

관상동맥 재협착 근접치료용 액체 방사선원으로서의 ^{166}Ho -DTPA
제조에 관한 연구

A study on preparation of ^{166}Ho -DTPA as liquid radiation source
for brachytherapy of restenosis of coronary artery

박경배, 신병철*, 김영미, 김경화, 최상무, 홍영돈
한국원자력연구소

장범수
충남대학교

요약

관상동맥 재협착 방지를 위해 ^{166}Ho 으로 채워진 풍선도자를 이용한 경피적 관상동맥 확장성형술시 풍선이 손상되어 방사능이 누출되는 최악의 경우에 체내 다른 장기의 방사선 피폭을 최소화하기 위하여 ^{166}Ho 을 DTPA에 표지하였다. ITLC법으로 물비를 달리하여 ^{166}Ho -DTPA의 표지수율을 측정하고, DTPA와 ^{166}Ho 의 물비가 약 4:1 일 때 100% 표지수율을 나타내었으며 실온에서도 24시간 동안 안정하였다. 토끼에 정맥주사후 얻어진 감마카메라 영상자료에서 30분 이내에 뇨계통을 통해서 대부분의 ^{166}Ho -DTPA가 체외로 배설됨을 확인할 수 있었다. ^{166}Ho -DTPA는 연구용 원자로를 이용한 대량생산이 가능하므로 쉽게 실용화할 수 있고 핵적 특성이 우수하므로 관상동맥 풍선 성형술시 이를 풍선에 직접 주입함으로써 재협착을 효율적으로 방지할 수 있을 것으로 판단된다.

Abstract

DTPA(diethylenetriaminepentaacetic acid) was labelled with ^{166}Ho to minimize the radiation damage of other organs in the worst case of balloon rupture. The labelling yield of ^{166}Ho -DTPA, which was determined by instant thin layer chromatography at varying mole ratio, was 100 % when ratio of DTPA to ^{166}Ho was 4 to 1 and stable at room temperature for 24 hours. Gamma camera imaging data of male rabbit suggested that ^{166}Ho -DTPA was fast excreted via urinary system within 30 min after intravenous administration. Large scale production of high specific activity ^{166}Ho is possible by research reactor HANARO, so it is easy to put to practical use. It is judged that the process of restenosis may be inhibited effectively if ^{166}Ho -DTPA with excellent property of ^{166}Ho radionuclide is filled within the balloon during the PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty).

1. 서론

관상동맥에 협착성 질환이 있을 경우 이의 치료방법으로 경피적 관동맥 확장성형술이 널리 시행되며 재협착을 방지하기 위해서 풍선도자를 고에너지 β -선 방출선원으로 채워 단시간동안 방사선을 쬐이거나 radioactive stent를 영구적으로 삽입하는 방법이¹⁻³⁾ 보고되었다. ^{166}Ho 은 연구용 원자로 『하나로』에 의한 다량생산이 가능하고 핵적 특성(반감기 : 26.8 시간, 최대 β 선 에너지 : 1.86 MeV)이 우수하여 방사선 치료에 적합한 핵종이다. 본 저자들은 $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 을 이용하여 기존의 풍선도자를 이용한 관상동맥 재협착 방지 연구를 수행하여 그 효과가 우수함을 이미 보고한 바 있다⁴⁻⁷⁾ 그러나 만의 하나 정도로 그 확률은 매우 낮지만 상기 풍선의 파열시에 전신의 방사선 피폭을 최소화하여 환자의 안전성을 최대한 확보하기 위하여 신장기능 진단용으로 널리 쓰이고 있는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA의 DTPA를 ^{166}Ho 에 표지하였다. 본 연구에서는 ^{166}Ho -DTPA가 관상동맥의 협착성 질환 근접방사선치료시 액체선원으로서의 이용가능성을 알아보기 위해 표지방법을 확립하고 그 표지수율과 시간에 따른 체외안정성을 측정하였다. 또한 동물실험을 수행하여 방사능 누출시 배출에 관한 기초자료를 얻었다.

