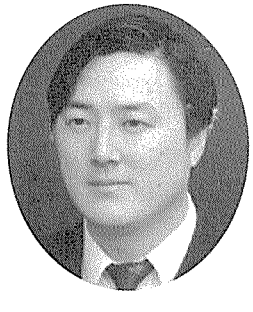
동 향

# 핵의학 치료의 최신 동향



김 덕 윤
경희대학병원 핵의학과 조교수

핵의학의 초창기에는 방사성 동위원소를 이용한 치료 분야가 중요한 역할을 하였다. 일예로 갑상선 질환에서 I-131을 이용한 치료는 그 당시의 의학 수준으로 볼 때 매우 획기적인 치료방법이었을 뿐만 아니라 현재까지도 널리 이용되고 있다. 그러나 핵의학 진단기기의 발전과 더불어 영상을 위주로 한 진단 영역이 핵의학의 중심으로 자리를 잡게 되고 치료분야는 핵의학내에서 상대적으로 작은 분야로 취급되어 왔다.

수년전부터 새로운 치료용 방사성의약품이 소개되면서 핵의학 치료에 대한 연구가 다시 활기를 띠기 시작하였고 임상적용이 증가하였다. 또한 그 내용도 다양해져서 50년 이상 이용되어온 갑상선 분야외에도 관절염에서 동위원소를 이용한 활액막 절제술, 심혈관 질환에서 관동맥 혈관내 방사선 근접치료, 골격에 분포하는 동위원소를 이용한 뼈전이의 치료, 베타선 방출 핵종 표지 lipiodol이나 microsphere를 이용한 간암 치료, 방사성 핵종 패치를 이용한 피부암 치료 등 핵의학 치료가 일상 환자의 진료에 적용되고 있다. 더욱이 이들 질환은 발생 빈도가 매우 높은 질환들로 핵의학 치료가 보다 중요한 역할을 할 수 있다면 의학 분야에서 핵의학의 영역을 확대하는데 지대한 영향을 미칠 것으로 예상된다.

최근 국내외에서 핵의학 치료에 대한 관심이 증가하고 있으며 금년 5월에 개최된 대한핵의학회 춘계학회에서도 핵의학 치료에 대한 연수강좌가 시행된 바 있다.

본란에서는 이와 같이 현재 매우 다양하게 적용되고 있는 핵의학 치료 분야중 연구가 활발하고 임상적용이 증가하고 있는 일부 질환에 대하여 간략하게 소개하고자 한다.

## 1. 치료용 방사성 핵종과 방사성 의약품

치료에 적용되는 방사성의약품은 주로 투과력은 약하나 조직 파괴력이 강한 베타선을 방출하는 것을 이용하며 종류에 따라 감마선을 방출하여 영상을 동시에 얻을 수 있다. 베타입자는 비정이 비교적 길고 암세포내에서 방사능 피폭량이 균일하게 분포한다. 방사성 핵종을 선택할 때에는 반감기, 베타선, 감마선 등의 물리적 성질외에 표지효율, 안정성, 표지의 간편성과 같은 화학적 성질과 표적 장기에 축적 정도, 효과 및 독성 등의 생물학적 특성, 경제성 등을 고려해야 한다.

치료용 방사성 핵종은 원자로에서 수시로 공급받아야 하였으나 W-188/Re-188 발생기가 상품화되어 필요에 따라 사용할 수 있는 획기적인 방법이 개발되었다. W-188은 반감기가 2개월로 충분히 길고, Re-188은 적당한 베타선을 방출하면서 감마선도 방출하여 영상화가 쉽고 Technetium과 구조가 비슷하여 화합물의 표지가 용이하다.

또한 국내에서는 Ho-166의 공급이 용이하며 여러 질환의 치료에 적용되고 있다.

질환의 특성에 따라 적합한 방사성 핵종이 이용된다 (표 1, 2).

