

# 치료용 방사성의약품의 개발과 임상응용

한국원자력연구소 동위원소실

박 경 배

## Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals and Their Clinical Applications

Kyung Bae Park, Ph.D.

Department of Radioisotope, Korea Atomic Energy Research Institute, Taejon, Korea

### 서 론

체내의 병소에 치료선량의 방사선을 가할 수 있는 방사성의약품의 이용은 반세기 이상으로 거슬러 올라간다. 치료에 사용될 수 있는 다양한 방사성핵종들이 개발되었고 이들 대부분은  $\beta$  선을 방출하는 핵종들이나 Bi-212, At-211 등  $\alpha$  방출 핵종들도 이에 포함되어 있다(Table 1). 갑상선질환의 치료에 널리 사용되어 온  $Na^{131}I$ , 골수증식성질환 치료제  $Na_3^{32}PO_4$  등이 그 대표적이라 할 수 있다. 같은 기간에 걸쳐 다른 치료용 방사성의약품이 상당량 소개는 되었지만 지난 10년간 몇 개의 의약품만이 일상적으로 치료에 이용되어 왔으며 그 대표적인 것이 신경내분비계 종양치료제  $^{131}I$ -MIBG와 골전이암의 통증완화제  $^{89}SrCl_2$ 이라 할 수 있다(Table 2).

종래의 방사선치료가 암치료를 있어서 중요한 역할을 해 왔지만 치료지역 주변의 2차 종양에는 직접적인 영향이 없다. 대조적으로 병소조직에 의해 선택적으로 섭취될 수 있도록 설계한 방사성의약품의 체내투여는 널리 흩어져 있는 질환을 치료할 수 있는 기회를 제공해 준다. 이 때 중요한 것은 정상조직의 방사선피폭을 최소화하고 병소의 방사선조사는 최대화하는 것이며 이것이 바로 부작용을 최소화 할 수 있는 길이다.

지난 10년간 방사성의약품의 치료적 응용에 대한 새로운 관심이 고조되어 왔다. 그 주된 이유는 병소에 보

다 선택적으로 방사성핵종을 표적 시킬 수 있는 새로운 운반체 분자의 개발과 바람직한 물리적 특성을 지닌 방사성핵종들의 이용이 용이했기 때문이다. 방사성의약품은 일반의약품과는 달리 방사선에 의한 위험성이 보다 크기 때문에 전술한 바와 같이 선택성이 높아야 하는 전제조건이 따르게 된다. 따라서 이러한 우수한 선택성을 지닌 방사성의약품은 그 생명주기가 길게 마련이며 이를 대체할 수 있는 일반의약품의 개발은 그렇게 쉽지않은 않을 것이다.

최근에는 새로운 첨단 의료기기 및 장비의 개발로 암의 조기진단이 가능해졌지만 최종목표가 암의 예방 및 치료에 있다면, 바로 암치료를 일익을 담당할 수 있는 치료용 방사성의약품의 개발 및 응용은 21세기에는 더욱 활발해 질 것으로 전망되며 본인도 이러한 추세에 맞추어 홀뮴-166(Ho-166) 핵종을 이용한 새로운 개념의 피부암치료용  $^{166}Ho$ -patch, 간암, 낭성뇌종양, 복강내전이암, 류마티스관절염 등 난치성질환 치료용  $^{166}Ho$ -chitosan complex를 개발, 그 응용분야를 점차적으로 개척해 나가고 있다.

### 방사성핵종 치료효과를 결정하는 인자

병소(표적)에 방사성핵종을 최대로 집적시키는 반면에 정상조직에서의 농도는 최소화하는 방사성핵종 치료효과에 관련된 몇 가지 요인들이 알려져 있다. 표적 내에서 방사성핵종의 붕괴로 인한 방사선조사가 표적

책임저자 : (우)303-353 대전시 유성구 덕진동 150번지 <한국원자력연구소> 동위원소실  
Tel : 042)868-8120 E-mail : kbpark1@nanum.kaeri.re.kr

Table 1. Radionuclides Used in Therapy

Radionuclide	Emission	Half-life	E $\beta$ max (MeV)	Max Range
<sup>90</sup> Y	beta	2.67d	2.28	12.0mm
<sup>188</sup> Re	"	17.00h	2.11	10.8mm
<sup>32</sup> P	"	14.30d	1.71	8.7mm
<sup>89</sup> Sr	"	50.50d	1.49	8.0mm
<sup>165</sup> Dy	"	2.33h	1.29	6.4mm
<sup>186</sup> Re	"	3.77d	1.08	5.0mm
<sup>198</sup> Au	"	2.70d	0.96	4.4mm
<sup>153</sup> Sm	"	1.95d	0.81	3.0mm
<sup>131</sup> I	"	8.04d	0.61	2.4mm
<sup>125</sup> I	Auger	9.40d	0.34	1.0mm
		60.30d	0.40 (keV)*	10.0mm
E $\alpha$ mean (MeV)**				
<sup>212</sup> Bi	alpha	1.00h	7.8	70.0 $\mu$ m
<sup>211</sup> At	"	7.20h	6.8	65.0 $\mu$ m

d=days, h=hours

\*: most abundant Auger electron

\*\* : mean of parent and daughter alpha particles

영역내의 조직에 국한되어야 하는 것이 매우 중요하다. 예를 들어 감마선조사의 경우 치료효과의 기여도는 적지만 비표적조직의 조사는 증가시키기 때문에 바람직하지 않다. 다소의 방사성핵종들로부터 방출되는 방사선은 용적이 큰 질환의 치료에는 보다 우수하지만 다른 몇몇 핵종들은 방사선조사 영역이 매우 짧아서 용적이 작은 것에 보다 효과적이다. 중요한 요인은 종래의 방사선치료가 고선량을 조사를 하는 것에 반하여 방사성핵종 치료는 저선량을 조사에 의하여 어떻게 표적의 상대적 민감도를 높이느냐 하는데 있다.

### 1. 방사성의약품의 선택

치료용으로서 이상적인 물리적 생물학적 방사성의약품의 특성은 대량의 방사선흡수선량을 종양이나 환부조직이 받을 수 있도록 하되 정상조직에 대해서는 최소량이어야 한다. 이렇게 하기 위해서는 적절한 방사성핵종의 사용, 투여시 화학형 투여경로 등 치료반응을 나타내기 위해 충분한 농도로 표적조직에 선택적으로 집적될 수 있도록 하는 것이 필요하다.

