

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2024.10.1.33>

A Review on Alpha Imaging System for Targeted Alpha Therapy

Hyun Su Lee, Jong-Guk Kim*, Byoungsoo Kim, Il-Han Lim, Choong Mo Kang, Kwangil Kim, Kyochoul Lee

Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, 01812, Republic of Korea

ABSTRACT

Targeted alpha therapy (TAT) harnesses the potent cytotoxicity of alpha particles emitted by radioisotopes to selectively eradicate cancer cells while minimizing damage to surrounding healthy tissues. Developing radiopharmaceutical for TAT, alpha particle imaging devices are used to identify distribution and behavior of the radiopharmaceutical in body, to evaluate efficacy and safety of the radiopharmaceutical. This paper explores the challenges and advancements in alpha particle imaging devices for TAT. Researchers are turning to innovative alpha particle imaging devices capable of directly detecting alpha particles to achieve higher spatial resolution and accuracy in mapping radioisotope distribution within organs. This review surveys the landscape of alpha particle imaging devices developed worldwide, including scintillator based-, semiconductor based-, and gas detector based systems. Their underlying principles, unique features, and strategies for enhancing performance are examined. By shedding light on the state-of-the-art technologies supporting advancements in TAT research, this review aims to introduce the ongoing efforts to refine the vision on biodistribution of radiopharmaceuticals for TAT.

Key Words: Alpha imaging, Targeted alpha therapy, Scintillation detector, Image sensor, Semiconductor detector, Micropattern gas detector

Introduction

알파입자 표적치료(targeted alpha therapy)는 알파붕괴를 통해 알파입자를 방출하는 방사성 동위원소를 활용한 표적 치료 방법이다. 베타입자에 비해 월등히 높은 선형에너지 전달(linear energy transfer)을 가진 알파입자의 특성을 활용해 큰 에너지를 동위원소 주변의 좁은 범위에 집중하여 표적으로 하는 종양세포 내 DNA의 이중나선을 효과적으로 파괴하면서도 주변 정상 조직에 가해지는 해를 최소화할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 방사선 내성 종양에도 치

료효과를 보일 수 있다는 전임상 및 임상 결과에 따라 유망한 치료방법으로 주목되고 있다(1).

효과적인 표적치료를 위해서는 종양에 특이적으로 결합하는 의약품을 이용해 방사성 동위원소가 환부에 집중될 수 있도록 하는 것이 중요하다. 약품과 분리된 방사성 동위원소는 의도하지 않은 부위에 분포하여 부작용을 유발할 수 있어 치료과정 동안 방사성의약품과 방사성 동위원소의 결합이 안정적으로 유지되어야 한다. 그러나 알파입자 방출 동위원소를 이용하는 경우, 알파붕괴에 의해 방출되는 에너지가 수 MeV로 크고, 알파입자 방출에 따른 반작용

Received: May 7, 2024 / Revised: June 6, 2024 / Accepted: June 12, 2024

Corresponding Author: Jong-Guk Kim, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul, 01812, Republic of Korea
Tel: +82-2-970-1663, E-mail: jgkim@kirams.re.kr

Copyright©2024 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

으로 원자핵이 100 keV 안팎의 에너지를 갖게 되어 방사성의약품과의 결합이 끊어지기 쉽다. 또한 ^{225}Ac , ^{227}Th 과 같은 동위원소의 붕괴사슬에 존재하는 ^{213}Bi , ^{223}Ra 와 같은 핵종은 유의미하게 긴 반감기를 가져 약품에서 유리되어 독자적인 거동을 가질 수 있고, 의도하지 않은 비표적장기의 방사선 피폭으로 인한 방사선 독성을 초래할 수 있다(2). 이처럼 알파입자 방출 동위원소를 활용한 방사성의약품은 높은 치료효과와 함께 방사선독성 또한 크기 때문에 부작용을 줄일 수 있는 방사성의약품의 개발이 이루어지고 있다.

