

치료용 방사성동위원소

한국원자력연구소, 하나로이용연구단, 동위원소연구개발LAB
최선주 · 홍영돈 · 이소영

Therapeutic radionuclides

Sun-Ju Choi, Young-Don Hong, So-Young Lee

Radioisotope Research & Development Lab, HANARO Application Research, Korea Atomic Energy Research Institute(KAERI), Daejeon, Korea

Since the development of sophisticated molecular carriers such as octreotides for peptide receptor targeting and monoclonal antibodies against various antigens associated with specific tumor types, radionuclide therapy (RNT) employing open sources of therapeutic agents is promising modality for treatment of tumors.

Furthermore, the emerging of new therapeutic regimes and new approaches for tumor treatment using radionuclide are anticipated in near future.

In targeted radiotherapy using peptides and other receptor based carrier molecules, the use of radionuclide with high specific activity in formulating the radiopharmaceutical is essential in order to deliver sufficient number of radionuclides to the target site without saturating the target.

In order to develop effective radiopharmaceuticals for therapeutic applications, it is crucial to carefully consider the choice of appropriate radionuclides as well as the carrier moiety with suitable pharmacokinetic properties that could result in good in vivo localization and desired excretion.

Up to date, only a limited number of radionuclides have been applied in radiopharmaceutical development due to the constraints in compliance with their physical half-life, decay characteristics, cost and availability in therapeutic applications.

In this review article, we intend to provide with the improved understanding of the factors of importance of appropriate radionuclide for therapy with respect to their physical properties and therapeutic applications. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):58-65)

Key Words : radioisotope, radionuclide therapy (RNT), radioisotope production, tumor targeting, radiopharmaceutical

동위원소의 의료적 이용분야는 방사성 의약품을 이용한 감마카메라 및 PET 카메라의 이용확대로 인하여 증가하고 있다.

외국의 경우 1920년도부터 방사성동위원소를 의학적으로 이용하였으나, 우리나라에서는 1959년 3월 원자력법이 제정된 후인 1959년 갑상선기능항진증 환자에게 ^{131}I 을 처음으로 적용한 이후 RI 종류, 이용형태, 핵의학분야 종사자 수, 이용 의료기관 수, 진료환자 수 등에서 놀라운 발전을 보이고 있다.

의료분야 RI/방사선 이용기술 발전단계는 핵의학 장비의

발전 단계와 때를 같이 한다. 신티스케너, 신티카메라, SPECT, PET 등으로 의료장비가 발전되면서 RI 체내투여 진단기술의 고도화와 함께 이용 RI 종류도 바뀌어가며 향상이 되었다. 단순 영상에서 단층촬영영상으로 PET의 개발로 기능적 동적 영상까지 얻어 진단에서부터 예후 추적에 이르기까지 진단 기술의 진일보를 가져오게 된다.

현재 사용량의 대부분을 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 차지하고 있으나 다양한 방사성동위원소 표지화합물이 개발됨에 따라 동위원소의 이용은 증가하고 있는 추세이다. 핵의학은 핵영상에 의한 진단이 주를 이루고 있으나, 방사성동위원소를 의료에 사용한 초창기에는 치료 분야가 더 중요한 역할을 하였다.

특히 ^{131}I 의 개발로 핵의학이 본격적으로 발전하기 시작한 때에도 방사선 핵종 치료는 매우 중요한 위치를 차지하고 있었으나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 널리 보급되면서부터 상대적으로 발전이 늦어 현재는 진단용 방사성의약품에 비하여 종류나 사용량이 훨씬 적은 편이다. 그러나 최근에는 다시 치료용 방사성의약품의 연구가 활기를 띠기 시작하고 있다.

• Received: 2006. 4. 20. • Accepted: 2006. 4. 24.
• Address for reprints: Sun-Ju Choi, Director, Radioisotope Research & Development Lab, HANARO Application Research Korea Atomic Energy Research Institute P.O.Box 105, Yuseong, Daejeon, Korea
Tel: 82-42-868-8449, Fax: 82-42-868-8448
E-Mail : choisj@kaeri.re.kr

Table 1. 고속중성자속 원자로의 지리적 분포

국 가	원자로수	이 름 (위 치)
벨기에	1	BR2 (Mol)
러시아	2	SM3 (Dimitrograd), MIR-M1 (Dimitrograd)
미국	2	ATR (Idaho Falls), HFIR (Oak Ridge)
중국	1	HTETR (Chengdu)
전체	6	

전 세계적으로 의료용 동위원소의 수요는 매년 5% 신장하고 있으며, 방사성동위원소를 이용한 치료제 수요는 매년 10% 증가하고 있다. 치료용 방사성동위원소의 30%는 ^{131}I 이 차지하고 있으며, 현재 ^{90}Y , ^{188}Re 등을 이용한 치료제 개발이 진행되고 있다.

본 종설에서는 치료용 방사성표지화합물 개발에서 이용되는 방사성동위원소에 대한 소개를 목적으로 하였으며 밀봉형태로 사용하는 방사성동위원소에 대한 내용은 제외하였다.

