

피부암 치료용 ^{166}Ho -Patch 제조에 관한 연구

Study on the Preparation of ^{166}Ho -Patch for a Skin Cancer Treatment

김영미 · 김경화 · 한광희 · 박응우 · 신병철 · 박경배 · 이종두¹

한국원자력연구소, 연세대학교 의과대학 진단 방사선과학교실¹

요약

피부암치료용으로 홀뮴-166 (Max. 1.86 MeV (51 %), 1.78 MeV (48 %), mean 0.67 MeV의 β 에너지와 소량의 γ 에너지)을 포함하는 방사성 패치를 제조하기 위하여 폴리우레탄(polyurethane)과 홀뮴 질산염($^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)을 DMF와 THF의 혼합용액에 녹인 후 알루미늄 용기에 얇게 도포하여 완전히 용매를 휘발시켜 ^{166}Ho -Patch를 제조하였다. 이를 하나로($\Phi_{\text{th}} = 1.25 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$, power = 15 MW)에서 중성자 조사하여 ^{166}Ho -Patch를 제조하였다. 환자 병소의 크기와 모양에 따라 후방사화에 의해 쉽게 제조 가능한 ^{166}Ho -Patch를 피부암을 유발시킨 동물 모델과 피부암 환자를 대상으로 적용한 결과 무독성과 유효성 및 안전성이 입증되었다.

Abstract

Radioactive patch containing holmium-166 has been developed for skin cancer treatment, and then applied to animal model and patients with malignant skin cancer. ^{166}Ho -Patch prepared by dissolving polyurethane and $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in mixing solvent of DMF and THF and casting on aluminium dish was irradiated in "HANARO" reactor ($\Phi_{\text{th}} = 1.25 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$, power = 15 MW), which results in preparing ^{166}Ho -Patch emitting β energy of Max. 1.86 MeV (51 %), 1.78 MeV (48 %), mean 0.67 MeV and low γ energy. The ^{166}Ho -Patch specially designed was applied to the superficial skin cancers. Their efficacy and safety have been investigated for several months. Radioactive patch was ready to prepare by post-irradiation without special danger by radioactive material. Skin tumor could be successfully treated with ^{166}Ho -Patch in animal model and patients. In animal model and patients, the world's first noninvasive ^{166}Ho -Patch readily prepared by post-irradiation proved to be safe and effective in treatment for skin cancer.

1. 서 론

피부암은 인체에서 발생하는 악성 종양 중 하나로서 현재 많이 이용되는 치료법은 수술과 외부방사선 치료법이다¹⁻⁴. 그러나 피부암의 경우에는 수술하기 어려운 부위에 암이 발생하거나 다발성으로 발현되는 경우가 많으므로 이런 경우에는 수술 요법이 불가능하고 수술요법이 가능하더라도 수술후 피부이식이 쉽지 않다. 방사선 치료의 경우 고에너지의 감마선 혹은 전자선을 이용한 외부 방사선 치료법이 좋은 효과를 얻고 있지만 넓은 범위에 조사가 일어나서 병소 부위에만 선택적으로 조사되기 어려운 단점이 있다. 이러한 문제점들을 보완하기 위하여 본 연구에서는 방사성 동위원소를 함유하는 피부 부착형 패치를 제조하여 피부암 치료에 적용하고자 한다.

원자로에서 중성자 조사에 의해 쉽게 제조할 수 있는 ¹⁶⁶Ho는 β^- 방출 핵종으로 26.8 시간의 반감기를 가지고, 높은 β 에너지 (max. 1.86 MeV (51 %), 1.78 MeV (48 %), mean 0.67 MeV)와 0.081 MeV(6 %), 1.38 MeV(0.9 %)의 소량의 γ 광자도 방출하는 핵종이다. ¹⁶⁶Ho에 의해 방출되는 β 에너지가 암세포를 사멸시키며, 조직내에서 그 방사선 조사 범위는 최대 8.4 mm (평균 1.23 mm)로 주위 조직이나 세포에 최소한의 손상을 주고 치료할 수 있기에 치료용으로 유용한 핵종이다. 본 연구에서는 β 선 방출핵종인 ¹⁶⁶Ho 이 함유된 피부부착형 피부암 치료제를 제조하고 치료에 적합한 방사능량을 결정하기 위하여 ¹⁶⁶Ho-Patch로부터 방출되는 β 선의 피부조직에 대한 흡수선량을 계산하였다. 또한 제조된 ¹⁶⁵Ho-Patch를 사용하여 동물실험과 피부암 환자를 대상으로 임상시험을 실시하였으며 독성, 유효성, 안전성 등을 검증하였다⁵.