첫째, 방사성핵종 선택으로서 이상적인 치료핵종은 비투과성 방사선(하전입자)이 풍부하고 투과성 방사선( $\gamma$  또는 X-선)은 적은 것들이다. 이러한 핵종들이 표

적에 의해 선택적으로 집적되었을 때, 이들의 에너지가 상대적으로 적은 용적 내에서 흡수되어야 한다. 방출입자의 형태에 따라서 투과범위, 선에너지전달(LET) 순위, 상대적 생물학적효과(RBE) 등이 다르다. 특수 응용목적에 필요한 입자 방출형태는 표적위치 내에서 핵종의 미세분포에 따라 좌우된다. 어떠한  $\gamma$  선 방출도 비표적조직에 방사선조사를 추가로 하게 되지만, 100-200keV 에너지 영역에서의 소량은 신티그래피 영상화에 유용하다. 따라서 표적과 비표적 영역간의 핵종분포도를 가시화 할 수 있는 장점이 있다.

치료에 적합하다고 생각되는 방사성핵종은 크게 세 분류로 나눌 수 있다. 즉,  $\beta$  입자방출,  $\alpha$  입자방출, 그리고 Auger 및 Coster-Kronig 전자 방출체이다. 치료용으로 가장 널리 사용된 핵종들의 특성이 표 1에 수록되어 있다. 일상적으로 사용되고 있는 핵종들의 대부분이  $\beta$  방출체이며 그 LET는 낮고 RBE는 1이다. 투과거리는 매우 가변적이어서 Er-169(1.0mm)에서 Y-90(12.0mm)까지 다양하다. 그럼에도 불구하고  $\beta$  입자의 투과영역은 대표적인 세포의 직경(5-20  $\mu$ m)보다는 훨씬 크다. 따라서 전체세포 및 주위세포도 방사선조사를 받게 된다.  $\beta$  입자는 미시적질환(<1.0mm 직경)의 치료에 있어서 반드시 가장 좋은 것만은 아니다.

Table 2. 치료에 이용되는 방사성의약품

작용부위/작용기전	방사성의약품	이 용
1. 세포내작용 DNA결합	<sup>125</sup> IUdR	음모상피암
	<sup>131</sup> Iodide	분화갑상선암
	<sup>32</sup> P-phosphate	진성 다혈구증
	<sup>131</sup> Rose bengal	간아세포종
	<sup>80m</sup> Br-estrogen	유방암
	<sup>125</sup> I-tamoxifen	유방암
	<sup>186</sup> Re(V)-DMSA	갑상선 수질암
	<sup>131</sup> I-SMS analogue	신경내분비종양
	<sup>131</sup> I anti CEA	대장암/갑상선 수질암
	<sup>131</sup> I-B72.3	대장암/난소암
2. 스테로이드 수용체 비특이적 세포표면 호르몬 수용체 면역	<sup>131</sup> I-HMFG1,2	난소암
	<sup>131</sup> I <sup>90</sup> Y-OC125	난소암
	<sup>131</sup> I-Lym-I	백혈병/림프종
	<sup>131</sup> I <sup>90</sup> Y antifemitin	간암/호지킨병
	<sup>131</sup> I-anti p97	흑색종
	<sup>131</sup> I-3F8/UJ31A	신경아세포종
	<sup>32</sup> P-phosphate	뼈전이
	<sup>89</sup> Sr/ <sup>90</sup> Sr-chloride	뼈전이/골육종
3. 세포의 흡착	<sup>186</sup> Re-Sn-HEDP	뼈전이
	<sup>153</sup> Sm-EDTMP	뼈전이/골육종
	<sup>90</sup> Y-Citrate/EDTMP	뼈전이
	<sup>114m</sup> In-A31 cells	림프종
	<sup>131</sup> I-Lipiodol	간종양
	<sup>32</sup> P-resin microspheres	간종양
	<sup>90</sup> Y glass microspheres	간종양/육종
4. 세포 모세혈관	<sup>90</sup> Y-resin particles	간종양/육종
	<sup>32</sup> P/ <sup>90</sup> Y/ <sup>186</sup> Re colloids	교세포종/악성두개인두종
	<sup>32</sup> P-colloids	악성삼출
	<sup>198</sup> Au/ <sup>32</sup> P-colloids	급성림프구성 백혈병의 척수강내 치료
	<sup>131</sup> I/ <sup>90</sup> Y antibodies	악성삼출
	<sup>198</sup> Au-colloid	관절활막치료
	<sup>90</sup> Y-citrate/silicate	관절활막치료
	<sup>165</sup> Dy-FHMA	관절활막치료
	<sup>186</sup> Re-colloid	관절활막치료
	<sup>169</sup> Er-citrate	관절활막치료

이 경우에는 높은 LET 및 RBE를 가진  $\alpha$  입자가 이론상으로는 매우 유리하나 이들의 높은 LET가 세포의 손상회복 능력을 제한시킬 수 있다.

$\alpha$  입자는 그들의 에너지를 짧은 거리(40-80  $\mu$ m for 5-8 MeV particle)에 걸쳐 전달하며  $\beta$  입자에 비해 상대적으로 적은  $\alpha$  입자라도 세포를 불활성화하는데 충분하다.  $\alpha$  방출핵종을 함유한 미시적 질환으로부터 매우 적은 방출에너지가 이탈하지만, 반면에 이들의

전체종양이 방사선피폭을 효율적으로 받기 위해서는 종양내의 대부분의 암세포 또는 그 인접세포에 의하여 섭취되어야 한다는 점이다. 임상적인 방사성핵종 치료에 있어서  $\alpha$  방출체의 응용은 아직까지 실험단계에 있고 안전성 확보를 위해 연구가 더 계속되어야 할 것이다.

Auger 전자는  $\alpha$  입자보다도 더 짧은 영역을 갖고 있다 (I-125로 방출되는 주된 Auger 전자는 10nm).

만약 핵종이 세포핵 내에 삼입되면, 대부분의 에너지가 핵내에 전달되어 세포 DNA를 파괴시킨다. 이런 경우 이들의 독성은 고 LET의  $\alpha$  입자와 비슷하다.

Auger 전자방출체의 세포독성은 만약 핵종이 표적 세포 표면에만 부착되거나 세포질 내에 존재하게 되면 훨씬 적어질 것이다. Auger 전자방출체에 근거한 치료 방사성의약품은 전체 종양세포내로 핵종이 삼입되어야 한다. 따라서 표적세포에 선택적으로 근접 유도할 수 있는 방법과 세포핵 속으로 이들 핵종을 삼입할 수 있는 후속방법이 개발되어야 한다.

표적이 조사되는 시간의 과정은 물리적 반감기와 생물학적 turnover 양자에 관련되어 있다. 적당한 방사성핵종을 선택하는데 있어서 고려해야 할 사항은 국소화율, 정상조직내에서의 정체시간에 대한 표적조직에 있어서의 방사성의약품의 turnover 이다. 만약 방사성의약품이 종양 내에 서서히 모이나 핵종의 반감기가 짧으면 대부분의 핵종은 표적에 도달하는 도중에 붕괴할 것이다. 따라서 선량의 대다수가 비표적 장기에 전달되게 된다. 만약 반대로, 핵종의 반감기가 길고 방사성의약품이 표적에서 빠르게 대사되면 이 역시 비표적 대 표적의 흡수선량 비가 최저치 보다 작게 된다. 임상적 응용의 관점으로부터 추가로 고려해야 할 사항은 핵종의 반감기는 제조공급과 실제 현장에서 사용하기에 충분할 만큼 길어야 한다.