방사성의약품의 개발을 위한 전임상 실험에서는 동물에 주입한 방사성의약품의 분포를 측정하여 의약품과 방사성 동위원소의 거동을 확인하거나 이를 바탕으로 선량평가를 수행하기도 한다(3). 체내 방사성의약품의 분포를 측정하는 방법으로는 동물을 해부하여 각 장기의 방사능을 고전적인 방법으로 측정하거나, 단일광자방출단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)과 같은 기법이 사용될 수 있다(4). 알파입자 표적치료에 사용되는 알파입자방출 동위원소도 알파붕괴와 함께 감마선을 방출하므로 SPECT를 이용해 수 mm 수준의 분해능으로 체내 동위원소 분포를 영상화 할 수 있다. 이는 체내 방사능 분포를 비파괴적으로 측정하여 in-vivo 정보를 알 수 있다는 장점이 있으나 알파입자 방출 동위원소에 적용하기에는 몇 가지 한계를 가진다. 첫째, 알파입자의 생물학적 효과비가 높아 알파입자 표적치료에 사용되는 동위원소의 양이 적고, 이에 따라 방출되는 감마선의 양이 적어 SPECT 영상 획득을 위한 데이터가 충분하지 않다. 둘째, 수십 μm 의 좁은 범위에 선량을 전달하는 알파입자의 특성을 고려하려면 SPECT의 mm 수준보다 더 세밀한 수준의 분포 정보가 요구된다(3, 5). 이에 알파입자를 직접 측정하여 장기 내 알파입자 방출 동위원소의 분포를 획득하는 알파입자 영상장치가 개발되고 있다. 알파선의 짧은 비정도로 인해 직접 측정을 위해서는 실험동물을 해부하거나 박편으로 만드는 과정이 필요하지만 알파입자 방출 동위원소의 핵종정보나 더 세밀한 위치분포에 대한 정보를 알 수 있어 여러 기관에서 연구되고 있다.

본 종설에서는 세계 여러 기관에서 알파입자 표적치료 연구를 위해 개발된 알파입자 영상장치를 살펴본다. 알파입자의 검출은 의료분야뿐만 아니라 입자물리, 천문, 지질학 연구 분야와 원자력시설의 핵물질 탐지와 같은 분야에서도 응

용되고 있으나, 이번 종설에서는 의료분야에 한정하여 개발 동향을 정리하였다. 동위원소의 분포 측정이라는 동일한 목적을 위해 제각기 다른 알파입자 계측 원리를 채택한 알파입자 영상장치를 계측원리에 따라 분류하고, 각각의 고유한 특성과 성능향상을 위한 기법을 알아보았다.

Alpha Particle Imagers

방사성 물질의 농도분포를 영상으로 획득하는 방법인 자기방사법(autoradiography)은 생체내 방사성의약품의 국소적 분포를 측정하는 중요한 도구이다(6). 이는 감광필름에 조직의 박편을 밀착하여 현상하는 고전적인 방법으로부터 다양한 방사선 계측 원리를 이용해 방사선 정보를 전기신호로 변환하고 가공하여 디지털 영상으로 기록하는 장치로 발전하였다.

알파입자의 계측에 사용되는 방사선 계측 원리는 크게 에너지를 가시광선으로 변환하여 광자를 측정하는 섬광체(scintillator) 기반, 에너지에 의해 반도체 소자의 결정구조에서 벗어난 전자를 측정하는 반도체 기반, 알파입자에 의해 이온화 된 기체의 전하를 측정하는 가스 기반의 계측방법으로 나눌 수 있다. 이러한 원리는 방사선 계측을 위해 고전적으로 사용되는 방식이지만, 알파입자 방출 동위원소의 분포를 영상화하기 위해 센서를 세밀하게 나누어 방사선의 위치 정보를 획득할 수 있도록 한 것이 특징이다.

섬광체 기반의 장치는 섬광체에 의해 발생한 가시광선을 측정하는 센서에 따라 장치의 특성과 획득할 수 있는 정보가 크게 달라진다. 이에 광증배관(photomultiplier tube, PMT)나 실리콘 광증배관(silicon photomultiplier, SiPM)과 같이 방사선계측기에 주로 사용되는 센서를 “photo-sensor”로, 전하결합소자(charge-coupled device, CCD)나 상보형 금속 산화 반도체(complementary metal oxide semiconductor, CMOS)와 같이 디지털카메라에 사용되는 센서를 “image sensor”로 지칭하여 광센서의 종류에 따라 섬광체 기반 장치를 추가적으로 분류하였다.

1. Scintillation Material with Photo-sensors

이 분류는 섬광체와 위치민감형 광센서를 결합한 구조로 이루어진 장치이다. 위치민감형 광센서는 하나의 장치 안

에 광자를 전자 신호로 변환하고 증폭하는 단위인 픽셀이 배열된 장치이다. 픽셀의 크기는 일반적으로 수 mm이며, 배열의 크기는 4×4 내지는 16×16 과 같이 수십 - 수백개의 픽셀로 이루어져 있다. 각 픽셀의 신호는 각각의 채널로서 개별적으로 증폭되며, 채널별로 신호의 크기가 측정되거나, 합증폭기를 이용해 행과 열에 따라 누적하여 묶은 신호를 측정하기도 한다. 섬광체에서 발생한 광자가 분산되어 광센서의 여러 픽셀에 신호를 발생시키면 신호의 크기를 통해 반응의 에너지를, 신호의 비율을 통해 방사선이 반응한 위치를 추정한다.

