태이어야 하며, 발열성물질도 없어야 한다.

이러한 기준을 매번 검사후 이용하려면 방사성 핵종의 반감기가 여러차례 지나 실용에 불가능하므로, 일정한 기준(GMP)의 관리 체계를 유지하여 사후 검사로 확인하는 것이 필요하다. 새로운 방사성의약품의 시험도 화학적 농도가 일반의약품의 수천 내지 수백만분의 일 이하인 경우가 대부분이며, 독성시험 등을 할 수 없어 별도의 관리써스팀이 필요하다.

Table 4. 치료에 이용되는 방사성의약품

작용부위/ 작용기전	방사성의약품	이 용
1. 세포내작용		
DNA 결합	$^{125}\text{I}$ UdR	응모상피암
대사	$^{131}\text{I}$ iodide	분화갑상선암
	$^{32}\text{P}$ -phosphate	진성 다혈구증
	$^{131}\text{I}$ -Rose Bengal	간아세포종
스테로이드	$^{80m}\text{Br}$ -estrogen	유방암
수용체	$^{125}\text{I}$ -tamoxifen	유방암
비특이적	$^{186}\text{Re(V)}$ -DMSA	갑상선 수질암
2. 세포표면		
호르몬 수용체	$^{131}\text{I}$ -SMS analogue	신경내분비종양
면역	$^{131}\text{I}$ -anti CEA	대장암/갑상선수질암
	$^{131}\text{I}$ -B72.3	대장암/난소암
	$^{131}\text{I}$ -HMFG1, 2	난소암
	$^{131}\text{I}/^{90}\text{Y}$ -OC125	난소암
	$^{131}\text{I}$ -Lym-1	백혈병/림프종
	$^{131}\text{I}/^{90}\text{Y}$ -antiferritin	간암/호지킨병
	$^{131}\text{I}$ -anti p97	흑색종
	$^{131}\text{I}$ -3F8/UJ31A	신경아세포종
3. 세포의 흡착		
	$^{32}\text{P}$ -phosphate	뼈전이
	$^{89}\text{Sr}/^{85}\text{Sr}$ -chloride	뼈전이/골육종
	$^{186}\text{Re}$ -Sn-HEDP	뼈전이
	$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP	뼈전이/골육종
	$^{90}\text{Y}$ -Citrate/EDTMP	뼈전이
	$^{114m}\text{In}$ -A31 cells	림프종
4. 세포 모세혈관내		
	$^{131}\text{I}$ -lipiodol	간종양
	$^{32}\text{P}$ -resin micro spheres	간종양
	$^{90}\text{Y}$ -glass micro spheres	간종양/육종
	$^{90}\text{Y}$ -resin particles	간종양/육종
	$^{32}\text{P}/^{90}\text{Y}/^{186}\text{Re}$ colloids	교세포종/남성두
	$^{32}\text{P}$ -colloids	개인두종
	$^{198}\text{Au}/^{32}\text{P}$ -colloids	악성삼출
	$^{131}\text{I}/^{90}\text{Y}$ -antibodies	급성림프구성 백혈병의 척수강내 치료
	$^{198}\text{Au}$ -colloid	악성삼출
	$^{90}\text{Y}$ -citrate/silicate	관절활막치료
	$^{166}\text{Dy}$ -FHMA	관절활막치료
	$^{186}\text{Re}$ -colloid	관절활막치료
	$^{169}\text{Er}$ -citrate	관절활막치료