방사성핵종의 화학적 성질에 따라 이들을 표지하기 위한 운반분자의 형태가 정해진다. 성공적인 치료제를 개발하는데 있어서 종양특이항원에 핵종을 표지할 수 있는 방법이 강구되어야 하며 형성된 착물은 안정하고 수용체 특이성을 유지해야 한다. 착물이 표적에 도달한 후 대사가 일어날 때 만약 그 핵종이 착물로부터 완전히 분해된다면 방사능의 재분포율과 지점은 방사성핵종의 성질에 따라 좌우될 것이다.

물체, 약제학 및 생리학적 요인들로서는, 방사능이 조직에 국소화하는데 영향을 미치는 요소들은 방사성의약품의 물리학적 및 화학적 성질의 투여경로가 여기에 포함된다. 많은 생리학적 과정들 역시 방사성의약품의 생체분포도와 소거에 영향을 미칠 것이며, 병이 진행중이거나 약품을 병용할 때는 더욱 그렇다. 방사성의약품이 환자의 체내에 투여된 다음 최대분포도는 체내에서 물질이 회석되고 세포 속으로 운송되는 정도, 물질에 친화성이 있는 세포에 혈액이 공급되는 정도 및

위치, 물질이 대사되고 체외로 배출되는 방식 등의 여러 가지 요인들에 의해 결정된다. 표적조직에 보다 많이 집적시켜 높은 방사선량을 표적조직에 전달하기 위하여 이들 생리학적 과정의 하나를 인위적으로 피하여 나가는 몇 가지 방법들이 제안되어 왔다. 고힘종양내 방사성의약품의 직접주사 뿐만 아니라 동맥내 및 체강내 투여 등이 여기에 포함된다<sup>1)</sup>.

방사성의약품은 다양한 화학적 물리학적 특성을 나타내며 표적조직에 이들을 국소화시키기 위한 몇 가지 다른 메커니즘들이 개발되었다. 세포핵의 DNA내로 방사성핵종을 삼입하는 것이 가능하며 방사성표지 뉴클리오타이드의 경우가 그렇다. 어떤 방사성의약품은 특정 대사경로를 거침으로써 세포 내로 들어가는 통로가 열려 집적되고 다른 것들은 세포내 수용체에 집적될 수 있다. 방사성표지 항체 및 소마토스타틴 유사체 같은 것들은 세포의 수용체 메커니즘에 의해 종양세포 표면에 그들 자신들을 부착시킨다. 다른 치료제들의 경우는 자연적인 대사과정을 이용하여 표적세포의 최근 접위치료 이들이 보내진다(예, intrafollicular 교질에 저장된 방사성요오드-131에 의한 갑상선세포 조사). 한편으로는 동맥 또는 체강 내로 국소 또는 국부투여를 통해 목적을 이룰 수 있다.

방사성의약품의 분포도는 약품의 병용에 의해 변경될 수 있다. 체내분포도에 미치는 영향이 알려진 몇몇 약품들이 표적조직의 방사성의약품 섭취를 증가시키기 위해 일부러 사용된다(nifedipine이 <sup>131</sup>I-MIBG 섭취증가에 사용)<sup>2)</sup>. 비차방산물을 포함한 다른 약들도 방사성의약품 섭취에 역영향을 미칠 수 있으며 이러한 상황에서는 치료 전에 이들을 복용하는 것을 중단해야 할 필요가 있다.

## 2. 질환 조직 및 정상 조직의 방사선민감성

병소 조직의 외부 방사선조사에 대한 반응은 정상조직의 반응과는 크게 다르며 이같은 현상은 방사성동위원소 치료의 경우에도 적용될 것이다. 방사선치료는 그 효과를 얻고자 종양은 물론 정상조직까지 분열세포를 사멸시키게 된다. 이같은 현상은 이온화 방사선에 의해서 세포 DNA 손상, 특히 두가닥절단이 일어나기 때문인 것으로 생각된다.

각각의 종양반응에 관한 생물학적 기전은 매우 복잡하며 잘 알려져 있지도 않지만 가장 중요한 요인들은

세포자체의 방사선민감성, 손상회복, 재균성 및 종양저산소 현상 등 일 것이다. 특이한 형태의 종양 세포는 방사선 민감성에 있어서 큰 차이를 나타낸다; neuroblastoma 및 lymphoma 세포는 대단히 방사선에 민감한 반면 melanoma 및 glioma와 같은 뇌종양 세포는 방사선에 저항성을 나타낸다. 이같은 민감성의 차이에 관한 분자적 기초는 밝혀져 있지 않다. 세포들간에도 방사선에 의해 유발된 DNA의 준치사손상을 복구하는 능력에 차이가 있다. 외부 방사선 조사에 대해서 이같은 차이가 나타나지만 선량률이 낮기 때문에 세포 손상수복이 흔히 일어나게 되는 방사성동위원소 치료에 있어서 세포간 복구능력의 차이는 더욱 중요하게 여겨진다. 동위원소 치료의 time-scale은 동위원소의 반감기 뿐 아니라 체내 제거 과정과 연관되어 있다. 그러나 치료시 대부분의 방사선량은 수주일간이 아닌 초기 며칠간에 얻어지게 된다. 이로서 치료기간중 (종양세포)의 재균성을 방지할 수 있게 되기 때문에 동위원소 치료에 있어서 이러한 요인은 외부 방사선조사의 경우에 비해 덜 중요한 것으로 여겨지고 있다.

방사선생물학에 있어서 저산소상태의 중요성은 오랫동안 인식되어 온 것이다. 방사선이 조사된 세포는 직접적인 이온화 작용에 의해서 DNA손상을 받음은 물론 이온화 과정중 DNA 주변에서 일어나는 유리기 생성에 의해서도 DNA손상을 받게된다. 산소는 DNA의 유리기 손상을 수리하는 역할을 하므로 저산소 상태는 방사선방어효과를 나타내게 된다. 이 과정에 있어서 중요한 사항은 치료기간중 재산소공급율(reoxygenation rate)일 것이다. 치료중 종양이 줄어들어 따라서 이전에는 저산소상태이던 세포들이 산소상태로 변환되기 때문에 치료의 효과를 높일 수 있다. 재산소화는 상당한 시간을 요하는 과정이기 때문에 단기간에 시행되는 동위원소 치료에 있어서는 저산소상태가 상당한 문제점으로 인식되고 있다. 이러한 경우 저산소세포 방사선 민감제 또는 새로운 생물환원제를 처치함으로써 동위원소 치료의 효율을 향상시킬 수 있다.