대상 및 방법

1. 실험 재료

- γ -counter : Well type scintillation crystal, power supply, scaler 및 timer 장치 (Canberra)
- dose calibrator (BIODEX Atomlab 200)
- Aluminium dish
- Holmium nitrate pentahydrate, 99.9 %, Aldrich
- Tetrahydrofuran (THF) : Merck
- Dimethylformamide (DMF) : Merck
- Polyurethane (태웅 메디칼)

2. 실험방법

(1) ^{165}Ho -Patch의 제조

4 ml의 DMF와 40 ml THF가 섞인 용액에 2.4 g의 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 와 2.4 g의 polyurethane을 넣어 상온에서 완전히 녹였다. Syringe로 이 용액 20 ml를 취해 반경 6.2 cm의 aluminium dish 뚜껑의 needle 구멍을 통해 aluminium dish에 casting하였다. 용액이 고르게 분포할 수 있도록 손으로 가볍게 여러번 쳐준 후 10분 뒤 aluminium dish 뚜껑을 열고 상온에서 용매를 증발시켰다. 약 3시간 경과한 후 형성된 팻취를 aluminium dish로부터 조심스럽게 떼어낸 후 물로 씻어 여분의 용매를 제거하였다.

(2) ^{166}Ho -Patch의 제조

^{166}Ho -Patch를 환자의 병소 부위의 크기와 모양에 따라 적당한 크기와 모양으로 잘라 "HANARO" 원자로 ($\Phi_{\text{th}} = 1.25 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$, power = 15 MW)에 설치된 기송관 장치 (PTS, Pneumatic Transfer System)에서 조사시켜 후방사능화(post-irradiation)의 방법으로 ^{166}Ho -Patch를 얻었다.

(3) 흡수선량 평가

^{166}Ho -Patch로부터 방출되는 β 선에 의한 흡수선량 분포를 computer를 이용한 모사실험을 통해 예측함으로써 방사선량에 관한 정보를 제공하여 치료에 적합한 방사선량을 결정하고자 한다. ^{166}Ho -Patch로부터 방출된 β 선이 인체 내에서 에너지를 전달하는 과정에 대한 모사실험은 EGS4 (Electron Gamma Shower) Code System⁶⁾을 이용하여 수행되었다. ^{166}Ho -Patch 방사선원으로 직경이 각각 10 mm, 20 mm, 30 mm이고 높이가 0.1 mm인 원기둥 모양의 체적선원을 고려하였으며 선원은 체적에 균일하게 분포하는 것으로 가정하였다. 표적은 선원을 중심으로 축방향으로 0.5 mm 간격으로 8개의 격자로 나누어 설계되었으며 각 격자에 대하여 방사능 주입량에 대한 인체내의 방사선 흡수선량을 계산하였다. 인체 내에서 입자 이동을 시뮬레이션 하는 데에는 액체 물이 사용되었다. 계산에 이용된 기하학적인 모델은 방사선원의 위치와 함께 그림 2에 나타내었다. EGS4 Code System에서는 일반적으로 선원을 정의할 때 선원의 에너지, 방향, 위치, 입자의 종류 등을 기술해야한다. 본 연구에서는 방사선원의 초기 방출 방향은 등방성, 위치는 선원체적내에 있도록 하였다. ^{166}Ho 에서 방출되는 β 선 에너지는 Coulomb 포텐셜에 대한 Dirac 방정식의 해⁷⁾를 이용하여 계산된 β 선 스펙트럼의 결과를 사용하여 무작위로 선정되었다.