### 3. 각종 질환의 치료

원자로 생산핵종들의 특성은 중성자가 과잉이어 붕괴 시 베타입자를 방출하는 점으로, 이것이 각종 질병의 치료에 이용되고 있다. 특히 각종 표지화합물의 성질을 이용하여 원하는 부위에 방사선을 집중시킬 수 있음이 외부조사보다 유리한 점이다. 또 방사성핵종의 물리적성질을 잘이용하면 정상조직의 피폭을 최소화하면서 치료효과를 향상시킬수 있다. 종양의 크기에 따라 방사성의약품의 치료효과를 변화하는 인자가 다르다. 방사선치료에서 세포생존율과 치료용량은 분획의 지수함수관계를 갖는다. 즉  $10^6$ 개의 세포가  $10^7$ 개로 감소하는데 필요한 용량과  $10^2$ 개가 10개의 세포로 되는데 필요한 용량은 같다. 그외 다른 요인으로는 종양의 저산소 상태를 들 수 있다. 크기가 큰 종양은 산소결핍으로 괴사를 잘 일으킨다. 한편 산소가 결핍된 세포는 방사성에 저항력이 강하여  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$  등 방사성핵종들의 생물학적 상대효과(relative biological effect)가 감소하게 된다. 그러나  $^{211}\text{At}$ 과 같이 선형에너지 전달(linear energy transfer : LET)이 큰 알파입자를 방출하는 방사성 핵종은 산소결핍이 있는 큰 종양 치료에 더 효과적이다. 또한 큰 종양에서는 방사성의약품이 불균등하게 섭취될 수 있다. 이러한 경우에는 침투성인 베타입자 방출핵종을 사용함으로써 부분적으로 보충할 수 있다.  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{32}\text{P}$ 는 어느 거리 이상으로 방사선을 조사할 수 있으며  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{131}\text{I}$ 은 이런 점에서는 능력이 떨어진다. 종양의 직경이  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$  등 치료 핵종으로부터 방출되는 베타입자의 평균 비정거리보다 작다면 붕괴핵종에서 나오는 방사선에너지는 암의 외부에 전달될 수 있다. 그러나 실제로는  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ 와 같은 베타선 방출핵종인 방사성의약품으로 직경 0.5mm 이하의 종양에서도 충분히 조사, 치료된다. 방사성 핵종이 세포핵내에 위치할 때에는  $^{125}\text{I}$ 가  $^{131}\text{I}$ 에 비해 주어진 농도당 치사선량(lethal dose : LD)이 약 10배에 달한다.  $^{125}\text{I}$ 가 iododeoxyuridine을 통해 세포핵에 존재할 때 조사량은 세포막에서 존재할 때보다 세포를 죽이는데 100배 이상 강력하다(Table 4).

종양에서 방사성의약품의 섭취가 불균등하게 섭취됨은 정량적 자가방사기록법(quantitative autoradiography)으로 증명할 수 있으며, 이 방법으로 방사성의약품에 의한 종양치료를 계획할 때 효과를 높이는 방안을 강구할 수 있다.

갑상선기능항진증 치료에 방사성요드가 이미 40년 이

상 이용되어, 약 100만명 이상의 환자가 치료를 받았다. 방사성핵종을 이용한 악성종양의 치료에 가장 성공적인 것은 분화된 갑상선 암환자에서 인데, 수술후 남은 정상조직의 제거를 위하여는 5.5 GBq(150mCi)의 방사성 옥소가 이용되고 있고, 전신전이 된 경우 7.4 GBq(200mCi)이쓰인다. 골전이 보다는 폐전이가 치료 효과가 좋음이 보고되어 있고, 전이된 암의  $^{131}\text{I}$  치료로 51.3%에서 완전관해와 16%에서 부분관해가 보고되어 있다. 간혹 볼 수 있는 부작용으로는 오심, 구토, 타액선염, 전신무력감 등이 치료후 12시간 부터 일시적으로 나타나며, 전이병소나 남겨진 갑상선 조직이 일시적으로 통증을 동반하는 증상을 보인다.

전세계적으로 300명 이상의 갈색세포종, 신경아세포종, 부신경절종, carcinoid, 갑상선수질암 등의환자들이  $^{131}\text{I}$ -MIBG 치료를 받았는데, KI로 갑상선을 차단하고 1.48 GBq/mg의 비방사능으로 3.7-7.4 GBq를 서서히 정맥주사 투여하여 4-6일 격리시켜, 완전관해와 부분관해 및 환자에서 증세의 호전과 혈압강하 및 통증의 감소가 보고되었다. 2-3개월 간격으로 반복치료를 하며 6번 정도 가능하다. Auger 전자 방출에 의한 치료로  $^{125}\text{I}$ -MIBG를이용한 보고들이 있는데, 전신 피폭선량이  $^{131}\text{I}$ -MIBG 보다 1/4 이하이며, 부작용이 적고 반복 치료가 가능한 장점이 있다.

Pecher가 1942년 Sr등을 악성종양의 골전이 치료에 이용하기 시작한 이후, 최근 방사성 핵종을 이용한 이러한 치료가 다시 활발하게 연구 이용되고 있다. 베타선을 방출하는  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$  등 이외에도  $^{85}\text{SrCl}$ ,  $^{90}\text{Y}$ -citrate 등이 이용되었다(Table 5).  $^{32}\text{P}$ 나  $^{89}\text{Sr}$ 는 감마선의 방출이 없으나, 베타선의 제동방사선(Bremsstrahlung)을 이용한 촬영이 가능하다.  $^{32}\text{P}$ 는 testosterone이나 PTH 등의 전처치가 골전이 병소의 섭취를 증가시키고 골수 억제를 감소시킬 수 있을 것으로 생각되고 있다. 치료 효과는 71 내지 100%로 대개 2-4주 이후에 나타난다.  $^{89}\text{Sr}$ 의 치료에서 79%의 증세호전이 보고되어 있고, 주로 유방암, 전립선암이 효과가 좋다.  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$  등의 인산화합물이 에너지와 반감기가 유리하여 널리 쓰일 것으로 전망된다.