방사선치료에 있어서 정상조직의 기능손상은 치료에 제약을 가하는 근본적 악영향 요인이 되고 있다. 이는 조직 내에서 분열중인 세포를 방사선이 사멸시킴으로써 일어난다. 방사선에 조사된 간(杆)세포는 자연적 과정에 의해서 소실되는 분화세포를 대치시킬 공급능력이 없어지게 되는 데 이같은 현상은 대부분의 임상적

방사선증후군이 안고 있는 근본적 문제이다. 이같은 사실에 비추어 볼 때 방사선조사후 기능손상이 발견되기까지 걸리는 시간은 조직내 세포재생성 과정과 관련이 있음이 명백해 진다. 예를 들면 많은 수의 세포가 소실되기 때문에 빠른 세포재생성을 필요로하게되는 소화관 장상피는 방사선 조사후 수 일 이내에 임상증상이 나타나게 된다. 골수의 조혈조직이나 피부의 상피의 경우는 방사선 조사후 수주가 지나서야 방사선영향으로서의 기능손상이 나타나게 된다.

세포소실율이 매우 낮은 일부 조직의 경우는 방사선 조사후 확인한 조직손상이 나타나게 될 때까지 수개월 또는 수년에 걸친 장기간의 잠복기를 가지게 된다. 뇌, 척수 또는 혈관내피 등이 이같은 경우에 해당한다. 회복 불가능한 손상을 일으키지 않고 얼마만큼의 방사선량에 대해 견딜 수 있는지를 의미하는 방사선민감성을 '조기 증상출현'과는 혼동하지 말아야 할 것이다. 한 예로서 중추신경계는 심각한 방사선 손상이 나타나기까지 전형적으로 수개월이 걸리는 지발반응 기관이다. 그러나 중추신경계는 방사선에 상당히 민감하므로 여타의 기관(예, 피부)의 경우처럼 증상은 빨리 나타나지만 견뎌낼 수는 있는 그러한 고선량 방사선은 받지 않도록 보호되어야 한다.

방사성의약품에 의해 일어나는 조직손상은 방사성동위원소의 분포 및 약리학적 행동과 더불어 조직의 방사선민감성에 의존된다. 최근까지의 임상경험에 비추어 볼 때 조혈 골수조직이 신경내분비종양(neuroendocrine tumor)에 대한 <sup>131</sup>I-MIBG 치료와 같은 동위원소 치료에 의해서 가장 손상을 많이 받는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 2-3Gy 보다 높은 선량을 전신 조사하면 골수 위축이 일어나기 때문에 이러한 선량이 치료제한요건이 되고 있다. 조혈성장인자를 투여하거나 골수 이식을 시행하여 이같은 제약을 극복하는 경우가 있기도 하다. 골수의 경우와는 별도로 간에서 유리 또는 결합 형태로 분리되기 때문에 상당량의 방사선량이 간에 가해질 수 있으며 방사성의약품이 신장을 통해 배설되기 때문에 방광에도 상당량의 방사선량이 가해질 수 있다. 이러한 경우에 있어서의 견뎌낼 수 있는 한계선량은 20Gy 이상에 달할 것이다<sup>3)</sup>. 현재 투여된 동위원소의 행동에 의해 간이나 방광 같은 조직에 가해지는 선량이 이러한 수준을 넘지는 않고 있으나 골수위축을 극복할 수 있는 방법이 도입된다면 상황은 바뀔 수도 있

을 것이다.

### 임상 응용

많은 다른 방사성의약품들이 과거 50년간에 걸쳐 여러 가지 악성 및 양성 종양의 치료에 임상적으로 적용되어 왔다. 그렇지만 보고된 응용의 상당수가 소수의 환자에 대한 탐구차원의 연구 성격이었으며 상대적으로 소수의 방사성의약품에 대해서는 충분히 평가가 되어 왔다. 결론적으로 소수의 방사성의약품만이 상업적으로 개발되었으며 일상적 치료제로서 자리를 잡게 되었다. 이 범주에 속하는 것들이 갑상선질환 치료제  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , 혈액질환치료제  $\text{Na}_3^{32}\text{PO}_4$ , 전이성골질환 통증 조절제  $^{89}\text{SrCl}_2$ , 신경내분비 종양치료제  $^{131}\text{I}$ -MIBG, 체강내 치료용  $^{90}\text{Y}$  또는  $^{32}\text{P}$  콜로이드 등이다.  $\text{Na}^{131}\text{I}$ 는 갑상선질환치료제로서 그 역사가 길고 지금까지도 널리 사용되고 있는 것으로서 더 이상 논할 필요가 없을 것으로 생각된다. 여기서는 치료분야별로 기존의 방사성의약품 및 이를 대체할 수 있는 최근의 연구중인 방사성의약품을 소개하고자 한다.

#### 1. 신경내분비 종양의 치료

Metaiodo-benzylguanidine(MIBG)은 구조상으로 아드레날린 신경원차단제 guanethidine 및 신경전달물질 noradrenaline과 유사하다. 이와 같은 구조상의 유사성 때문에 부신수질 및 교감신경 분포가 풍부한 다른 조직에 의해 섭취되지만 noradrenaline과는 달리

대사되지 않고 변화되지 않은 채 그대로 뇨로 배설된다.  $^{131}\text{I}$  표지  $^{131}\text{I}$ -MIBG는 원래 pheochromocytoma 위치를 알아내는 수단으로서 연구되었지만<sup>4)</sup> neuroblastoma, carcinoid tumors, non-secreting paragangliomas, 갑상선의 medullary carcinoma를 포함한 다른 신경내분비 종양에 의해서도 역시 섭취된다는 사실이 확인되었다. 그 후  $^{131}\text{I}$ -MIBG는 이들의 진단 및 치료에 사용되어 왔다<sup>5)</sup>.  $^{131}\text{I}$  대신  $^{125}\text{I}$  표지  $^{125}\text{I}$ -MIBG를 이용한 약간의 예비실험이 수행되어 왔으며 이것은 미소전이를 파괴하는데 보다 효과적이지만 현재로서는 대부분의 환자들이  $^{131}\text{I}$ -MIBG로 치료를 받고 있다. 5가 산화상태의  $\text{Re-}^{186}\text{Re}$ 으로 표지된 새로운  $^{186}\text{Re(V)}\text{-DMSA}$ 가 갑상선의 medullary carcinoma 치료에 있어서  $^{131}\text{I}$ -MIBG 대체 품으로 이용될 수 있을 것이다<sup>6)</sup>.