방사성동위원소의 생산

의학적 이용을 위한 방사성동위원소의 국내생산은 1962년 3월 100kW급 연구용원자로 TRIGA Mark II의 가동을 시작으로 TRIGA Mark III 및 30MW의 다목적 원자로인 하나로의 건설로 이어져 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{166}Ho 등을 생산하고 있다. 이렇듯 국산 RI도 1995년 가동되기 시작한 30MW급 중형 원자로 "하나로"를 이용해 증산, 공급할 수 있게 된 것도 국내 의료용 RI 수급에 큰 도움이 될 것이다. 이외에도 국가 정책적인 싸이클로트론 보급으로 인해 의료용 동위원소 생산이 한층 수월해져 예전의 수입에 의존하였던 현상을 국내의 자체생산 보급에 큰 역할을 하고 있다.

방사성동위원소는 원자력발전소, 연구용원자로, 가속기 등에서 생산되고 있으며 동위원소의 생산을 위해서는 일련의 연속되는 시설 및 장치가 요구되고 있다.

연구용원자로의 경우 전 세계적으로 300여기가 운전 중에 있으며 73기의 원자로에서 동위원소를 생산하고 있다. 대부분의 동위원소를 생산하는 원자로는 연구용원자로이나 ^{60}Co 등 일부 방사성동위원소들은 원자력발전소에서 생산된다.

현재 RI 생산을 위한 연구용원자로는 아시아와 서유럽 그리고 북미에 비교적 고르게 분포하고 있으며 비록 5MW 이하이나 아시아가 가장 많이 차지하고 있다. 서부유럽, 북미에 있는 오래된 원자로들은 중지되거나 새로운 원자로가 건설되고 있지 않은데 반하여 아시아·태평양 지역은 새로운 원자로의 건설이 증가하고 있다.

원자로를 이용한 동위원소 생산으로 주로 연구용원자로

이용의 부수적인 산물로서 이용되고 있다.

고속중성자속 원자로(초당 제곱센티미터당 5×10^{14} 의 중성자 이상의 열중성자속)는 ^{60}Co , ^{252}Cf , ^{188}Re 를 포함하는 높은 비방사능을 갖는 방사성동위원소들을 생산하는데 필요하다. 현재 6개의 고속중성자속 원자로들은 벨기에, 러시아 등에서 운영되고 있다.(Table 1)

또한 가속기를 이용한 동위원소 생산의 경우 의료용의 동위원소 생산 전용 싸이클로트론과 단반감기의 PET용 동위원소 생산을 위하여 PET 센터에 인접한 싸이클로트론을 이용하고 있다. 세계적으로 200여기 이상의 가속기가 의료용 목적으로 요구되는 방사성동위원소를 생산전용으로 운영되고 있다.

의료용 방사성동위원소 전용 싸이클로트론에서 생산되는 주 동위원소는 ^{201}Tl 이며 다른 것으로는 ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{57}Co 와 ^{103}Pd 등이 있다. 현재는 ^{67}Cu 와 같은 베타방출 방사성핵종 생산을 통한 방사성핵종 치료제 개발을 위한 연구가 진행되고 있다.^{1,3,30)}

방사성동위원소의 생산은 최종소비에 적합한 형태로 만들어지기 위해서 여러 단계를 필요로 한다. 일반적으로, 전 과정이 하나의 시설에서만 이루어지지 않고, 여러 다른 시설을 이용하여 생산된다. 방사성동위원소 생산 시설들은 주로 원자로, 가속기들 그리고 방사성동위원소를 생산하는데 이용되는 분리 시설들을 포함하고 있다.

치료용 방사성동위원소

치료에 사용하는 방사성동위원소는 기본적으로 투과력은 약하나 조직 파괴력이 강한 베타선을 방출하고, 감마선을 방출하기도 한다. 비 밀봉 RI를 사용하는 체내 조사 치료법의 주종을 이루는 동위원소는 ^{89}Sr , ^{32}P , ^{90}Y , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho 등이 사용된다. 사용 방법은 종양에 적절한 베타에너지를 방출하는 표지화합물을 투입함으로써 표지화합물이 종양에만 집적 되어 암을 치료할 수 있으며, 반감기가 짧은 핵종을 사용하므로 단 시간에 방사성 핵종이 붕괴하여 사라지므로 종양에만 영향을 미치고 다른 기관이나 인체에 영향이 적으며, 치료 기간 중 한 곳에만 집적되므로 다른 기관이나 장기로의

누설이 없고 무독하며, 붕괴 후 생성물은 대사에 의해 분해, 배출된다.¹⁻⁵⁾

기타 치료의 예로는 붕소중성자 포획요법이 있다. 이것은 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 반응으로부터 α 입자를 방출시켜 치료 효과를 높이는 것으로 미국, 일본, 유럽에서 연구되고 있으며 치료 효과가 높은 것으로 알려져 있다.^{6,9)}

치료용 방사성의약품 개발에 있어 가장 중요한 것은 적절한 방사성동위원소의 선택에 있다. 이러한 방사성동위원소 선택에 고려하여야 할 인자로는 개발하고자 하는 방사성의약품의 생체 내에서의 특성을 우선으로 하여 방사성동위원소가 갖는 방사선 방출 특성, 물리적 반감기, 감쇠 특성 (Decay), 생산의 용이성, 비용 및 이용의 편리성 등을 고려하여야 한다.