1948년 Pressman 등이 항체를 방사성 핵종으로 표지하여 백서에 투여한 이래, 종양 관련 항원의 분리와 단세포군 항체의 개발로, 악성종양의 진단 및 치료에 활발히 이용되고 있어 여러 병원 및 연구소에서 많은 완전관해 및 부분관해를 보고하고 있다. 문제점은 과민반응,

**Table 5. Radionuclide Bone Therapy: Physical Properties and Clinical Considerations of 4 Major Radiopharmaceuticals**

Radionuclide	<sup>32</sup> P	<sup>89</sup> Sr	<sup>136</sup> Re	<sup>153</sup> Sm
Physical half-life	14.3 days	50.5 days	3.77 days	1.95 days
E $\beta$ max in MeV	1.71	1.49	1.08	0.81
Maximal range	8.7 mm	8mm	5mm	3mm
E (in KeV)	—	—	137	103
Imaging	Bremsstrahlung	Bremsstrahlung	Yes	Yes
Isolation	—	—	Yes	Yes
Administered dose	0.33–0.66(GBq)	1.5–2.0(MBq/kg)	0.9–1.3(GBq)	10–37 (MBq/kg)
Chemical form	Phosphate	Chloride	HEDP	EDTMP
Response rate	65–74%	79%	79%	65–80%
Side-effects	Significant	Minimal	Minimal	Minimal
Advantage	—	Outpatient	Imaging + dosimetry	Imaging + dosimetry
Disadvantage	Bone marrow dose	Cost	Cost/availability	Availability

사람 항마우스 항체의 형성에 의한 약역학 변화, 골수억제 등이 있어 이들의 해결을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 정맥주사 외에도 공동내 투여, 동맥주사, 종괴에 직접주사 등 다양한 투여방법이 연구되고 있다.

종양의 동맥에 주입하여 세동맥이나 모세혈관에 걸리는 기름, 교질 또는 입자에 의한 치료가 정상 장기에 대한 부작용을 피하고 종양에 방사성핵종의 집적을 높이기 위하여 시도되고 있는데, 간에 전이된 종양이나 일차성 간암에서 간동맥과 문맥의 혈류의 비가 정상조직과 다를 것을 이용한 것이 시초로, <sup>131</sup>I-lipiodol, ethiodol, <sup>32</sup>P 또는 <sup>90</sup>Y 흡착 ceramic resin 미소구 <sup>166</sup>Ho 유산중합체 미소구 등이 이용된다(Table 6, 7). 간에 주입된 방사능의 감소는 모세혈관에 전색(embolisation)되지 않고 빠져나가거나, 미소구가 분해되어 빠져나가는 것과, 미소구에서 방사성핵종이 녹아 나감(leaching), 또 주입시 생기는 역류로 손실됨 등에 의한다. 입자의 크기에 따라 동정맥 단락을 통과하여 폐에 집적되는 정도가 다르다. 생체내에서 서서히 분해되는 미소구의 사용은 추후의 화학 요법이나 방사선치료시, 저산소(anoxic) 부위를 없애고 혈류를 재개시켜 치료효과를 감소시키지 않기 위함이다. 체내에서 방사성 핵종이 입자등에서 분리(leaching)되는 문제점을 극복하기 위하여 <sup>31</sup>P 또는 <sup>89</sup>Y 등의 안정핵종 흡착 미소구를 투입한후, 병소 부위에 중성자를 조사하여 방사화 시키는 치료법이 제시되었다. 치료전 <sup>99m</sup>Tc-MAA 에 의한 체내 분포의 예측이 중요하다.

<sup>166</sup>Ho, <sup>198</sup>Au, <sup>32</sup>P, <sup>90</sup>Y, <sup>169</sup>Er, <sup>186</sup>Re, <sup>131</sup>I, <sup>211</sup>At 등의 방사성 핵종을 교질 미소구 또는 단세포균 항체표지 형태로 직접 종양내 공동이나 체강에 투여하는 치료법이 있다. 최근 국내에서도 <sup>166</sup>Ho-MAA를 간암에 직접 주사하여 치료하려는 연구가 진행되고 있는데, 이외에도 복강내 전이암의 치료도 이런 입자를 직접 복강내에 주사하여 치료할 수 있다. 공동의 크기에 따라 치료 효과를 기대할 수 있는 방사능의 투여량이 결정 된다. 체강내 투여는 현재는 <sup>131</sup>I, <sup>90</sup>Y 등의 방사성 핵종 표지 단세포균 항체가 활발히 연구되고 있다. <sup>32</sup>P 교질이 난소암의 복강내 전이시 보조요법으로 사용되기도 한다. 낭종성 두개인두종의 치료에 <sup>32</sup>P, <sup>90</sup>Y, <sup>186</sup>Re 교질 등이 이용되고 있다. 최근 방사성핵종의 patch를 피부암의 치료에 이용하려는 시도가 국내에서 있어 주목받고 있다.