모든 종양이 다  $^{131}\text{I}$ -MIBG를 농축시키는 것은 아니며 그 이유는 아직 명확치 않다. 따라서 치료 이전에 추적자적 치료량으로 먼저 진단적 핵종영상화를 실시하는 것이 필수적이나 때로는 섭취부위가 치료용량을 사용한 후에야 비로소 방사성핵종 영상화가 뚜렷하게 된다.  $^{131}\text{I}$ -MIBG로 신경내분비 종양을 치료한 경험이 과거 10년간에 걸쳐 축적되어 왔다. 비록 상대적으로 많은 섭취가 되더라도 모든 종양이 이러한 치료에 잘 반응하지 않는 경우도 있지만, 종양용적의 축소 및 질환의 퇴화를 위해  $^{131}\text{I}$ -MIBG를 제한적으로 사용할 수밖에 없는 요인은 골수에 미치는 방사선량을 고려하지 않을 수 없기 때문이다<sup>3)</sup>. 종양을 사멸시킬 수 있을 정

Table 3. Radionuclide Bone Therapy: Physical Properties and Clinical Considerations of 4 Major Radiopharmaceuticals

Radionuclide	$^{32}\text{P}$	$^{89}\text{Sr}$	$^{186}\text{Re}$	$^{153}\text{Sm}$
Physical half-life	14.3 days	50.5 days	3.77 days	1.95 days
$E\beta_{\text{max}}$ in MeV	1.71	1.49	1.08	0.81
Maximal range	8.7mm	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

도의 방사선량은 투여방사능을 높게 함으로써 가능하겠지만 골수에 비가역적인 손상과 더불어 마찬가지로 간에도 손상이 따를 수도 있을 것이며 전신조사 및 골수보호와 결합된 보다 새로운  $^{131}\text{I}$ -MIBG 치료기술이 어린이 신경아세포종 치료수단으로서 최근에 연구되고 있다. 우리 나라의 경우도  $^{131}\text{I}$ -MIBG의 수요가 매년 증가하고 있는 추세이다. 한국원자력연구소에서는 「하나로」를 이용 양질의  $^{131}\text{I}$ 를 생산하고 있으며 더 나아가  $^{131}\text{I}$ -MIBG 대량생산체계를 구축하였기 때문에 이에 대한 연구가 보다 활성화 될 것으로 기대된다.

## 2. 골 전이 증양 및 골수증 치료

전립선, 유방 및 폐암 환자에서 흔히 발견되는 것이 골전이이며 이들 환자의 골격통증을 조절하는 것이 큰 문제로 대두되고 있다. 진통제와 결부한 외부방사선 치료는 주요치료 수단이 되고 있지만 치료할 수 있는 신체부위에 한계가 있다. 유방암 및 전립선암 환자에서 골 전이는 주로 여러 개이고 간혹 널리 퍼져 있는 경우도 있다. 이론상으로는 적당한 치료방사성의약품의 체내투여는 퍼져 있는 질환을 치료하는 보다 특이적이면서도 독성이 적은 방법이 될 수 있다.

골 전이암을 치료하고 통증을 완화시키기 위한 효과적인 방사성치료제 개발은 핵의학에 있어서 하나의 오랜 도전이 되어 왔다. 이상적으로는 방사성의약 화합물은 전이 병소에 축적되어야 하지만 그러나 정상골격에는 그렇지 않아야 한다. 갑상선암 및 신경아세포종 같은 몇몇 종양은 골격에 전이되고 종양특이성을 지닌  $^{131}\text{I}$ -MIBG로 치료될 수 있다. 그렇지만, 골격에 전이되는 일차 종양의 대다수의 치료를 위해 현재 사용하고 있는 치료제들은 불행하게도 모두가 골격친화성 물질이어서 골수를 조사하게 된다. 4가지  $\beta$ 방출 핵종 ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ )이 다양한 화학형으로 골 전이암 치료에 이용되어 왔다<sup>7)</sup>(Table 3).  $^{32}\text{P}$ 와  $^{89}\text{Sr}$ 은 순수  $\beta$ 선 방출체로서 상대적으로 긴 반감기를 가지고 있는 반면에  $^{186}\text{Re}$ 과  $^{153}\text{Sm}$ 은 짧은 반감기를 갖고 있다. 그리고 이들은 적당한  $\gamma$ 선을 방출함으로써 신티그라피 영상을 얻을 수 있고 방사선 선량측정을 위한 정량화도 가능하다. 또한 이들은 고유의 골친화성이 없기 때문에  $^{186}\text{Re}$ -HEDP<sup>8, 9)</sup>,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP<sup>10, 11)</sup>처럼 유기리간드 화합물과 착물을 형성하여야 비로소 치료제로서 역할을 다할 수 있다. 최근에는  $^{186}\text{Re}$  대신 반감

기가 17시간인  $^{188}\text{Re}$ 을 이용한 연구가 활발히 진행 중이다<sup>12)</sup>. 이것은  $^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$  발생기 제조가 가능하며 무담체로서  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 과 비슷한 화학적 성질을 갖고 있어 새로운 의약품개발이 가능하기 때문에 그 응용범위가 매우 클 것으로 생각된다. 최근에는 골수종의 골수치료제  $^{166}\text{Ho}$ -DOTMP의 유효성, 안전성, 독성검사를 위한 제1상 임상시험이 진행 중에 있으며<sup>13)</sup> 이것은 미국 Dow-Chemical의 특허품으로서 곧 FDA 인가를 받고 수년 내에 시판될 것으로 예상된다.

## 3. 체강내 치료

체강내 직접투여는 강의 장막내측에 퍼져 있는 종양과 악성종양 삼출액에 존재하는 종양에 방사성의약품을 고농도로 수송할 수 있는 한가지 방법이다<sup>14, 15)</sup>. 강으로부터 방사성핵종의 유출을 최소화하기 위하여 보통 콜로이드 형태로 투여한다. 그렇더라도, 핵종의 일부는 림프관 통로에 의해 혈류에 도달하고 또한 콜로이드가 분해되어 이온성 방사성핵종이 새어나가 혈류에 도달함으로써 비표적 조직을 조사하게 된다. 강내 치료는 복막, 흉막, 심막의 체강 종양뿐만 아니라 남성 뇌종양, 척추관 종양에까지도 응용되고 있다<sup>16-21)</sup>. 암외의 응용으로서 이 방법이 이용되는 분야는 염증성 관절질환을 치료하기 위한 방사성콜로이드의 관절내 주사로 주로 류마티스관절염 치료에 널리 활용되고 있다.

전에는  $^{198}\text{Au}$  콜로이드가 가장 널리 사용되었던 치료제이지만 비교적 높은 에너지의  $\gamma$ 선을 방출함으로써 환자 자신의 비표적 조직에 불필요한 방사선 피폭을 받을 뿐만 아니라 다른 주위 사람에게도 영향을 미친다. 따라서 현재 주로 사용되고 있는 것은  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{169}\text{Er}$  콜로이드 등이다(Table 4).