이 분류의 계측기는 방사선의 반응에 의한 신호가 발생하면 이를 트리거로 하여 신호 측정 작업이 동작하여 각 반응에 대한 정보를 개별적으로 측정하고 기록한다. 이때, 다양한 신호처리 기술, 데이터 처리 기술을 활용하여 알파입자가 아닌 베타입자, X선 및 감마선의 반응을 구별한다든가 알파입자의 반응에너지를 통해 핵종을 알아내는 등 반응의 개별적 정보를 활용한 추가적인 분석을 할 수 있다. 또한 후술할 이미지 센서에 비해 센서 노이즈가 적고 영상의 대조도가 우수하다는 장점이 있다. 이러한 형태의 알파입자 영상장치는 일본의 나고야 대학교와 한국원자력의학원에서 연구 개발이 이루어지고 있다.

1.1) Nagoya University, Japan

나고야대학교의 연구는 Yamamoto에 의해 주도되어 2018년 X선 CT를 위해 $Gd_3(GaAl)_5O_{12}:Ce$ (GGAG) 섬광체와 위치민감형 광증배관(position sensitive PMT, PSPMT)을 결합한 구조의 검출기를 개발하고(7, 8), 이를 발전시켜 2021년 알파입자 표적치료 연구를 위한 알파입자 영상장치를 개발하였다(9). 그 후, 2022년에는 두 종류의 섬광체를 겹쳐 알파입자와 X선을 함께 측정하는 영상장치를 개발하였다(10).

2021년 발표된 논문(9)에서는 0.5 mm 두께의 GGAG 섬광체(Hitachi Metal, Japan)와 PSPMT(R8900-100-C12, Hamamatsu Photonics, Japan)를 결합하여 알파입자 영상장치를 구성하였다. ^{241}Am 선원과 ^{222}Rn 의 딸핵종을 이용해 개발한 알파입자 영상장치의 성능을 평가하였고 ^{211}At -phenylalanine을 주입한 쥐의 장기에 대해 개발한 장치를 시연한 결과를 발표하였다. 이 알파입자 영상장치는 20 mm \times 20 mm의 영역을 측정할 수 있으며, 에너지 분해능은

5.5 MeV알파입자에 대해 11.5%, 위치분해능은 0.8 mm로 평가되었다.

알파입자 영상 획득 시 X선, 감마선, 베타입자는 노이즈로 작용하여 영상의 품질을 저하하는 요인으로 작용한다. 이 연구에서는 알파입자와 다른 방사선이 GGAG 섬광체와 반응하였을 때 발생하는 신호의 파형이 다르다는 점을 이용하여 알파입자의 반응과 다른 방사선의 반응을 구별하여 노이즈를 제거함으로써 영상의 품질을 향상시켰다(8).

일반적으로 생체시료의 알파입자 방출 동위원소 분포를 측정할 때에는 투과력이 약한 알파입자의 측정을 위해 대상물 수십 μm 두께의 박편으로 만들어 건조하는 등의 전처리가 필요한데 이 연구에서는 장기를 절단한 단면을 별도의 처리 없이 알파입자 영상장치에 직접 배치하여 측정할 수 있도록 하여 박편 제작에 필요한 번거로운 과정을 단순화하였다. 알파입자를 측정하는 섬광검출기의 반대편에는 광학 카메라를 설치하여 알파입자 영상장치로 측정된 방사능 분포를 육안으로 보이는 장치의 형태와 대응시켜 장치 내 방사능분포를 알아보기 쉽도록 하였다.

한편, 이 연구에서 6×6 로 픽셀이 배열된 PSPMT의 신호는 합증폭기를 이용해 행과 열 각각의 + 및 - 방향으로 누적되어 4 채널 신호로 측정된다. 그리고 이 4채널 신호의 무게중심을 방사선이 반응한 위치로 판단하는 Anger logic(11)을 적용하여 알파입자가 섬광체에서 반응한 위치를 추정한다. 이러한 방식은 위치추정에 사용되는 계산이 간단하여 고전적으로 사용된 방법이지만 반응위치 추정 결과가 선형적이지 않고, 측정영역의 가장자리에서 반응위치 추정이 왜곡되는 특징을 가진다. 이는 장치 내 방사성동위원소 분포 정보의 열화 요인으로 작용한다.