알파, 베타, 아우거 전자를 방출하는 방사성동위원소는 치료에 적절한 방사선량을 효과적으로 전달할 수 있어 개방형 방사성치료제 개발에 유용하게 이용될 수 있다.⁶⁻⁹⁾

물리적 반감기를 고려할 때 장 반감기 핵종의 경우에는 체외로의 배출 이전에 중앙세포에 전달될 필요한 핵종의 량의 증가를 요구하게 되며 너무 짧은 반감기를 갖는 핵종의 경우에는 표적 지향형 치료시 그 중앙 세포에 충분한 방사선량을 전달하기에 시간적으로 매우 부족하게 된다. 즉, 널리 퍼져있는 세포의 치료를 위해서는 반감기가 수 시간에서 수 일에 달하는 방사성 핵종이 치료에 적합하며 반감기가 수 주일에 달하는 긴 반감기를 갖는 핵종의 경우에는 높은 축적을 요하는 고형암 치료에 적합하다.

입자 방출에 의한 에너지 전달은 조사될 병소의 부피에

적합하여야 하며 동시에 축적된 부분 이외의 조직으로는 최소한의 에너지만을 전달하여야 한다. 또한 방사성동위원소를 보내고자 하는 곳(질환 부분) 이외로의 축적은 최소화 되어야 한다.^{2,6-9)}

표적지향형 치료를 위한 방사성핵종의 선택에 있어서 실질적으로 고려하여야 할 점은 고 순도의 방사화학적 순도 뿐만 아니라 고비방사능 표지효율, 안정성 및 이용의 편리성 등이다.(Table 2)¹⁾

효과적인 치료용 방사성의약품을 개발하기 위해서는 적절한 방사성동위원소의 선택 뿐 아니라 체내 원하는 곳에 집적되며 바람직한 배출 양상을 보일 수 있도록 하는 적합한 약리학적 양상을 갖는 방사성동위원소 운반체에 대한 주의 깊은 검토가 중요하다.

최근 방사성의약품 개발에 있어서 ^{188}Re , ^{186}Re , ^{90}Y , ^{153}Sm 및 ^{166}Ho 와 같은 동위원소에 대한 경제적으로 용이한 생산 방법 연구가 이루어져 왔으며 이들 동위원소를 이용한 적절한 생리활성물질과의 결합체 및 표지화합물 개발을 위한 다양한 시도가 이루어져 왔다. 이들 동위원소에 대한 생산 방법 및 특성에 대하여 Table 3에 나타내었다.^{1,14-16)}

NCA(no carrier added) 수준의 베타 방출 방사성핵종을 이용한 표적치료(targeted therapy) 및 radioimmunotherapy (RIT)에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. 이러한 NCA 수준의 베타 방출 방사성핵종 생산을 위해서는 직접적인 중성자 방사화를 하거나 장 반감기 모핵종을 이용하여 발생기 형태로 부터 얻어지는 간접적인 반응에 의하여 생산할 수 있다.^{2,7)}

아래 Table 4는 표적치료에 널리 사용되고 있는 NCA 수준의 방사성동위원소를 나타낸 것이다. 이중 ^{188}Re 및 ^{90}Y 가 방사성핵종치료(radionuclide therapy, RNT)에 가장 널리 사용되고 있는 발생기 생산 핵종이다.¹⁰⁻¹²⁾

^{188}Re 은 발생기 생산핵종으로 병원에 설치된 ^{188}W - ^{188}Re generator로 부터 NCA 형태의 $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ 형태로 얻을 수 있

Table 2. 방사성핵종 선택 시 고려할 사항

- 경제성
- 물리적 성질 : 반감기, 베타선, 감마선,
- 화학적 성질 : 화학구조, 표지효율, 안정성, 표지의 간편성
- 생물학적 성질 : 표적 축적율, 표적 저류율, 투여
- 경로 및 방법, 효과, 독성

Table 3. 방사성동위원소 종류에 따른 생산방법 및 특성

Radio nuclide	$T_{1/2}$	$E_{\beta, \text{max}}$ (MeV)	Ev(keV) (%)	Method of production		
				Nuclear reaction	% Natural abundance	δ th (barns)
^{188}Re	16.9h	2.12	155(15)	$^{186}\text{W}(69.4\text{d})\text{-}^{188}\text{Re}$ generator	-	-
^{186}Re	90.6h	1.07	137(9)	$^{187}\text{Re}(n,\gamma)$	62.6	73
^{90}Y	64.1h	2.27	-	$^{185}\text{Re}(n,\gamma)$	37.4	106
^{153}Sm	46.3h	0.81	103(28)	$^{90}\text{Sr}(28.3\text{d})\text{-}^{90}\text{Y}$ generator	-	-
^{166}Ho	26.9h	1.85	81(6.4)	$^{89}\text{Y}(n,\gamma)$	100	1.3
^{89}Sr	50.5d	1.49	-	$^{152}\text{Sm}(n,\gamma)$	26.7	206
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13.6d	0.13, 0.15	159(86)	$^{165}\text{Ho}(n,\gamma)$	100	66
				$^{88}\text{Sr}(n,\gamma)$	82.6	0.0058
				$^{116}\text{Sn}(n,\gamma)$	14.4	0.006
				$^{117}\text{Sn}(n,n/\gamma)$	7.7	-

다. 그러나 모핵종인 ^{188}W (tungsten)의 경우는 충분한 생산량 및 비방사능 측면에서 이중 중성자 포획반응(double neutron capture reaction)이 필요하여 생산이나 이용 측면에서 매우 제한적이다.