종래의 방사성콜로이드는 강내에 투여된 이후 강내에 골고루 분포되지 않고 서로 응집하여 한 곳으로 몰리는 경우가 많으며 무엇보다도 강외로의 유출량이 많아 개선되어야 할 점이 많다. 또한 이들 입자들은 비분해성 물질이어서 체내에 장기간 체류할 때의 부작용도 고려해야 하는 등 단점도 많다.

강내 치료 중에서도 가장 널리 사용되어 왔던 분야가 바로 방사선화탁질제술이다<sup>22, 23)</sup>. 지난 수 십년간에 걸쳐 진술한 바와 같은 방사성콜로이드가 주로 사용되어 왔지만 관절외로의 방사능 누출문제로 인해 최근에

는 콜로이드보다 입자가 큰 1-10  $\mu\text{m}$  영역의 응집입자를 이용한 임상연구 및 새로운 치료제를 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

대표적인 응집입자로서는  $^{165}\text{Dy}$ -FHMA 및  $^{165}\text{Dy}$ -HMA이 잘 알려져 있고  $^{165}\text{Dy}$ 의 짧은 반감기(2.3hr)로 인해 이를 생산할 수 있는 원자로 주변 지역에서 사용할 수밖에 없는 한계성이 있다. 본 연구팀도  $^{165}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  응집입자 개발연구<sup>24, 25)</sup> 및  $^{165}\text{Dy}$ -HMA를 자체 개발하여 1993년 3월부터 1995년 말까지 원자력병원과 한양대학교 류마티스센터에서 400여명의 슬 류마티스 관절염 환자를 치료하였다. 이외  $^{186}\text{Re}/^{153}\text{Sm}$ -hydroxyapatite particle<sup>26)</sup>,  $^{166}\text{Ho}$ -PLA mirosphere 등<sup>27)</sup>이 알려져 있으나 상품화되어 임상적으로 사용되는 것은 아직까지도 없다.

#### 4. 치료용 방사성의약품의 국부적 이용

종양의 동맥에 주입하는 치료법이 세동맥이나 모세혈관에 우선적으로 걸리는 기름, 콜로이드 또는 입자형의 방사성물질을 이용하여 정상장기에 대한 부작용을 피하고 종양에 방사성핵종의 집적을 높이는 수단으로서 널리 사용되어 왔다. 간에 전이된 종양이나 일차성 간암에서 간동맥과 문맥의 혈류비가 정상조직보다는 크다는 원리에 기초하여  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol<sup>28, 29)</sup>, Ethiodol,  $^{32}\text{P}$  또는  $^{90}\text{Y}$  흡착 세라믹 미소구형 등이 최초로 사용되었다<sup>30, 31)</sup>. 그러나 문제점으로 알려진 대로 간에 주입된 방사능의 감쇠는 모세혈관에 전색되지 않고 빠져 나가거나 미소구가 분해되어 나가는 것과, 미소구에서 방사성핵종이 녹아나가(leaching)거나 또한 주입시 생기는 역류로 인해 일어난다. 이러한 방사능 누출문제를

해결하기 위하여  $^{31}\text{P}$  또는  $^{89}\text{Y}$ 가 함유된 유리비드(15-50  $\mu\text{m}$ ) 같은 비분해성 물질을 중성자조사하여 직접 방사성 유리비드를 제조하고 이를 이용한 예도 보고된 바 있다<sup>32, 33)</sup>.

최근에는 Lipiodol을 이용한  $^{90}\text{Y}$  또는  $^{188}\text{Re}$  표지화합물 제조<sup>34)</sup> 및 동물실험 연구가 진행 중에 있으나 아직 임상결과는 보고된 바가 없다. 그러나  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol보다 그 제법이 간단치 않아 상품화되어 임상적으로 사용되기는 어려울 것으로 생각된다.  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol은 프랑스의 CIS-Bio International에서 상품화하였고 주로 유럽지역에서 제한적으로 사용되고 있다.

#### 5. 방사면역치료

단세포균 항체에  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{113}\text{In}$  등을 표지하여 각종 병소를 영상화 할 수 있게 되었다. 대장암, 난소암, 유방암, 악성흑색종, 림프종 등에 대한 특이항체를 방사성핵종으로 표지하여 영상진단에 이용되고 있다. 같은 원리로  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{As}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  등 치료용 방사성핵종을 표지시켜 방사면역치료에 응용하려는 연구가 활발하다.

#### 6. 새로운 체감내 및 국부적 치료용 흡착-166 키토산착물( $^{166}\text{Ho}$ -chitosan complex) 개발

전술한 바와 같이 방사성핵종을 이용한 방사성핵종 치료는 복막, 흉막, 심막 등의 체강 종양으로부터 낭성 뇌종양, 척추관종양, 류마티스관절염에 이르기까지 실로 다양하게 이용될 수 있지만 아직까지도 이상적인 방사성의약품이 개발되지 못하여 임상적 이용에 제한을 받고 있다. 마찬가지로 종양의 동맥내 주입에 의한

Table 4. Some Properties of Radiocollodis

Colloid	$T_{1/2}$ (days)	Energy (MeV)		Range in water (mm)		Particle Site (nm)
		Max.	Mean	Max.	Mean	
$^{32}\text{P}$ -chromic phosphate	14.29	1.710	0.695	8.0	3.2	600-1,300(91%)
$^{198}\text{Au}$ -colloid	2.696	0.96	0.311	3.8	1.2	20-70
$^{90}\text{Y}$ -resin	2.67	2.28	0.93	11.0	3.6	20-50
$^{169}\text{Er}$ -citrate	9.4	0.35	0.099	1.0	0.3	10-30
$^{186}\text{Re}$ -sulfide	3.7	1.08	0.349	37	1.2	—
$^{90}\text{Y}$ -silicate	2.67	2.28	0.93	11.0	3.6	100
$^{177}\text{Lu}$ -chloride	6.7	0.497	0.133	—	—	—
$^{211}\text{At}$ -colloid	0.3	$\alpha$ = 5.8, 7.5	6.8	0.065	—	3,000-10,000