표 1. 질환에 따른 치료용 방사성 핵종

갑상선기능항진증과 갑상선암의 치료 : I-131
갈색세포종의 전이성 병소 치료 : I-131-MIBG
악성종양의 뼈전이 통증치료 : Sr-89, Sm-153-EDTMP, Re-186-etidronate, Re-188-HEDP
관절염의 활막절제술 : Au-198-colloid, Y-90-colloid, Dy-165-colloid, Ho-166-chitosan
동맥내 투여술 : Y-90-microsphere, Re-188-MAG3, Ho-166-DTPA
피부암 : Ho-166-patch

표 2. 치료용 방사성 동위원소

| 방사성 핵종 | 반감기 | Emax (MeV) | Range (mm) |
|---|---|---|---|
| Y-90 | 2.67 d | 2.28 | 12.0 |
| Re-188 | 17.0 h | 2.11 | 10.8 |
| P-32 | 14.3 d | 1.71 | 8.7 |
| Sr-89 | 50.5 d | 1.49 | 8.0 |
| Dy-165 | 2.33 h | 1.29 | 6.4 |
| Re-186 | 3.77 d | 1.08 | 5.0 |
| Au-198 | 2.7 d | 0.96 | 4.4 |
| Sm-153 | 1.95 d | 0.81 | 3.0 |
| I-131 | 8.04 d | 0.61 | 2.4 |
| Er-169 | 9.4 d | 0.34 | 1.0 |
| I-125 | 60.3 d | 0.40(K) | 10.0 |

## 2. 관동맥 혈관 내 방사선 근접 치료 (Intracoronary radiation therapy)

협심증이나 심근경색증은 심장의 혈액을 공급하는 관상동맥이 동맥경화 등의 원인으로 좁아져서 발생하는 질환이다. 현재 주로 시행되는 치료는 좁아진 관상동맥을 풍선도자로 넓혀주는 경피적관동맥성형술이나 성공적인 시술에도 불구하고 30-50%의 환자에서 재발하는 것이 큰 문제점이다. 재발 방지를 위해 금속망으로 제작된 스텐트를 사용한 결과 재협착율이 감소되었지만 여전히 13-32%에서 재협착이 문제가 된다. 재협착이 관상동맥내 평활근 세포의 증식, 혈관내피세포의 재생, 혈관벽의 초기 혈전형성, 혈관재형성 등의 다양한 원인의 조합에 기인하기 때문에 스텐트만으로도 재발을 억제하기 어렵다.

혈관 내 방사선 근접치료는 전리방사선이 종양세포의 증식을 억제하는 원리를 혈관 세포에 적용하여 혈관 평활근 세포의 증식과 신생 내피세포의 형성을 억제하여 재협착을 방지하는 새로운 방사선 치료 분야이다.

감마와 베타선을 방출하는 seed나 wire를 일시적으로 관동맥 내부에 노출시키거나, 방사성 스텐트를 병소에 삽입하는 방법, 방사성동위원소를 풍선 도자에 넣어서 관동맥의 방사선을 조사하는 방법 등 다양한 방법이 시도되고 있다.

10 Gy이상이 되어야 재협착을 방지할 수 있으며 혈관괴사를 일으키지 않으려면 40Gy이하로 투여하여야 한다. 이를 충족시키려면 감마선원의 경우 수백 mCi, 베타선원의 경우 10-100 mCi의 방사능이 필요하다. 투과력이 강한 감마선원의 경우 환자와 의료진의 방사선에 대한 안전 문제가 있다. 베타선원은 방사선 차폐와 안전관리가 감마선원에 비하여 용이하며 치료 목표로 설정된 혈관외의 조직에는 영향이 적은 것이 장점이다.

표3은 혈관 내 방사선 근접치료에 이용되는 방사성 동위원소를 나타내며 국내에서는 Re-188과 Ho-166이 주로 이용되고 있다.

현재까지 연구결과에서 확립된 적응증은 스텐트 내의 재협착 병변이다. SCRIPPS 연구에서는 관상동맥질환으로 스텐트를 시행받았던 55명의 환자를 대상으로 6개월간 관찰한 결과 Ir-192 치료군에서 대조군에 비하여 재협착 비율이 유의하게 낮았다. WRIST연구, GAMMA-1연구 등 스텐트 치료를 받은 환자를 대상으로 시행된 많은 연구에서 방사선 근접치료시 재협착의 빈도가 유의하게 낮은 것으로 알려졌다. 이에 비하여 일차성 병변에서의 치료효과는 아직 확립되지 않았으며 더 연구가 필요한 실정이다.