전 세계적으로 열중성자속이 $5 \times 10^{14} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ 이상인 HFIR(ORNL, USA), MIR-M1 및 SM(Russia), BR-2 (Belgium) 등 소수의 원자로만이 ^{188}W - ^{188}Re generator 제조에 필요한 수준의 ^{188}W 을 생산할 수 있다.(Table 5)¹⁰⁻¹³⁾

^{90}Sr - ^{90}Y generator로부터 용출할 수 있는 ^{90}Y 은 ^{235}U 핵분열 생성물인 ^{90}Sr 을 모핵종으로 생산되는 순수 베타 방출($E_{\text{max}}=2.28 \text{ MeV}$) 핵종이다. 발생기 생산을 위한 방사선 차폐는 ^{90}Sr 과 ^{90}Y 모두 순수하게 베타에너지만을 방출하므로 취급하는 핵종의 양에 따라 적절한 두께를 갖는 아크릴 등 고분자 물질로 만들어진 그로브 박스(Grove Box) 등 경계를 구분할 수 있는 정도의 차폐만으로도 충분한 효과를 얻을

수 있어 비록 다단계의 화학처리과정이 요구되나 제조과정의 조작의 어려움은 적은 편이다. 그러나 발생기를 통하여 ^{90}Y 과 함께 용출될 수 있는 불순물인 방사성핵종인 ^{90}Sr 과 다른 미량 금속핵종(Fe가 매우 주용한 인자)의 존재가 매우 중요한 요인이므로 제조과정에서는 방사선 노출의 관점보다는 초순수의 사용 및 사용되는 화합물 및 장치의 경우 금속 불순물이 없어야 한다. ^{90}Sr 의 경우는 반감기가 28.3년에 달하며 뼈에 선택적으로 축적되는 특성을 가지고 있다.¹⁴⁾

^{177}Lu 이 가지고 있는 감쇠특성은 in vivo 방사성핵종치료에 매우 좋은 특성을 가지고 있다. 구체적으로는 반감기가 6.71일로 안정동위원소인 ^{177}Hf 로 전환되며 에너지가 497 keV (78.6%), 384 keV (9.1%) 및 176 keV (12.2%)인 베타 입자를 방출한다. 또한 감마카메라를 이용하여 영상화가 가능한 113 keV (6.4%) 및 208 keV (11%)의 감마에너지를 방출한다.(Table 6)^{1,11-13,30)}

Table 4. 표적치료에 널리 사용되고 있는 NCA 수준의 방사성동위원소

Radionuclide	T _{1/2} (h)	E _{β,max} (MeV)	E _γ (keV)	Source
^{67}Cu	62	0.57	184(48%) 92(23%)	$^{67}\text{Zn}(n,p)$ ^{67}Cu , δ=0.0012b
^{105}Rh	35.5	0.57	319(19%) 306(5%)	$^{104}\text{Ru}(n,\gamma,\beta)$ ^{105}Rh , δ=0.5b
^{90}Y	64.1	2.27	-	$^{235}\text{U}(n,f)$ $^{90}\text{Sr} \rightarrow$ $^{90}\text{Sr}(28.3y)$ - ^{90}Y generator
^{188}Re	16.9	2.12	155(15%)	$^{186}\text{W}(n,\gamma)$ $^{187}\text{W}(n,\gamma)$ $^{188}\text{W} \rightarrow$ $^{188}\text{W}(69.4d)$ - ^{188}Re generator
^{47}Sc	80.2	0.60	159(68%)	$^{46}\text{Ca}(n,\gamma,\beta)$ ^{47}Sc , δ=0.7b $^{47}\text{Ti}(n,p)$ ^{47}Sc (En > 1MeV)

Table 5. 치료용 핵종의 이론적 비 방사능량 (열중성자 $5 \times 10^{14} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ 7d, 발생기 제외)

Isotope	Source(enrichment)	Cross-section (barns)	Specific activity	
			Ci/g	Atom%
^{188}Re	$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator	-	9.80×10^5	100
^{188}Re	$^{187}\text{Re}(n,\gamma)$ ^{188}Re (99%)	73	3.14×10^3	0.32
^{186}Re	$^{185}\text{Re}(n,\gamma)$ ^{186}Re (99%)	106	3.35×10^3	1.76
^{90}Y	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generator	-	5.44×10^5	100
^{153}Sm	$^{152}\text{Sm}(n,\gamma)$ ^{153}Sm (98%)	206	8.60×10^3	2.21
^{166}Ho	$^{165}\text{Ho}(n,\gamma)$ ^{166}Ho (100%)	66	3.16×10^3	0.45
^{177}Lu	$^{176}\text{Lu}(n,\gamma)$ ^{177}Lu (60.6%)	2100	2.17×10^4	19.74

Table 6. 주요 핵종의 물리적 특징

Radionuclides	Emitted particle	Particle energy (mean keV)	Maximum tissue penetration range (approximate number of cells)	Half-life (days)
Indium(^{111}In)	Auger electrons	3 and 19 keV	$10\mu\text{m}$ (<1)	2.8
	γ -radiation	171 and 245 keV		
Yttrium(^{90}Y) Lutetium(^{177}Lu)	β -radiation	935 keV	12mm(approximately 600)	2.7
	β -radiation	130 keV	2mm(approximately 100)	6.7
	γ -radiation	113 and 208 keV		

Table 7. Isotopic Abundance of Natural Lu and Activation Products

Isotope	% Natural abundance	δ (barns) for (n, γ) reaction	Product RN and its characteristics
^{175}Lu	97.4	7 16.4	^{175}Lu (stable) $^{176\text{m}}\text{Lu}$ (β^- , 3.7h) ^a ^{176}Hf (stable)
^{176}Lu	2.6	2100 7	^{177}Lu (β^- , 6.71d) ^{177}Hf (stable) $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (β^- , 160.5d) ^b ^{177}Hf (stable)

^a $E_{\beta} = 1.2\text{MeV}$, $E_{\gamma} = 88\text{ keV}$.