2022년에 발표된 논문에서는 ^{211}At 에서 방출되는 알파입자와 X선을 함께 측정하는 알파입자 영상장치를 개발하였다. 다른 종류의 섬광체를 겹쳐 여러 기능을 하나의 장치에서 동작하게 하는 Phoswich 기법을 도입하였다. 표면에는 0.25 mm 두께의 ZnS(Ag) 섬광체를 배치하여 알파입자와 반응하도록 하였고, 내부에는 1 mm의 YAP(Ce) 섬광체를 배치하여 X선을 측정하도록 하였다. 광센서는 이전 개발과 동일한 PSPMT가 사용되었다. ^{211}At 의 분포 측정을 위해서 방출률이 0.25-0.3%로 낮고 에너지가 570-878 keV로 높아 측정이 어려운 감마선 대신 방출률이 13.2-22.2%로 높고 에너지가 76.9-79.3 keV로 낮아 소형 검출기로도 측정이

쉬운 X선을 이용하는 것이 유리함을 언급하며, ^{211}At 의 X선을 이용한 in-vivo 방사능 분포 측정의 가능성을 제시하고 있다. 특히, X선을 이용해 in-vivo로 측정된 방사능 분포와 조직을 박편화하여 측정된 알파입자 영상을 하나의 장치를 이용해 획득할 수 있어 두 정보를 같은 차원에서 비교할 수 있다는 점을 장점으로 내세우고 있다. 장치의 성능평가는 ^{211}At 의 알파입자(5.9 MeV) 및 X선(76.9-79.3 keV)과 유사한 에너지의 알파입자(5.4 MeV)와 감마선(60 keV)을 방출하는 ^{241}Am 을 이용해 수행하였다. 알파입자에 대한 에너지 분해능은 5.4 MeV에 대해 60%로 평가되었고, YAP(Ce)로 측정된 60 keV 감마선에 대한 에너지 분해능은 25%로 평가되었다. 위치분해능은 알파입자에 대해 0.6 mm 이내, 감마선에 대해 1.2 mm 이내로 평가되었다. 알파입자와 X선을 측정하는 섬광체의 종류에 따른 신호 파형의 차이를 이용해 이전 연구와 같이 알파입자와 X선의 반응을 구별하여 알파입자 영상의 품질을 향상시켰다. 최종적으로 ^{211}At -trastuzumab을 주입한 쥐의 신장을 10 μm 두께로 잘라 건조한 시료의 알파입자 영상을 획득하여 개발한 장치를 시연하였다.

1.2) Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Korea

한국원자력의학원에서는 $\text{Gd}_3\text{Al}_{5-x}\text{Ga}_x\text{O}_{12}:\text{Ce}$ (GAGG) 섬광체와 SiPM(S13361, Hamamatsu, Japan)을 이용한 알파입자 영상화 검출기를 구성하였다. SiPM은 반도체 기반의 광센서로 배열된 픽셀의 신호를 처리하는 방식은 PSPMT와 유사하지만 GAGG가 방출하는 파장의 가시광선을 측정하기에 PSPMT보다 적합하다. 또한, 센서의 부피가 작고 픽셀이 더 조밀하게 배열되어 위치분해능 향상을 기대할 수 있으며 여러 개의 SiPM을 빈틈없이 이어붙일 수 있어 필요에 따라 대형화하기 유리하다. 이 장치에서는 두께 0.05 mm의 GAGG 섬광체를 이용하여 알파입자 이외에 베타입자, 감마선은 쉽게 투과하도록 하여 노이즈로 작용하는 반응을 최소화하였다. SiPM의 신호 처리는 위와 유사하게 8×8 픽셀의 신호를 합증폭기를 통해 4채널의 신호로 변환하여 이를 측정한다. 이때, 신호의 무게중심을 바탕으로 반응위치를 추정하여 왜곡이 발생하는 Anger logic이 아닌 최대우도 추정방법(maximum likelihood estimation)을 사용하여 반응위치를 추정하였다(12, 13). 이 방법은 방사선의 반응위치

에 따른 검출기의 신호 발생 특성을 사전에 수집하여 참조표(look-up Table)를 만들고, 추후 측정된 신호를 참조표와 비교하여 신호 특성이 가장 근접한 위치를 찾는 방식이다. 사전에 참조표를 제작하는 과정이 필요하지만 Anger logic에서 발생하는 왜곡이 없다는 장점이 있다. 이 시스템은 25 mm \times 25 mm를 측정할 수 있으며 ^{241}Am 을 이용한 성능평가에서 에너지 분해능은 5.4 MeV에 대해 ~8%, 위치분해능은 ~0.4 mm로 평가되었다.