치료도  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol만이 상품으로 개발되어 유럽지역에서 제한적으로 사용되고 있을 뿐이다. 본 연구팀도 1987년도에  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol를 개발하여 세브란스병원 연구팀에서 임상에 적용한 경험이 있지만 동정맥 shunt가 있거나 미만성의 간암 등에서는 Lipiodol 집적이 낮아 치료효과가 낮은 등 몇 가지 단점으로 인하여 현재는 사용되지 않고 있다. 가장 이상적인 치료용 방사성의약품으로서의 체내의 병소에 투여된 이후에도 정상조직 또는 장기로 유출되지 않고 가능한 한 많은 양이 병소에 그대로 머물면서 방사선을 집중적으로 조사함으로써 병소를 치료할 수 있어야 한다. 또한 병소에 상대적으로 많이 집적된다 하더라도 이들이 병소 내에서 미시적으로 골고루 분포되어야 균일한 방사선조사를 할 수 있고 결과적으로 정확한 치료선량 측정이 가능하게 될 것이다. 또한 방사능 감쇠, 즉 방사선조사가 다 완료된 후에는 방사성핵종 자신은 물론 그 운반분자 물질까지도 체외로 배출되는 것이 좋다. 이러한 목적을 달성하기 위해서는 생체적합성, 생분해성, 무독성 등의 특징을 지닌 운반체 분자물질과 방사성핵종이 결합된 방사성의약품이어야 한다.  $^{153}\text{Sm}$ -Hydroxyapatite 입자,  $^{166}\text{Ho}$ -Polylactic acid microsphere 등이 바로 천연의 생분해성 물질을 이용한 좋은 예가 될 수 있을 것이다.

방사성의약품의 제형적인 측면에서 볼 때 지금까지 알려진 것은 모두 콜로이드, 응집입자(macroaggregates), 미소구형(microsphere) 제제로서 병소 이외로의 방사능 누출은 최소화 할 수 있지만 주사 후에 병소 내에서 골고루 분포되는데는 한계가 따를 수밖에 없다.

본 연구팀은 지금까지 알려진 치료용 방사성의약품의 단점을 보완하고 이상적인 특성을 지닌 새로운 제제를 개발하기 위하여 먼저 쉽게 다량으로 제조할 수 있는  $^{166}\text{Ho}$  방사성핵종을 선택하고, 다음으로 천연의 폴리머 중에서 무독성, 생체친화성, 생체분해성의 특징을 가진 개껍질 성분중의 하나인 키틴(chitin)으로부터 가수분해하여 얻은 키토산(chitosan)을 대상으로 하여 연구한 결과 새로운 홀몸-166 키토산착물( $^{166}\text{Ho}$ -chitosan complex,  $^{166}\text{Ho}$ -CHICO)를 성공적으로 개발하게 되었다<sup>35)</sup>.

무엇보다도  $^{166}\text{Ho}$ -CHICO의 중요한 특징은 산성에서는 액상제제이나 pH 5.6부터는 젤 상태로 변하고 알

칼리 조건에서는 불용의 입자를 형성하게 된다. 이러한 이유 때문에 체내에 투여되면 바로 생리적 pH로 바뀌면서 병소에 그대로 젤 상태 내지는 입자형태로 머물게 되어 투여지점 외로는 누출되지 않는 것으로 생각된다. 액상제제인  $^{166}\text{Ho}$ -CHICO가 이를 알칼리처리하여 만든 미소응집입자(5-25  $\mu\text{m}$ )를 각각 랫드 제조한 다음 복강 내에 투여하여 정량적 자가방사기록법으로 확인한 결과 전자가 후자보다 훨씬 복막에 골고루 분포되어 있는 것을 확인하였다. 이와 같이 본  $^{166}\text{Ho}$ -CHICO는 세계 최초의 이상적인 특성을 지닌 액상제제로서 그 활용가치가 매우 클 것으로 예상된다. 지난 1994년 7월부터 소간암(직경 4cm 이하) 환자의 종양 내에 직접 투여함으로써 지금까지 120여명의 환자를 치료하였다. 이 외에 낭성뇌종양치료, 복강내전이암 삼출액 조절, 슬류마티스관절염 치료 등에도 적용되고 있으며 지금까지의 결과로 미루어 보아 그 전망은 매우 밝다. 앞으로는 간동맥 주입에 의한 간암치료 등 새로운 영역을 찾기 위하여 계속 연구중이다.

또한  $^{166}\text{Ho}$  뿐만 아니라 기타 란타늄 방사성핵종  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{169}\text{Er}$  등도 쉽게 표지하여 이들 착물을 제조할 수 있기 때문에 이들 각각의 핵종특성에 부합되는 용도개발도 가능할 것으로 기대된다.

## 결 론

전술한 바와 같이 치료용 방사성의약품은 그 역사가 오래되었지만 오늘날 상품화되어 일상적으로 사용되고 있는 것은  $\text{Na}^{131}\text{I}$ ,  $^{89}\text{SrCl}_2$ ,  $\text{Na}_3^{32}\text{PO}_4$ ,  $^{131}\text{I}$ -MIBG 등 극소수에 불과하고 나머지  $^{32}\text{P}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$  콜로이드 등이 제한적으로 사용되고 있을 뿐이다. 앞으로는  $^{89}\text{SrCl}_2$ 와 같은 골전이통증완화제인  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, 골수증 골수치료제  $^{166}\text{Ho}$ -DOTMP 등이 곧 상품화 될 것으로 전망된다.

치료용 방사성의약품은 일반치료제와는 달리 병소 외에 정상조직의 방사선조사에 의한 손상이 크기 때문에 병소에 대한 선택성이 높아야만 이러한 부작용을 최소화 할 수 있고 치료효과를 극대화 할 수 있다. 이러한 전제 때문에 한번 좋은 치료제가 개발되면 그 수명은 길기 마련이고 좀처럼 다른 일반 의약품으로 대체되기 어려운 장점도 가지고 있다.

첨단의료기기 및 의공학기술의 발전으로 암의 조기

발견이 현실화되고 있는 현 시점에서 볼 때 방사성의약품에 의한 난치성질환의 치료는 그 전망이 매우 밝을 것으로 생각된다. 다행히도 본 연구팀이 개발한 새로운  $^{166}\text{Ho}$ -CHICO는 그 응용범위가 다양하고 넓은 것으로 예상되어 산·학·연 공동연구를 통해 새로운 영역을 개척해 나간다면 21C에는 분명히 치료분야에서는 선진국을 앞지를 수 있는 기회가 올 것으로 믿어 의심치 않는다.