^b $E_{\beta} = 0.2\text{MeV}$, $E_{\gamma} = 128, 153, 228, 378, 414, 418\text{ keV}$

^{177}Lu 은 두 가지 방법으로 생산할 수 있는데 ^{176}Lu 을 이용한 생산방법으로 천연 Lu_2O_3 표적(^{176}Lu , 2.6%) 또는 농축 Lu_2O_3 표적을 이용하여 생산하는 방법과, $\text{Yb}(\text{Yb}_2\text{O}_3)$ 표적을 방사화 시킨 후 화학적 정제과정을 거쳐 생산할 수 있다. $\text{Yb}(\text{Yb}_2\text{O}_3)$ 표적을 이용한 경우는 NCA 수준의 ^{177}Lu 을 얻을 수 있는 장점이 있으나, 높은 핵적 순도를 얻기 위해서는 복잡한 화학적 정제 과정을 요하게 된다.(Table 7)^{1,11-13,19)}

^{106}Rh 또한 치료적 이용에 적합한 감쇠특성을 갖는 방사성동위원소이며 이는 $^{104}\text{Ru}(n, \gamma, \beta^-)$ ^{106}Rh 방법을 이용하여 NCA 수준으로 생산할 수 있다. 그러나 방사화학적 및 핵적으로 고순도의 ^{106}Rh 생산을 위해서는 다단과정(multi-step)의 화학적 정제 과정이 요구되어 사용의 편의성이 떨어지는 단점이 있다. 이와 더불어 핵반응 단면적이(activation cross-section)이 매우 작기 때문에 방사화 및 화학처리과정 수행 시 대량의 원료 물질이 요구되는 약점이 있다.^{1,24)}

^{67}Cu (반감기 61.83hr)의 경우 RIT에 적합한 특성을 가지고 있으며 최근 단일클론 항체 및 다양한 생리활성물질에 접합시키기 위한 이기능성 킬레이터에 대한연구가 이루어지고 있다. ^{67}Cu 생산을 위해서는 가속기를 이용하는 방법이 용이하다. ^{67}Cu 연구용원자료를 이용하여 $^{67}\text{Zn}(n, p)^{67}\text{Cu}$ 반응으로 생산할 수 있지만 핵반응 단면적이(0.0012 barn)으로 매우 낮아 광범위한 이용에 장애가 되고 있다.^{16,17)}

다양한 핵종이 방사성핵종치료를 위하여 개발되고 이용되고 있지만 ^{131}I ($T_{1/2}=8.03\text{ d}$, $E_{\text{max}}=0.81\text{ MeV}$)을 이용한 연구가 꾸준히 진행되고 있다.

^{131}I 은 작은 종양의 치료에 적합한 조직 투과 특성을 가지고 있으나, 동반하는 364 keV(81%)의 감마에너지를 방출하는 것이 치료 목적 이용에 있어 장애 요인이다.

표적치료를 위해서는 널리 퍼져있는 세포 또는 작은 크기의 전이체를 대상으로 한 방사성핵종 치료를 위해서는 작은 크기의 표적의 경우 투입되는 방사성에너지의 매우 적은양이 축적되기 때문에 높은 에너지를 갖는 방사성핵종 사용은 투입되는 에너지의 대부분이 주변의 조직에 흡수되어 영향

을 받기 때문에 적합하지 않다.²¹⁻²⁶⁾

반면, 고 에너지 베타 방출 핵종의 사용은 표적 세포로부터 방출되는 에너지가 비교적 균질한 선량 분포를 보임으로 인하여 표적 주변의 종양세포에도 치료효과를 낼 수 있기 때문에 크기가 큰 종양 치료를 위하여 방사능 분포가 균질하지 않아도 되는 방사성핵종 치료에 적합하다.(Table 8)¹⁸⁻²¹⁾

그러나, 알파 입자 또는 낮은 전자 에너지를 방출하는 핵종을 이용할 경우 그들이 세포핵 속에 위치하지 않는 이상 다량의 방사성동위원소를 요구하게 된다. 이를 위해서는 표적 세포에 선택적인 축적을 요구하게 되고 축적이 가능할 경우 세포 당 요구되는 핵종입자의 수가 적더라도 충분한 효과를 얻을 수 있다.^{27,28)}

널리 퍼져있는 암 세포 및 작은 크기의 전이체에 대한 치료를 위해서는 알파 입자 또는 낮은 수준의 전자 에너지를 방출하는 핵종을 이용한 치료 방법의 개발이 중요하다. 현재는 3종의 알파 방출 방사성 핵종을 이용한 연구가 진행 중이다.²⁹⁾