**Table 6. Ideal Properties of Radiolabeled Microspheres for Intra-Arterial Therapy**

1. High mechanical stability to resist breakdown and passage through the capillary network.
2. High chemical stability to resist elution of radioactive label, macrophage removal, or radiolysis.
3. Uniform size.
4. Unit density to prevent settling or streaming.
5. Relative ease of labeling.
6. Radionuclide label with high-energy beta particle, low photofraction, and intermediate (days) half-life.

Table 7. Some Properties of Radiocolloids

Colloid	T <sub>1/2</sub> (days)	Energy (MeV)		Range in water (mm)		Particle Size (nm)
		Max	Mean	Max	Mean	
<sup>33</sup> P-chromic phosphate	14.29	1.710	0.695	8.0	3.2	600-1,300(91%)
<sup>195</sup> Au-colloid	2.696	0.96	0.311	3.8	1.2	20-70
<sup>90</sup> Y-resin	2.67	2.28	0.93	11.0	3.6	20-50
<sup>169</sup> Er-citrate	9.4	0.35	0.099	1.0	0.3	10-30
<sup>186</sup> Re-sulfide	3.7	1.08	0.349	3.7	1.2	-
<sup>90</sup> Y-silicate	2.67	2.28	0.93	11.0	3.6	100
<sup>177</sup> Lu-chloride	6.7	0.497	0.133	-	-	-
<sup>211</sup> At-colloid	0.3	$\alpha=5.8, 7.5$	6.8	0.065	-	3,000-10,000

Table 8. <sup>10</sup>B Containing Substances to be Used in Clinical Trials With BNCT

	Target structure	Tumor type
Presently tested in therapy		
BSH	Unknown	Malig. Gliomas
BPA	Unknown	Malig. Melanomas
Potential for future therapy		
Monoclonal antibodies	Tumor associated antigens	Antigen rich tumors
Nucleosides	DNA	Fast growing tumors
Growth factors/hormones	Receptors	Receptor amplified tumors
Thiureas	Melanin	Malignant melanomas

악성종양 이외의 질환으로는 류마치스관절염의 슬관절에 <sup>165</sup>Dy colloid를 주사하는 것이 국내에서 이미 활발히 이용되고 있다. <sup>166</sup>Ho-MAA도 같은 용도로 이용될 것이 기대된다.

원자력병원의 방사성동위원소 이용 암진료 경험을 이러한 각종 질병의 방사성핵종을 이용한 치료에 활용하여, 국가적인 새로운 방사성동위원소 치료법을 임상시험할 수 있는 센터로 되도록 지원하는 것이 필요하다.

#### 4. 보론 중성자 포획 치료 (Boron Neutron Capture Therapy)

<sup>10</sup>B은 중성자 반응 단면적이 크고, 중성자를 포획하여  $\alpha$  입자를 방출하는데, <sup>10</sup>B을 함유하는 화합물을 체내에 투여한 후, 병소 부위에만 열중성자를 조사하면 <sup>10</sup>B(n,  $\alpha$ )<sup>7</sup>Li 반응이 일어나 병소에만 입자가 조사되는 치료를 할 수 있다.

1963년 이미 Locher에 의해 원리가 제안되어 1950년대 미에서 일시 연구 되었으나 치료성적이 기대

하이어 중단되었고, 1960년대 이후 일본에서 계속 연구되어 <sup>10</sup>B-mercaptoundecahydrododecaborate를 이용한 뇌종양의 치료에서 우수한 성적이 보고되어, <sup>10</sup>B 표지 단세포균항체 또는 다른 표지화합물의 연구와 함께 1980년대에 다시 관심을 모으고 있다(Table 8). 열중성자 속의 이용을 위하여 연구용 원자로의 개조가 필요하여 정책적인 지원이 필요하다.

#### 참고문헌

- 고창순. 핵의학 (1992)
- Richard J. Kowalsky, J. Randolph Perry. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine practice (1991)
- 임상무. 방사성의약품치료. 제7차 대한핵의학회 전공의 연수 교육. pp27-43 (1993)
- 임상무. 방사성동위원소를 이용한 악성종양의 치료. 대한핵의학회지 27: 11-17 (1993)



5. Statistics on the use of radiation in Japan, 科學技術廳 原子力安全局 (1993)
6. Russell J. Mumper, et al. Polymeric microspheres for radionuclide synovectomy containing neutron-activated holmium-166. J Nucl Med 33 : 398-402 (1992)
7. FF Knapp, Jr S. Mirzadeh, The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. Eur J Nucl Med 20 : 1151-1165 (1994)
8. WA Volkert, et al. Therapeutic radionuclides : Production and decay property considerations. J Nucl Med 32 : 174-185 (1991)