(4) ^{166}Ho -Patch의 동물실험

50여 마리의 백서 혹은 hairless mice를 화학약품으로 35주간 처치하여 편평상피암 및 기타 피부암을 발생시켰다. 실험동물 종양의 크기는 약 4 mm였다. 이러한 동물모델중 실험에 합당한 40마리를 이용하여 ^{166}Ho -Patch를 환부에 밀착시킨 후 평균 4,000 - 5,000 rad가 조사되게 시간을 조정하였다. 적정량의 방사선이 조사된 후 ^{166}Ho -Patch를 제거하고 그 후 경과를 관찰하였다. 이러한 실험 동물들은 치료후 종양 소실 유무를 관찰하였으며, 1주, 4주, 7주 후에 희생시켜 환부를 병리조직 검사로 확인하였다.

(5) ^{166}Ho -Patch를 이용하여 피부암환자 대상으로 치료

15명의 피부암환자 30부위의 병소에서 ^{166}Ho -Patch를 환부에 부착하여 치료하고 그 경과를 최대 2년 1개월 동안 추적 관찰하였다.

3. 결 과

$^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 과 polyurethane으로 제조한 ^{165}Ho -Patch는 평균 두께가 0.12 mm이고, 단위면적당 포함된 Ho는 3.37 mg이었으며(그림 1.), activable 방사성 핵종과 기체의 혼합비가 약 5 %였다. 이렇게 제조한 ^{165}Ho -Patch를 환자의 병소 부위의 크기와 모양에 따라 적당한 크기와 모양으로 잘라 [하나로] 원자로 ($\Phi_{\text{th}} = 1.25 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$, power = 15 MW)에 설치된 기송관 장치 (PTS, Pneumatic Transfer System)에서 조사시켰다. 중성자 조사가 끝나면 patch는 연노랑색으로 바뀌고 β 선을 방출하게 된다. 직경 1cm의 ^{165}Ho -Patch를 1시간 조사시켰을 때 약 3 mCi의 ^{166}Ho -Patch를 얻었다. 이와 같이 ^{166}Ho -Patch는 후방사능화(post irradiation)의 방법으로 제조가 가능하므로 작업자의 피폭을 최소화할 수 있는 효과적인 방법이다.

^{166}Ho -Patch의 흡수선량 평가를 위해 EGS4 Code System을 사용하여 액체 물에서 계산된 ^{166}Ho -Patch 방사선원에 대한 β 선에 의한 흡수선량분포를 그림 3.에 나타내었다. 각 표적체에서의 선량율은 거리에 따라 감소함을 알 수 있다. 선원으로부터 축방향으로 0.5mm의 거리에 위치한 Target 1에서의 선량율은 선원의 직경이 10 mm인 경우 33.729 cGy/s per GBq(1.248 cGy/s per mCi)이고, 그 값은 1 mCi 선원의 경우에 $\frac{1}{\lambda}(1 - e^{-\lambda t})$ 의 시간 factor(여기서 λ 는 붕괴상수, t 는 경과시간)를 고려하면 1시간 내에 40Gy 이상의 선량을 야기시킨다.

^{166}Ho -Patch의 동물실험 및 피부암 환자 치료를 위해 피부암을 발생시킨 50여마리의 백서 혹은 hairless mice의 종양의 크기는 약 4 mm였다. 이러한 동물모델중 실험에 합당한