방사성 동위원소를 풍선도자에 채워서 사용시 균일한 방사선 조사를 줄 수 있다는 장점이 있는 반면 풍선이 터졌을 때에는 환자에게 방사선 피폭이 문제가 될 수 있으므로 국내에서는 Re-188-MAG3나 Ho-166-DTPA를 사용하여 사고시에 신속히 요중으로 배설되도록 한다. 또한 방사선 치료후 후기 혈전증이 발생할 위험성을 고려하여 항혈전제를 6개월 이상 투여하도록 한다.

## 3. 방사성 동위원소를 이용한 활액막 절제술

방사성동위원소 활액막 절제술은 1952년 Fellinger와 Schmid가 Au-198를 이용하여 처음 시도한 이래 유럽, 호주, 캐나다 등에서 시행되어 지속적으로 발전되어 왔으며 국내에서도 일부 병원에서 1000예 이상의 많은 임상 경험이 축적되어 있다. 류마티스 관절염의 치료에 주로 이용되고 있으며 혈우병성 관절염, 외상후 관절염, 골관절염, 활액막 연골종증 등에서도 이용된다.

표 3. 혈관 내 방사선 근접치료에 이용되는 방사성 동위원소

| 방사성 동위원소 | 방출선원 | 반감기 | 에너지 (MeV) 최대 | 평균 |
|---|---|---|---|---|
| Ir-192 | 감마 | 74일 | 0.6 | 0.37 |
| P-32 | 베타 | 14일 | 1.7 | 0.6 |
| Sr-90 | 베타 | 28년 | 0.55 | 0.20 |
| Y-90 | 베타 | 64시간 | 2.28 | 0.93 |
| Ho-166 | 베타 | 27시간 | 1.10 | |
| Re-186 | 베타 | 91시간 | 1.09 | 0.36 |
| W-188 | 베타 | 69시간 | 0.5 | 0.17 |
| Re-188 | 베타 | 17시간 | 2.12 | 0.77 |

베타선 방출핵종을 관절내로 주사하면 전 활액막 위에 골고루 분포하여 활액막세포에 의해 탐식되어 염증 상태의 활액막이 파괴 제거된다. 수술에 비하여 방법이 간단하고 조직 손상의 정도가 훨씬 적으며 입원할 필요가 없거나 입원기간이 짧고 경제적인 것이 장점이다. 또한 수술적 활액막제거술은 시술과정이 어렵고 모든 활막을 다 제거할 수 없으며 수술로 인한 합병증의 위험성을 가지고 있다.

방사성 동위원소 활액막절제술에서 주의할 사항은 방사성 동위원소가 관절 외로 유출되어 국소 림프절, 간, 비장 등 다른 장기에 흡수될 수 있어 부작용을 나타낼 수 있다는 것이다. 적정 크기는 2-5 um 정도로 이보다 작으면 관절 밖으로 유출될 위험성이 있다. 특히 초기에 사용되었던 교질 (colloid)의 경우 입자 크기가 작아 관절 밖으로 유출되는 문제점이 있어 미소구(microsphere)나 거대응집입자(macroaggregate)를 사용한 이후 개선되었다.

류마티스 관절염은 수부관절과 슬관절 등에서 활액막염이 진행되어 침습적 육아조직에 의해 관절의 연골이 파괴되고 이로 인하여 통증 및 운동장애를 유발하는 질환이다. 류마티스 관절염 1기와 2기의 I의 경우가 3과 4기에 비하여 치료효과가 좋은 것으로 알려져 있고 1년후 추적시 50-80%의 환자에서 재발없이 호전하는 것으로 보고되고 있다. 이는 수술적 활액막 절제술과 비슷한 성적이다. 3기 이후에 효과가 감소하는 이유는 관절 간격이 좁아져 있고 이미 관절 연골의 파괴 등 활액막 증식외의 다른 변화를 동반하기 때문이다.

퇴행성 관절염에서는 발생원인과 병태생리가 방사성동위원소 활액막 절제술에 적합하지 않고 결과도 만족스럽지 못하다.