방사성동위원소를 이용한 질환 치료

우리나라에서 방사성핵종을 이용한 치료법은 갑상선암 및 갑상선기능항진증 치료에 ^{131}I 을 사용한 것이 효시로 혈액 질환에 쓰이는 ^{32}P 와 악성삼출액 치료에 쓰이는 ^{198}Au 은 감소하고, ^{131}I 의 사용은 꾸준히 증가하고 있다. 최근에는 악성 갈색세포종, 신경아세포종, 갑상선수질암 등에서 ^{131}I MIBG를 이용한 치료가 정착되고 있으며 암의 뼈전이 통증치료에 ^{89}Sr 이 이용되고 있고 관절염치료에 ^{165}Dy 고질 등 새로운 치료법이 사용되고 있다. ^{166}Ho 과 키토산을 이용하여 병소 내에 주사, 간암 및 낭종성 뇌종양 치료에 이용하였으며 ^{166}Ho patch를 개발하여 피부암 치료에 대한 임상 연구가 시작되었다. 또, ^{166}Ho 키토산을 이용한 난소암, 위암 등의 복강 내 전이암의 치료연구도 시작되었다.(Table 9)

방사성의약품에 의한 치료는 표지화합물의 생리적, 생화

Table 8. Examples of Radionuclides of Therapeutic Interest

Radionuclide	Emission of therapeutical interest ^a	Half life (hours or days)	Suitable for killing of tumour cells when the cells grow as ^b :
⁶⁷ Cu	Low energy beta	2.6 days	Small clusters
⁹⁰ Y	High energy beta	2.7 days	Large clusters
^{103m} Rh	Low energy electrons ^c	0.94 h	Single cells
¹¹¹ In	Auger cascade	2.8 days	Single cells
¹²⁵ I	Auger cascade	60 days	Single cells
¹³¹ I	Low energy beta	8.0 days	Small clusters
¹⁷⁷ Lu	Low energy beta	6.7 days	Small clusters
¹⁸⁶ Re	Medium energy beta	3.7 days	Intermediate clusters
¹⁸⁸ Re	High energy beta	17 h	Large clusters
²¹¹ At	Alpha	7.2 h	Single cells and small clusters
²¹² Bi	Alpha	1.0 h	Single cells and small clusters
²¹³ Bi	Alpha	0.76 h	Single cells and small clusters

Table 9. 우리나라의 방사성핵종 치료 현황

방사성핵종치료의 종류
- 갑상선 : I-131-iodide
- 갈색세포종 : I-131-MIBG
- 뼈전이통증 : Sr-89, Sm-153-EDTMP, Re-188-HEDP
- 활막절제술 : Au-198-colloid, Y-90-colloid, Dy-165-colloid,
- 동맥내투여술 : Y-90-microsphere, Ho-166-chitosan
- 피부암: Ho-166-patch
치료 적응 예
- Re-188-DMSA : 뼈전이 통증 치료
- Re-188-Sulfur colloid : synovectomy
- Re-188-HEDP : 뼈전이 통증 치료
- Re-188-Tin colloid : synovectomy, peritoneal effusion , pleural effusion 등에 시도
- Lipiodol/Re-188-sulfur colloid : Hepatic arterial delivery to tumor
- Lipiodol/Re-188-N2S2 : Hepatic arterial delivery to tumor
- Re-188-Paper :피부암 등의 근접방사선치료
- Chitosan/Re-188-tin colloid : Direct tumor injection, hepatic arterial injection등에 사용
- Re-188-DTPA : Coronary artery의 근접치료
- Re-188-CEA79.4 : 단일클론항체표지용 방사면역치료에 사용

학적 기능을 이용하여 치료하고자 하는 부위에 정상조직보다 훨씬 많은 에너지를 선택적으로 조사하기 위함이다.

방사성의약품을 이용한 치료는 작은 용적의 병소에서 치료가 효과적이며 큰 종양의 경우는 가능한 한 먼저 수술로 제거한 후 남은 병소에 방사성의약품을 이용하여 치료하는 것이 좋으며, 단 한 번의 종양치사량의 투여로는 정상조직의 피폭을 증가시킬 수 있으므로 반복 치료가 효과적이다.

대개의 방사성의약품에 의한 종양 조직내의 방사선 조사는 외부 조사보다 균일하지 않으며, 방사성의약품에 의한 표적 내 흡수선량은 치료에 따라 다를 수 있다. 방사성의약품의 흡수선량은 조직에 섭취된 방사능량과 체류시간에 의하여 결정된다. 방사성의약품의 표적 집적은 화합물의 화학적 성질, 운반 기전, 및 체내대사에 의하여 결정되며 투여방법에 따라 달라진다.

현재, 방사성의약품에 사용되는 방사성동위원소는 주로 ¹³¹I, ³²P, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re 등이 이용되고 있으나 다양한 치료용 핵종을 이용한 방사성 의약품 개발이 진행되고 있어 그 범위는

증가할 것이다. 특히 종양특이항원에 대한 방사성핵종표지 단일클론항체를 이용한 치료법이 연구되고 있어 종양치료의 새로운 장이 기대된다.²⁹⁻³²⁾

치료용 방사성의약품은 보다 빠르고 경제적으로도 효율적인 방법으로 질병을 치료할 수 있어 치료경비 절감은 물론 환자의 부담을 줄일 수 있다. 이러한 치료의 장점은 환자의 고통을 절감시키고, 총 비용의 절감, 입원이 아닌 통원 치료가 가능하고 치료시간 및 횟수를 줄일 수 있어 삶의 질 향상에 직접 기여할 수 있는 장점을 가지고 있다.