40마리를 이용하여 ^{166}Ho -Patch를 환부에 밀착시킨 후 평균 4,000 - 5,000 rad가 조사되게 시간을 조정하였다. 적정량의 방사선이 조사된 후 ^{166}Ho -Patch를 제거하고 그 후 경과를 관찰하였다. 이러한 실험 동물들에 대한 치료후 종양 소실 유무를 관찰하였으며, 1주, 4주, 7주 후에 희생시켜 환부를 병리조직 검사로 확인하였더니 실험 대상 전 예에서 종양 조직이 소실되었으며, 치료후 7주 후에는 손상된 피부 조직에서 상피 세포가 재생됨을 관찰할 수 있었다. 과다 선량 조사시 최대 8 mm정도의 조직만 손상되었고, 그 이하의 연부조직이나 뼈 조직에는 전혀 손상되지 않음을 알 수 있었다. 15명의 피부암환자 30부위의 병소에서 ^{166}Ho -Patch를 환부에 부착하여 치료하고 그 결과를 최대 2년 1개월 동안 추적 관찰하였더니 15예의 환자중 10 예에서 1회 치료로 완치되었으며, 3예는 2-3회의 분할치료 (fractionation)로 좋은 결과를 얻었고, 1 예는 재발이 의심되어 수술하였다. 나머지 1 예는 경과관찰 중이다. 동물실험 및 임상시험 결과 피부암에 있어서 ^{166}Ho -Patch는 안전하고 효과적인 것으로 생각되며, 특히 기존 방사선 요법보다 치료기간이 짧고 (1시간 - 2시간), 특히 다발성 질환인 경우에 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하였다.

4. 고 찰

피부 부착형 피부암 치료제인 ^{166}Ho -Patch는 강력한 에너지 (1.4 - 2.2 MeV)의 β 선 또는 γ 선을 방출하는 핵종을 포함하는 제제로서 다음과 같은 장점을 가지고 있다. 기존의 X선, 전자선, γ 선을 이용하는 방사선 치료법과는 달리 β 선을 이용할 수 있으므로 투과력이 작아 주변장기 특히 뼈나 골수에 대해 방사선 조사의 염려가 없고, 주변조직까지 방사선이 투과하지 못하므로 1회에 적정 조사선량인 5,000 - 10,000 rad를 한꺼번에 조사할 수 있다. 따라서, 종래 4 - 6 주정도 걸리던 시술 기간을 1회 1 - 2 시간으로 줄일 수 있게 되어 치료기간이 매우 짧고 통원기간을 크게 줄일 수 있다. 뿐만 아니라 반감기가 1 - 3일로 비교적 짧으므로 쉽게 붕괴되어 소실될 수 있다. 또한, 다발성 피부암의 경우 동시에 여러 곳을 치료할 수 있고 환부의 모양과 크기에 따라 패취의 모양과 크기를 적절히 조절할 수 있으므로 수술하기 어려운 부위나 또는 넓은 부위 등을 치료할 수 있다. 그 외에 치료 질환의 종류나 목적에 따라 필요한 방사선량이 다른데, 이때 패취의 방사능은 패취의 면적량과 포함된 핵종의 양에 비례하므로 필요한 방사능을 얻기 위해 핵종의 양을 조절하여 제제를 쉽게 만들 수 있다. 또한 모양을 조절하여 정확히 병변 부위만을 조사하고 정상 부위에 접촉되는 패취 부위는 알루미늄막으로 차단함으로써 정상부위의 손상을 막을 수 있어 기존 방사선 치료에서 우려되었던 연골이나 골 파괴 또는 다른 장기에의 피폭 등의 부작용이 없다. ^{166}Ho -Patch는 편평성 상피 피부암 치료에 간단히 이용될 수 있어서 기존의 외과 수술

및 외부 방사선 치료법을 대신할 수 있을 것이며 또한 식도암 치료용 방사성스텐트 개발에도 응용될 수 있을 것이다.

5. 감사의 글

이 연구는 과학기술부에서 시행한 원자력 연구개발사업에 의해 수행되었다.

6. 참 고 문 헌

1. David S. Shimm, Richard B. Wilder : Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Clin Oncol(CCT)*. 1991;14(5);383-386
2. Samuel Parker, Marvin Rotman : Radiotherapy of Choroidal melanoma with Iodine-125. *Ophthalmology*. 1980;87(6);582-590
3. E.Nevrkla, K.A.Newton : A Survey of the Treatment of 200 Cases of Basal Cell Carcinoma (1959-1966 inclusive). *British Journal of Dermatology*. 1974;91;429-433
4. M. Lederman, : Some Applications of Radioactive isotopes in Ophthalmology. *British Journal of Radiology*.. 1956;337;1-23
5. Jong Doo Lee, Kwang Kyun Park, Min Geol Lee, et al.. : Radionuclide therapy of Skin Cancers a Bowen's Disease Using a Specially Designed Skin Patch. *J Nucl Med*. 1997;38;697-702
6. W.R.Nelson, H.Hirayama, D.W.O.Rogers. : The EGS4 Code System. *Stanford Linear Accelerator Report*. 1985;SLAC-265
7. C.Y.Yi, et al.. : Calculation of Mass Attenuation Coefficients of Beta-Particles. *Radiation Protection Dosimetry*. 1998;78(3);221-229