국내에서는 한국원자력연구소에서 개발한 Ho-166-chitosan 복합체가 일부 병원에서 사용되고 있다. Ho-166은 반감기가 26.8시간으로 적당하고 베타선을 주로 방출하며, 미량의 감마선을 내어 영상진단도 가능한 장점이 있다. Ho-166-chitosan 복합체는 pH4 이하에서는 용액 상태로 있다가 체내에 투여되어 pH가 중성으로 변하면 점도가 증가하여 겔(gel)화 되므로 투여부위에 장기간 머물면서 누출이 되지 않는 것으로 알려졌다.

## 4. 악성종양의 뼈전이 통증 치료

1940년대부터 전립선암이나 유방암 등 악성 종양의 뼈전이시에 P-32와 Sr-89가 통증을 감소시켜주는 효과가 잘 알려져 왔다. P-32는 베타선을 방출하며 혈액종양의 치료에도 오랫동안 이용되어 온 방사성 동위원소로 뼈전이가 있는 환자에게 투여하면 2주내에 70-90%에서 통증 경감 효과를 나타낸다. P-32의 합병증은 골수억제로 이용에 제한점이 되어왔다.

Sr-89도 베타선만을 방출하는 동위원소로 뼈전이시의 통증 완화 목적에 이용되어 왔다. Sr-89의 대사는 칼슘과 유사하며 특히 조골세포(osteoblast)의 활성도가 높은 곳에 주로 침착되므로 뼈전이가 있는 골격에 친화력이 높다. Sr-89 투여시 75%의 환자에서 효과가 있으며 2주내에 반응이 나타나고 3개월에서 6개월 가량 효과가 지속되는 것으로 알려졌다. 또한 재치료시에도 효과적이다. P-32와 동일하게 Sr-89에서도 골수억제가 문제가 된다. 따라서 종양의 골수 침범이 광범위하거나 기왕의 약제에 의해 골수억제가 예상되는 환자에서는 혈소판 수치를 기준으로 신중하게 투여하여야 한다.

P-32나 Sr-89에 비하여 반감기가 짧아 보다 많은 양을 투여할 수 있는 Re-186-etidronate나 Sm-153-EDTMP가 최근 이용되고 있다. 이들 방사성의약품은 최근 골다공증의 치료제로도 이용되는 bisphosphonate 계통의 약물에 방사성동위원소를 표지한 것으로 골격의 친화도가 높으며, 베타선외에도 감마선을 일부 방출한다.

## 5. 갑상선 질환의 방사성옥소 치료

갑상선기능항진증과 갑상선암에서 방사성옥소의 이용은 50년이상의 긴 역사를 지니고 있으며 이들 질환의 치료에 중요한 역할을 하고 있다. 또한 최근까지도 많은 연구가 지속적으로 이루어지고 있는 분야이다.

### 가. 갑상선기능항진증

갑상선기능항진증이란 갑상선호르몬이 과다하게 분비됨으로써 전신의 대사가 항진되어 쉽게 피로하고 체중이 감소하는 소모성 질환이다. 갑상선기능항진증의 치료는 항갑상선제를 이용한 약물치료, 수술, 방사성 옥소 등이 있는데 어떤 치료를 시행할 것인가 하는 문제는 환자의 임상적 특성, 치료의사의 선호도에 의해 크게 결정된다. 우리나라에서는 80%이상에서 초기치료로 항갑상선제를 선택하고 약물치료에 반응이 없거나 재발하는 경우에서 제한적으로 방사성옥소 치료를 시행하는 추세이다. 미국의 경우 약 70%에서 방사성 옥소치료를 초기치료로 선호한다는 통계를 고려하면 국내에서는 방사성옥소를 치료 비율이 상대적으로 낮은 수준임을 알 수 있다.

방사성옥소로 치료시 큰 부작용은 없으나 투여량이 많으면 갑상선기능저하증이 발생할 염려가 있다. 이는 장기간에 걸쳐 서서히 발생할 수 있으므로 지속적인 관찰을 요한다.

이를 방지하기 위해서는 적정 용량을 투여해야 하는데 여러 방법들이 알려져 있다.