### 참고 문헌

- 1) Beierwaltes WH: *Horizons in radionuclide therapy. J Nucl Med* 1985;26:421-427
- 2) Blake GM, Lewington VJ, Fleming JS, Zivanovic MA, Ackery DM: *Modification by nifedipine of  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzyl-guanidine kinetics in malignant pheochromocytoma. Eur J Nucl Med* 1988; 14:345-348
- 3) Fielding SL, Flower MA, Ackery D, Kemshead JT, Lashford LS, Lewis I: *Dosimetry of iodine-131 metaiodobenzylguanidine for treatment of resistant neuroblastoma: results of a UK study. Eur J Nucl Med* 1991;18:308-316
- 4) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH: *Iodine-131 metaiodo-benzyl-guanidine for the location of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med* 1985;26:576-585
- 5) Hoefnagel CA: *Radionuclide therapy revisited. Eur J Med* 1991;18:408-431
- 6) Clarke SEM: *Re-186-V-DMSA: a new radiopharmaceutical for therapy of medullary carcinoma of the thyroid. Eur J Nucl Med* 1990; 16:S70
- 7) Lewington VJ: *Targeted radionuclide therapy for bone metastases. Eur J Nucl Med* 1993;20:66-74.
- 8) Maxon III HR, Schroder LE, Hertzberg VS, Thomas SR, Englaro EE, Samaratinga R, Smith H, Moulton JS, Williams CC, Ehrhardt GJ, Schneider HJ: *Re-186(Sn)-HEDP for the treatment of osseous metastases: Results of a double-blind crossover comparison with placebo. J Nucl Med* 1991;32:1877-1881
- 9) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Schroder LE, Englaro EE, Samaratinga R, Scher HI, Moulton JS, Deutsch EA, Deutsch KF: *Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. Sem Nucl Med* 1992;1:33-40
- 10) Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW, Singh A:  *$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP: Pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. J Nucl Med* 1992;33:1451-1458
- 11) Albert AS, Brighton SW, Kempff P, Louw WK, Beek AV: *Samarium-153-EDTMP for palliation of ankylosing spondylitis, Paget's disease and rheumatoid arthritis. J Nucl Med* 1995;36: 1417-1420
- 12) Hashimoto K, Bagiawati S, Izumo M, Kobayash K: *Synthesis of  $^{188}\text{Re}$ -MDP complex using carrier free  $^{188}\text{Re}$ . Appl Radiat Isot* 1996;47:195-199
- 13) Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, Garlich JR, McMillan K, Dimopoulos MA, Champlin RE: *Pharmacokinetics, dosimetry and toxicity of Holmium-166-DOTMP for bone marrow ablation in multiple myeloma. J Nucl Med* 1995;36:730-737
- 14) Boye E, Lindegaard MW, Paus E, Skretting A, Davy M, Jakobsen E: *Whole body distribution of radioactivity after intraperitoneal administration of  $^{32}\text{P}$  colloids. Br J Radiol* 1984;57:395-402
- 15) Card RY, Cole DR, Henschke US: *Summary of ten years of the use of radioactive colloids in intracavitary therapy. J Nucl Med* 1960;1:195-201
- 16) Askienazy S: *Colloidal  $^{186}\text{Re}$  in the endocavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas. Eur J Nucl Med* 1990;16:S143
- 17) Strauss L, Sturm V, Georgi P, Schlegel W, Ostertag H, Clorius JH, van Kaick G: *Radioisotope therapy of cystic craniopharyngiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1581-1585
- 18) Stewart JS, Hird V, Snook D, Dhokia B, Sivolapenko G, Hooker G, Papadimitriou JT, Rowlinson G, Sullivan M, Lambert HEW: *Intraperitoneal yttrium-90-labelled monoclonal antibody in ovarian cancer. J Clin Oncol* 1990;8: 1941-1950
- 19) Stewart JS, Hird V, Snook D, Sullivan M, Myers MJ, Epenetos AA: *Intraperitoneal  $^{131}\text{I}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -labelled monoclonal antibodies for ovarian cancer: Pharmacokinetics and normal tissue dosimetry. Int J Cancer Suppl* 1988;3:71-76
- 20) Rosenshein NB, Lechner PK, Vogelsang G: *Radiocolloids in the treatment of ovarian cancer. Obstet Gynecol Surv* 1979;34:708-720
- 21) Pattillo RA, Collier BD, Dayem HA, Ozker K, Wilson C, Hamilton K: *Phosphorous-32-chromic phosphate for ovarian cancer: I, Fractionated low-dose intraperitoneal treatments in conjunc-*

- tion with platinum analog chemotherapy. *J Nucl Med* 1995;36:29-36
- 22) Clunie G, Ell PJ : A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991-1993. *Eur J Nucl Med* 1995;22:970-976
- 23) Davis MA, Chinol M : Radiopharmaceuticals for radiation synovectomy: evaluation of two yttrium-90 particulate agents. *J Nucl Med* 1989;30:1047-1055
- 24) Park KB, Kim JR, Lambrecht R : Preparation of Dysprosium-165/Holmium-166 macroaggregates for radiation synovectomy. *J Radioan Nucl Chem* 1996;206:5-16
- 25) Park KB, Kim JR : Studies on preparation of Dysprosium-165 metallic macroaggregates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Kor J Nucl Med* 1994;28:227-233
- 26) Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MT : Chemistry and biological behavior of Samarium-153 and Rhenium-186-labelled hydroxyapatite particle. *J Nucl Med* 1993;34:1536-1542
- 27) Mumper RJ, Mills BJO, Ryo UY, Jay M : Polymeric microspheres for radionuclide synovectomy containing neutron-activated Holmium-166. *J Nucl Med* 1992;33:398-402
- 28) Park CH, Suh JH, Yoo HS, Lee JT, Kim DI, Kim BS : Treatment of hepatocellular carcinoma(HCC) with radiolabeled Lipiodol: a preliminary report. *Nucl Med Commun* 1987;8:1075-1087
- 29) Bretagne JF, Raoul JL, Bourguet P, Duvauferrier R, Deugnier Y, Faroux R, Ramee A, Herry JY, Gastard J : Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. *Radiology* 1988;168:547-550
- 30) Roeslar H : Superselective <sup>90</sup>Y-resin embolization therapy of solid tumors. *Eur J Nucl Med* 1990;16:439
- 31) Ehrhardt GJ, Day DE : Therapeutic use of <sup>90</sup>Y microspheres. *Int J Rad Appl Instrum[B]* 1987;14:233-242
- 32) Herba MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, Boos GJ, Rosenthal L, Atri M, Bret PM : Hepatic malignancies: Improved treatment with intra-arterial Y-90. *Radiology*. 1988;169:311-314
- 33) Tian JH, Xu BX, Zhang JM, Dong BW, Wang XD : Ultrasound-guided internal radiotherapy using Yttrium-90-glass microspheres for liver malignancies. *J Nucl Med* 1996;37:958-963
- 34) Wang SJ, Lin WY, Chen MN, Hsieh BT, Shen LH, Tsai ZT, Ting G, Knapp FF Jr : Biodistribution of Rhenium-188 Lipiodol infused via the hepatic artery of rats with hepatic tumor. *Eur J Nucl Med* 1996;23:13-17
- 35) Park KB, Kim YM, Shin BC, Kim JR : Study on the preparation of new <sup>166</sup>Ho-chitosan complex and its macroaggregates for a potential use of internal radiotherapy. *Kor J Nucl Med* 1996;30:351-360