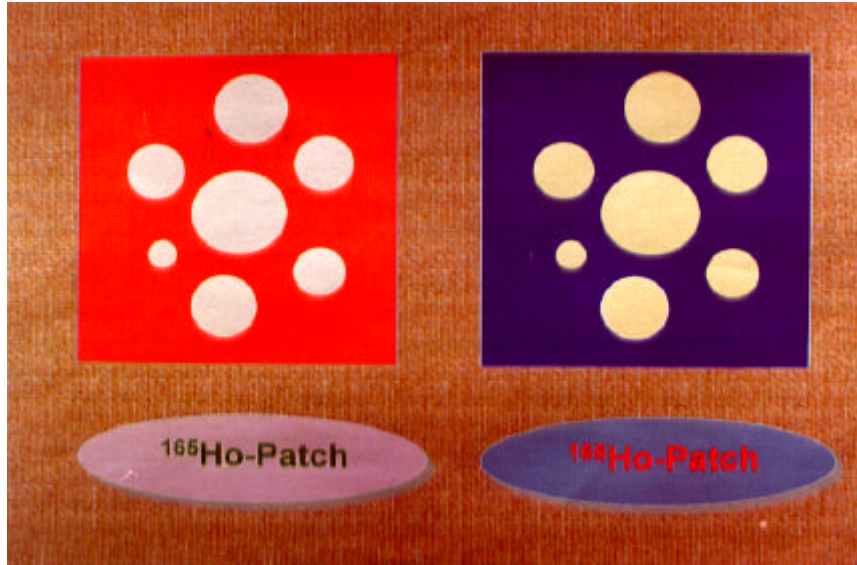


그림 1. 피부암 병소의 모양과 크기에 따라 제조한 ^{166}Ho -Patch

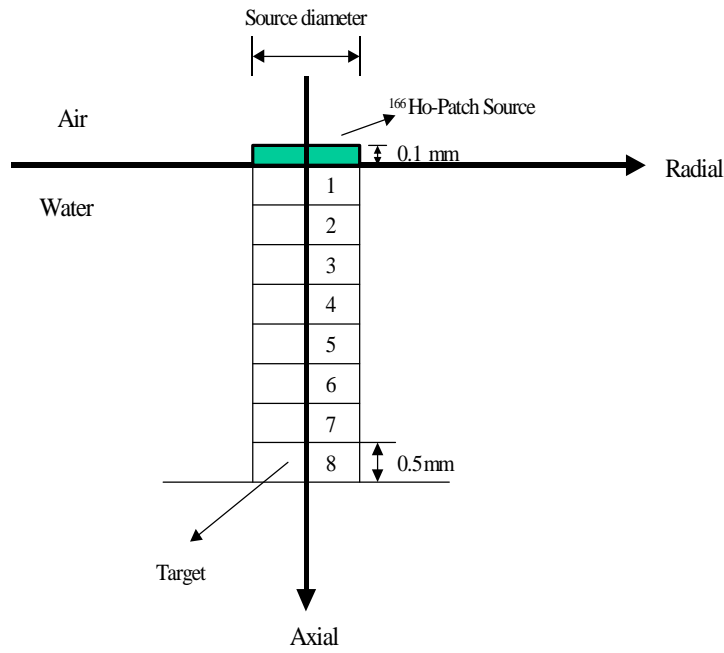


그림 2. EGS4 시뮬레이션을 위한 기하학적인 모델

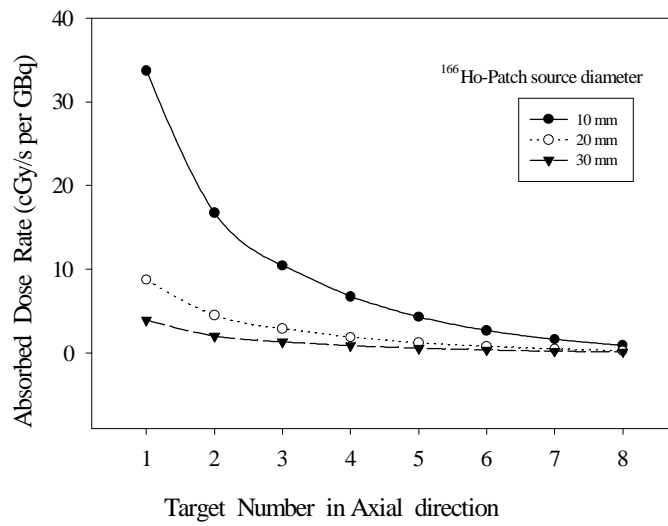