갑상선기능항진증에 대한 방사성 옥소 치료는 1941년 처음 시도되었으며 초기에 우려하였던 백혈병, 갑상선 암의 발생 등은 현재 문제가 없는 것으로 알려져 있고 치료 효과가 우수한 것으로 인정되고 있다.

### 나. 갑상선암

갑상선암은 일반적으로 다른 암에 비하여 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나 환자에 따라 매우 다양

한 결과를 보이며 암세포의 분화 정도에 따라 장기 생존율에 차이가 있다.

갑상선암으로 진단되면 수술로 종양을 제거하게 되는데 가능한 한 갑상선을 완전 제거하는 것이 치료와 경과 추적에 도움이 된다. 방사성 옥소치료는 수술후에 남은 갑상선조직을 제거하는 치료와 전이병소에 대한 고용량 치료로 나눌 수 있다. 수술로 갑상선을 제거한 후에도 갑상선에 인접한 부갑상선을 보존하기 위해 갑상선의 일부 조직을 남기게되는데 이는 방사성옥소로 제거해야 한다. 그 이유로는 남아있는 갑상선암의 특성상 남아있는 갑상선 조직에서 재발할 가능성이 높으며 남아있는 갑상선 조직이 재발병소나 전이병소에 비하여 옥소섭취가 강하여 I-131 전신 영상검사에서 이들 병소에서의 섭취를 방해하기 때문이다. 남아있는 갑상선 조직을 제거할 목적으로 외래에서 1,110 MBq이내의 저용량을 투여하는 방법이 많은 병원에서 시행되지만 성공률은 낮은 편이다. 방사선량을 정량적으로 계산하여 방사성옥소의 용량을 정하는 방법이 이상적이며 성공률이 높은 것으로 알려져 있다.

갑상선암이 남아있거나 원격 전이가 있을 때는 방사성 옥소치료를 하게 된다. 치료용량은 정량적 선량측정법을 통해 계산하거나 경험적으로 표준화된 용량을 사용한다. 일반적으로 알려진 표준용량은 갑상선에만 국한된 경우 5.5 GBq (150 mCi), 림프절 전이시 6.5 GBq (175 mCi), 원격 전이가 있으면 7.4 GBq (200 mCi)을 투여하는 것이다.

미국 NRC의 권고는 1.1 GBq (30 mCi)이상의 방사성옥소를 투여받는 환자는 적절한 시설을 갖춘 입원실에 입원하도록 규정하고 있으며 국내에서도 이 규정을 적용하고 있다. 최근에는 국내에서도 상당수의 3차병원에서 적절한 시설을 완비한 특수 병실을 운영하고 있다. 1997년 개정된 NRC권고에서는 주위사람에게 미치는 유효선량당량이 5 mSv (0.5 rem)가 넘지 않는다면 환자를 퇴원시킬 수 있다.

최근 많은 핵의학자의 관심을 끌고 있는 것은 sodium/iodide symporter 유전자를 이용한 방사성 핵종 유전자 치료 분야이다. 이는 I-131이 세포막에 있는 sodium/iodide symporter에 의하여 세포질 내로 능동 운반됨을 이용하여 sodium/iodide symporter 유전자를 암세포 내에 주입하여 세포막에 sodium/iodide symporter를 발현시키면 갑상선암 뿐만 아니라 어떠한 암세포도 I-131으로 치료할 수 있다는 획기적인 개념의 치료방법으로 좋은 결과가 기대된다. KRIA

## 참 고 문 헌


1. 문대혁 : 관동맥혈관 내 방사선 근접치료: 치료 방법의 비교와 선택. 대한핵의학회지 1999;33:209-21
2. 박성욱 : 관상동맥내 방사선 근접치료. 순환기 2001;31:463-5
3. 연수교육: 핵의학 치료. 대한핵의학회지 2001; 35: 1-42
4. 최창운 : 방사성 동위원소 활액막절제술의 임상응용. 대한핵의학회지 1999;33:196-9
5. Hamdy NAT et al : The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer : Use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. Sem Nucl Med 2001;31: 62-7
6. Siegel ME et al : Radiosynovectomy' s clinical application and cost effectiveness: A review. Sem Nucl Med 1997;27:364-71