2 대상 및 방법

2.1 ^{166}Ho -DTPA의 제조

DTPA(diethylenetriamine pentaacetic acid, calcium trisodium salt hydrate, Aldrich) 12 mg에 물비를 달리하여 $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 용액 (DTPA : Ho, 3.98, 1.99, 1.32, 0.66, 0.33 : 1) 1.3 mCi를 첨가한 다음 상온에서 30 분간 반응시켰다. 이때 최종 용액의 부피는 1.1 ml이고 pH는 5.0 - 5.5 이었다. ITLC-SA를 고정상으로 75 % MeOH을 이동상으로 사용하여 전개시킨 다음 ITLC scanner (EG & G Berthold linear Analyzer)를 사용하여 표지수율을 판독하였다.

2.2 시간에 따른 안정성

108 mCi 와 202 mCi의 $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 용액 (pH 3.0)을 사용하여 표지한 ^{166}Ho -DTPA에 0.2 ml 아세테이트 완충용액(acetate buffer, pH 6.5)을 넣은 후 최종 pH를 6.0 - 6.3으로 조절하였다. ^{166}Ho -DTPA의 시간에 따른 안정성을 확인하기 위해 표지 후 시간별로 (30분, 2, 3, 6, 24 시간)에 각각의 방사화학적 순도를 측정하였다.

2.3 토끼를 이용한 체내거동

New Zealand White (수컷, 2731.2 ± 52.9 g, 3마리)에 케타민 25 mg/kg과 럼폰 6 mg/kg을 각각 근육주사하여 마취시킨 뒤 ^{166}Ho -DTPA를 20 ± 0.2 mCi씩 이정맥에 주사하고 30분간 감마카메라 (Diacam, SIMENSE, Germany)로 전신을 촬영하여 약물의 체내거동을 관찰하였다. 또한 토끼의 좌우신장에 각각 관심영역 (Region of

Interest, ROI)을 설정하여 시간방사능 곡선을 얻었다.

3. 결과

^{166}Ho -DTPA의 표지수율은 표. 1에서 알 수 있듯이 DTPA와 ^{166}Ho 의 몰비가 4:1 일 때 100% 였다. ^{166}Ho -DTPA의 안정성에 대한 실험 결과는 표. 2에 나타내었다. 108 mCi 에서는 24 시간까지도 방사화학적 순도가 98%이상으로 안정하였으나, 200 mCi에서는 3시간까지는 방사화학적 순도가 98%이상이었으나 24시간 이후에는 70%정도로 떨어졌다. 이로부터 표지 방사능의 양도 안정성에 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 토끼에 정맥주사후 감마카메라를 이용하여 얻어진 시간방사능곡선(그림. 1)을 보면 주사후 30분 이후에 신장에서서의 방사능이 배후방사능에 근접하는 수준으로 감소하여 ^{166}Ho -DTPA가 빠르게 뇨로 배설되는 것으로 나타났다. 그림. 2를 통해서도 주사후 30분 이내에 신장과 방광을 통하여 대부분의 ^{166}Ho -DTPA가 체외로 배설됨을 확인할 수 있었다.

Amount of Ho ($^{165}+^{166}$)	DTPA : Ho ($^{166}+^{165}$)	Labelling Yield (%)
1 mg	3.98 : 1	100 %
2 mg	1.99 : 1	85 %
3 mg	1.32 : 1	53 %
6 mg	0.66 : 1	20 %
12 mg	0.33 : 1	8 %

표 1. ^{166}Ho -DTPA의 몰비 변화에 따른 표지 수율

*Final volume : 1.1 ml, Final pH of solution = 5.0 - 5.5, Amount of DTPA per

표 2 $^{166}\text{Ho-DTPA}$ 의 시간에 따른 안정성

Elapsed Time (hr)	Radiochemical Purity (%)	
	$^{166}\text{Ho-DTPA}$ (108 mCi)**	$^{166}\text{Ho-DTPA}$ (202 mCi)***
0.5	> 99%	> 99%
2	N.D.	> 98 %
3	> 98 %	> 98 %
6	> 98 %	79.8 %
24	> 98 %	70 %