그림 3. ^{166}Ho -Patch 선원으로부터 축방향으로 놓여진 표적체에서 베타선에 의한 흡수선량을

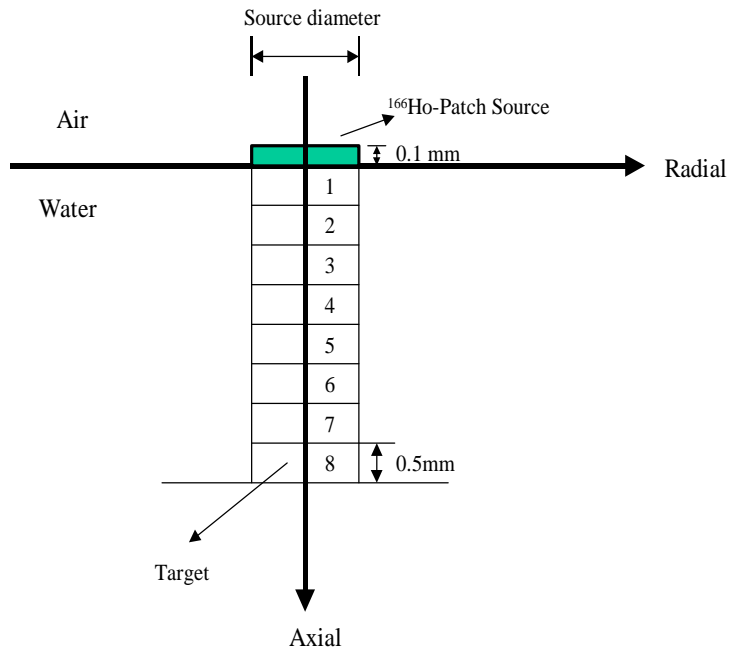


그림 2. EGS4 시뮬레이션을 위한 기하학적인 모델

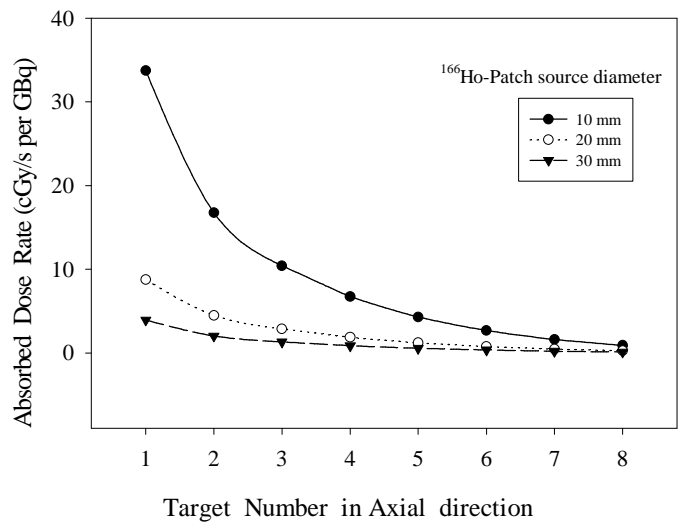


그림 3. ^{166}Ho -Patch 선원으로부터 축방향으로 놓여진 표적체에서 베타선에 의한 흡수선량을