또한 치료용 목적의 방사성의약품은 현재 주로 개발단계에 있으나 비용절감 및 치료 효과가 우수함에 따라 시장규모는 기하급수적으로 증가될 것이다.(Table 10)

향후 전망

앞으로 핵의학분야와 장비의 첨단화와 더불어 방사선 및 방사성동위원소의 사용이 날로 확대되고, 핵의 평화적 이용

Table 10. 질환에 따른 방사성동위원소를 이용한 치료 연구 개발 현황

Disease	Radioisotope
Bone pain palliation	Sr-89, Sm-153, Sn-117, Re-186, Ra-223, P-32, Sc-47
Bladder Cancer	Ta-182
Brain Tumor	Cf-252, Sm-153, Y-90, Au-198, Ir-192, I-131
Breast Cancer	Re-186, Y-90, Y-91, Ir-192, Re-188, P-32
Cervical Cancer	Cf-252
Colon Cancer	Y-91
Colorectal Tumors	Y-90, Cu-64
Gastrointestinal Adenocarcinoma	Y-90
Heart Disease	Ir-192, P-32, Lu-177
Hemophilia	Dy-165, Ho-166, P-32
Hodgkin's Disease	Y-90, Y-91, I-131
Hyperthyroidism	I-131
Leukemia	Y-90, Y-91, I-131, P-32, Sm-153, In-111, Bi-213
Liver Cancer	I-131, Y-90
Lymphoma	I-131, Y-90, Y-91
Melanoma	Cf-252, I-131
Multiple Myeloma	Sr-89
Non-Hodgkin's Disease	I-131, Y-90, Y-91
Optical Tumors	Sm-145, P-32
Ovarian Cancer	Re-188, Ir-192, Y-90, Au-198, P-32
Pancreatic Cancer	P-32
Polycythaemia Rubra vera	P-32
Prostate Cancer	Re-186, I-125, Ir-192, Pd-103, I-131, Au-198, Sr-89, P-32
Pulmonary Fibrosis	Ga-64
Rheumatoid Arthritis	P-32, Dy-165, Ho-166, Re-186, Sm153, Er-169, Au-199 W-188, Y-90
Small-Cell Lung Cancer	Y-90, Y-91
Thyroid Cancer	I-131, Re-188, I-125
Uterine Cancer	Ir-192, P-32

을 장려할 수 있을 것이다. 진단용 방사성의약품의 사용이 치료용 방사성의약품의 사용보다 훨씬 많은 이유는 ^{99m}Tc처럼 진단에 적당한 방사성핵종을 발생기에서 쉽고 저렴하게 생산을 할 수 있기 때문이라고 할 수 있다. 현재 치료용으로는 주로 Na¹³¹I의 형태로 갑상선질환(갑상선항진증, 갑상선암 등)의 치료에 이용되고 있다. ¹³¹I은 비록 높은 감마에너지를 방출하지만 반감기가 8.1일로 비교적 길고 화학적 표지가 용이하며 베타선을 방출하므로 간단한 화합물로부터 항체까지 다양한 표적자를 이용한 치료용 의약품개발에 이용되고 있다. 치료용 방사성의약품은 적당한 발생기가 없었으나 ⁹⁰Y, ¹⁸⁸Re을 생산할 수 있는 발생기가 개발되어 표지용 방사성의약품 개발에 사용한 방법을 적용하면 많은 방사성의약품을 개발할 수 있어 앞으로 발전할 가능성이 높다.

이와 더불어 현재 초유의 관심사로 대두되고 있는 점은 베타선 핵종을 이용한 질병치료이다. 치료용에 사용되는 방사성의약품은 진단용에 비하여 반감기가 대체로 길고, 인체 투과력은 약하면서 세포를 죽이는 힘이 강한 방사선을 방출하는 것을 주로 쓴다. 이러한 핵종은 알파선과 베타선 방출 핵종이 있는데, 이 중 알파선 방출핵종은 독성이 너무 강하고 구하기도 어려우며 다른 물질에 표지하는 것도 어려워 현재 실용적으로 사용되는 것은 모두 베타선을 방출하는 핵종을 사용한다. 방사성치료제개발과 더불어서 방사성동위원소의 의료적 이용 확대를 통한 국민의 삶의 질 향상을 위해서

는 방사성핵종의 의료적 이용 관련 정책이 필요하다.