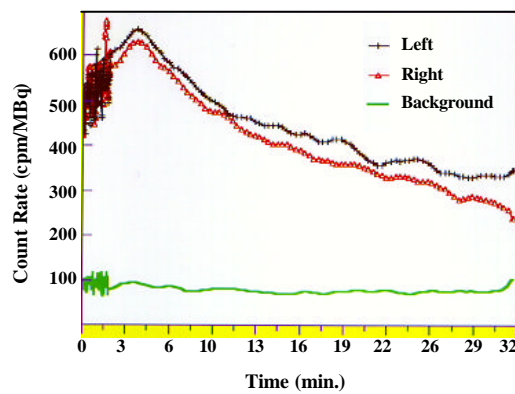


그림 1. 토끼 좌우신장에서 $^{166}\text{Ho-DTPA}$ 의 시간방사능 곡선

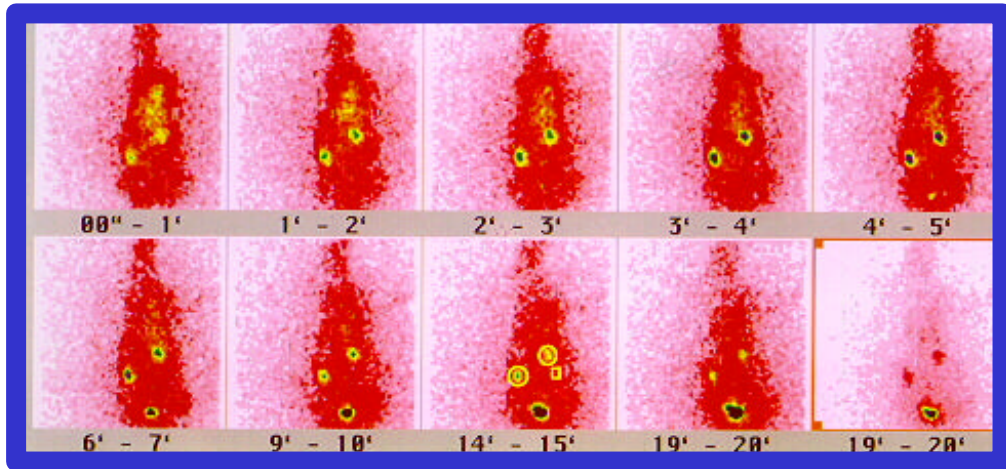


그림 2 ^{166}Ho -DTPA 정맥 주사후 토끼 신장의 시간별 감마 카메라 영상

4 고찰

중선도자를 이용한 관동맥 확장성형술은 임상적 및 시술적 성공률이 95%정도 되지만 시술중 혹은 직후 발생하는 급성파색과 재협착이 문제점으로 남아있다^{14,12)}. 치료환자들의 40%이상이 경험하게 되는 재협착은 현재 심장학에서 중요한 문제가 되고 있다. 임상적으로 재협착을 줄이기 위하여 항혈소판제¹³⁻¹⁴⁾, 항응고제¹⁵⁻¹⁷⁾, 스테로이드제¹⁸⁾, calcium channel blockers¹⁹⁾, colchicine²⁰⁾ 등을 이용하여 시행된 사람에서의 많은 연구에서 아직 재협착을 줄인다는 약제나 방법 등은 밝혀져 있지 않다⁶⁾. 관상동맥폐쇄가 악성이 아닌 질병이라 할지라도 혈관내 조사는 (endovascular irradiation)는 세포 성장을 억제하거나 지연시킬 수 있으므로 재협착을 방지할 수 있다. 동물 관상 모델에서의 최근 실험들은 중선도자를 고에너지 β -선방출선원으로 채워 단시간 쪼이는 방법이 재협착을 감소시키는 것으로 보고하였다²¹⁾. 그러나 용액상태의 β -선 방출 동위원소들을 중선에 직접 주입할 경우, 중선이 손상되어 방사능이 누출되면 체내의 다른 장기나 골수로 흡수되어 체내 오염의 위험성이 있다. β -선 방출 동위원소들을 DTPA로 표지하면 신장을 통한 빠른 배출로 인해 체내 오염 문제를 해결할 수 있을 것으로 기대되었다. 본 연구에서 저자들은 희토류 방사성핵종 중에서도 연구용 원자로 『하나로』에 의한 다량생산이 가능한 $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 또는 $^{166}\text{HoCl}_3$ 을 DTPA에 100% 표지 수용로 방사 표지할 수 있었으며 실온에서의 안정성이 매우 높음을 확인하였다. 또한 동물실험 결과, 토끼에서 주사 후 30분 이내에 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 처럼 신장과 방광을 통하여 대부분의 ^{166}Ho -DTPA가 체외로 배설됨을 확인하였다. 따라서 약한 에너지의 γ 선과 높은 에너지의 β 선을 방출하므로 높은 치료효과를 기대할 수 있는 ^{166}Ho -DTPA는 관상동맥의 협착성 질환 근접방사선치료시 역체선원으로 매우 적합한 것으로 판단된다.

5.참고문헌

1. Wiederman J, Marobe C, Arnols H, et al. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1491-8.
2. Bottcher HD, Schopohl B, Liermann D, et al. Endovascular irradiation- a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries : technique and preliminary results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994;29:183-6.
3. Prestwich WV, Kennett TJ: The dose distribution produced by P-32 coated stent. *Med Phys* 1995; 22:313-20.
4. Prestwich WV: Analytic representation of the dose from a P-32 coated stent. *Med Phys* 1996;23:9-13.
5. Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, Hoopes TG, Farb A, Nott SH, et al. Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a β -particle-emitting stent. *Circulation* 1996;93:529-36.
6. Kim HS, Yoon MH, Oh YT, Chun MS, Kim JS, Park KB et al. The effect of external beam radiation on neointimal formation in the rat carotid injury model. *Korean Circulation J* 1998;28:173-82.
7. 오영택, 김한수, 권미선, 강승희, 강해진, 조철우, 김정선, 김영미, 박경배, 박찬희: 돼지의 관상동맥 손상 모델에서 액체상태의 홀미움-166 Ballooning을 이용한 혈관 내 방사선 치료의 효과. 제16회 대한방사선종양학회 1998.
8. Ken KM: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;61:67-70.
9. Mabin TA, Holmes DR, Jr, Smith HC. Follow-up clinical results in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. 1985;71:754-760.

10. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
11. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohisi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, et al. Late restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:198.
12. Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, Slack JD, Van Tassel JW, Peters T. Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a necropsy study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:58-70.
13. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transminal coronary angioplasty. *N Engi J Med* 1988;318:1714-19.
14. Chesebro JH, Webster MW, Zoldhelyi P, et al. Antithrombotic therapy and progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86(suppl VI) :100-10.
15. Thronton MA, Gruenzing AR, Hollman J et al. Coumadi and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty :a randomized study. *Circulation* 1984;69:721-27.
16. Clows AW, Karnowsky MJ. Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature* 1977;265:625-26.
17. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, et al. Effect of 18 to 24 hour heparin administration for prevension of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *AM Heart J* 1989;117:777-82.
18. Pepine , Hirshteld JW, Macdonaid RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81:1753-61.
19. OKeefe JH, Ororgi LV, Hartzler GO, et al. Effect of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty:a randomized blinded study placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1991;67:373-6.

20. Okeefe JH, McCaillster BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of re-stenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1597-1600.

21. Wiederman J, Marobe C, Arnols H, et al. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1491-8.