References

- Pillai MRA, Chakraborty S, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of ¹⁷⁷Lu for radionuclide therapy. *Appl Radiat and Isoto* 2003;59:109-18.
- Volkert WA, Goeckeler WF, Ehrhardt, GJ, Ketring AR. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. *J Nucl Med* 1991;32:174-85.
- Wessels BW, Rogus RD. Radionuclide selection and model absorbed dose calculations for radiolabelled tumor associated antibodies. *Med Phys* 1984;11:638-45.
- Fritzberg AR, Gustavson LM, Hyllarides MD, Reno JM. Chemical and Structural Approaches to Rational Drug Design. *Boca Raton* 1995;125.
- Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chem Rev* 1999;99:2269-92.
- Qaim SM. Therapeutic radionuclides and nuclear data. *Radiochim Acta* 2001;89:297-302.
- Srivastava SC, Dadachova E. Recent advances in radionuclide therapy. *Semin Nucl Med* 2001;31:330-41.
- Ehrhardt GJ, Ketring AR, Ayers LM. Reactor produced radionuclides at the University of Missouri research reactor. *Appl Radiat Isot* 1998;49:295-7.
- Mausner LF, Kolsky KL, Joshi V, Srivastava SC. Radionuclide development at BNL for nuclear medicine therapy. *Appl Radiat Isot* 1998;49:285-94.
- Mausner LF, Srivastava SC. Selection of radionuclides for radioimmunotherapy. *Med Phys* 1993;20:503-9.
- Kamioski H, Mirzadeh S, Lambrecht RM, Knapp Jr. R, Dadachova

- K. ^{188}Re generator for biomedical applications. *Radiochim Acta* 1994;65:39-46.
12. Grazman B, Troutner DE. ^{105}Rh as a potential radiotherapeutic agent. *Appl Radiat Isot* 1988;39:257-60.
 13. Unni PR, Pillai MRA. Preparation and radiochemical separation of Rh-105 for radiopharmaceutical applications. *Radiochim Acta* 2002;90:363-9.
 14. Venkatesh M, Pandey U, Dharmi PS, Kannan R, Achuthan PV, Chitnis RR, et al. Complexation studies with ^{90}Y from a novel ^{90}Sr - ^{90}Y generator. *Radiochim Acta* 2001;89:413-7.
 15. Rogers BE, Anderson CJ, Connett JM. Comparison of bifunctional chelates for radiolabeling monoclonal antibodies with copper radioisotopes: biodistribution and metabolism. *Bioconj Chem* 1996;7:511-22.
 16. O'Brien Jr. HA. The preparation of ^{67}Cu from ^{67}Zn in a nuclear reactor. *Int J Appl Radiat Isot* 1969;20:121-4.
 17. O'Donoghue JA, Bardies M, Wheldon TE. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J Nucl Med*. 1995;36:1902-9.
 18. O'Donoghue JA. Dosimetric aspects of radioimmunotherapy. *Tumor Targeting* 1998;3:105-11.
 19. Carlsson J, Aronsson EF, Gietala SO, Stigbrand T, Tennvall J. Tumour therapy with radionuclides: assessment of progress and problems. *Radiotherapy and oncol*. 2003;66:107-17
 20. Essand M, Gronvik C, Hartman T, Carlsson J. Radioimmunotherapy of prostatic adenocarcinomas: effects of ^{131}I -labelled E4 antibodies on cells at different depth in DU 145 spheroids. *Int J Cancer* 1995;63:387-94.
 21. Zweit J. Radionuclides and carrier molecules for therapy. *Phys Med Biol* 1996;41:1905-14.
 22. Bernhardt P, Forssell-Aronsson E, Jacobsson L, Skarnemark G. Low-energy electron emitters for targeted radiotherapy of small tumours. *Acta Oncol* 2001;40:602-8.
 23. Larsen RH, Murud KM, Akabani G, Hoff P, Bruland OS, Zalutsky MR. ^{211}At - and ^{131}I -labeled bisphosphonates with high in vivo stability and bone accumulation. *J Nucl Med* 1999;40:1197-203.
 24. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, Simon J, Borchardt P, Frank RK, Wu K, Pellegrini V, Curcio MJ, Miederer M, Bander NH, Scheinberg DA. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science* 2001;294:1537-41.
 25. Palm S, Back T, Claesson I, Delle U, Hultborn R, Jacobsson L, Kopf I, Lindegren S. Effects of the alpha-particle emitter At-211 and low-dose-rate gamma-radiation on the human cell line Colo-205 as studied with a growth assay. *Anticancer Res* 1998;18:1671-6.
 26. Yao Z, Garmestani K, Wong KJ, Park LS, Dadachova E, Yordanov A, Waldmann TA, Eckelman WC, Paik CH, Carrasquillo JA. Comparative cellular catabolism and retention of astatine-, bismuth-, and lead-radiolabeled internalizing monoclonal antibody. *J Nucl Med* 2001;42:1538-44.
 27. Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Astatine-211-labeled radiotherapeutics: an emerging approach to targeted alpha-particle radiotherapy. *Curr Pharm Des* 2000;6:1433-55.
 28. Hofer KG. Biophysical aspects of Auger processes. *Acta Oncol* 2000;39:651-8.
 29. O'Donoghue JA, Wheldon TE. Targeted radiotherapy using Auger electron emitters. *Phys Med Biol* 1996;41:1973-92.
 30. Jean-Francois Chatal, Cornelis A Hoefnagel. Radionuclide therapy. *Lancet* 1999;354:931-5
 31. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Jong M, Esser JP, Valkema R, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19:595-616.
 32. Pietzsch HJ, Gupta A, Reisgys M, Drews A, Seifert S, Syhre R, et al. Chemical and Biological Characterization of Technetium (I) and Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with Dithioether Ligands Serving as Linkers for Coupling the $\text{Tc}(\text{CO})_3$ and $\text{Re}(\text{CO})_3$ Moieties to Biologically Active Molecules. *Bioconjugate Chem*. 2000;11:414-24.