한국원자력의학원에서는 개발한 장치의 우수한 에너지 분해능을 활용하여 알파입자 영상에서 알파입자의 에너지로 핵종을 구별하는 기술을 개발하였다(14). Dual-isotope imaging로 명명한 이 기술은 알파입자 영상장치로 측정된 에너지 스펙트럼을 영상 상의 구역별로 분석하여 해당 구역에 ^{225}Ac 과 그 딸핵종(^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{209}Tl , ^{213}Po , ^{209}Pb)의 비율을 도출한다. 알파입자 영상을 획득할 때, 시료에서 방출된 알파입자는 두께를 가진 시료 자체를 통과하여 측정되어 에너지를 불균일하게 잃어 에너지 스펙트럼 상에서 피크를 명확하게 구분하기 어렵다. 이에 피크를 직접 다루는 고전적인 방법 대신, 알파입자의 에너지 스펙트럼이 두개의 기저함수가 일정 비율로 결합된 것이라고 가정하고 디콘볼루션을 통해 각 기저함수의 가중치를 계산한다. 디콘볼루션에 사용되는 기저함수는 ^{225}Ac 과 그 딸핵종이 연속평형을 이루고 있는 경우의 스펙트럼과 ^{213}Bi 와 그 딸핵종인 ^{213}Po 가 연속평형을 이루고 있는 경우의 스펙트럼이다. 이들은 각각 방사성의약품과 결합을 유지하고 있는 ^{225}Ac 과 방사성의약품과 분리되어 별도의 거동을 하는 ^{213}Bi 를 나타낸다. 이와 같은 분석은 약품에서 유리되어 비표적 장기에 부작용을 유발하는 알파입자 방출 동위원소의 분포를 알아볼 수 있는 기법이다. 한국원자력의학원에서는 GATE (15)를 이용해 알파입자 영상장치로 ^{225}Ac 을 주입한 쥐의 장기를 측정하는 전산모사를 수행하여 Dual-isotope imaging의 원리를 검증하였으며(Figure 1), 현재는 이 기술의 실험적 검증을 위한 연구가 진행되고 있다.

동일한 검출기를 사용하면서도 영상재구성 방법의 개선을 통해 영상해상도를 높이는 방법도 고안되었다(16). 알파입자 영상장치로 측정된 알파입자의 반응위치를 바탕으로, 알파입자가 방출된 위치분포를 재구성할 때, 검출기에 작은 움직임은 동반해 반복 측정된 데이터를 바탕으로 반응위치를 서브샘플링하고 통계적 반복계산을 통한 영상재

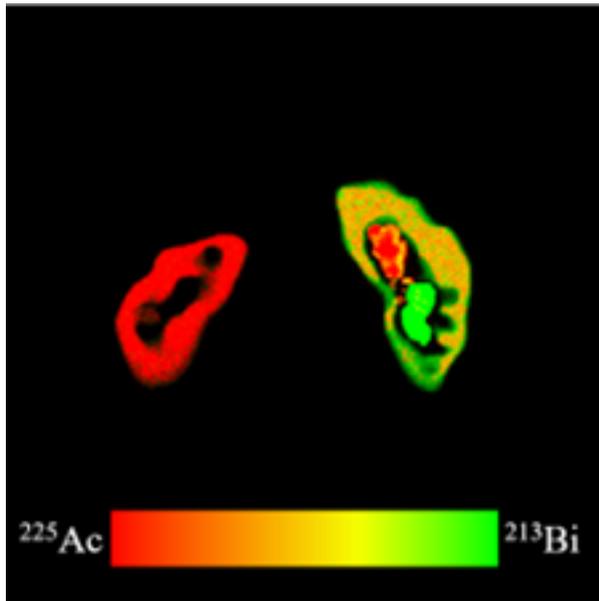


Figure 1. Fusion image of ^{225}Ac (red) and ^{213}Bi (green) in mouse kidney-mimicking phantom. Each pixel of the images is represented as the weights of the basis function (14). Copyright 2024. Applied Radiation and Isotopes.

구성 방법인 최대우도 기댓값 최대화(maximum-likelihood expectation maximization, MLEM) 알고리즘(17)을 적용하여 알파입자 분포 영상을 재구성하였다. 몬테카를로 전산 모사와 실험을 통해 영상해상도를 기존보다 12% 향상할 수 있음을 확인하였다.

2. Scintillation Material with Imaging Sensors

고도로 픽셀화된 이미지 센서를 사용한 방사선 계측기는 동물용SPECT와 같이 세밀한 영상화가 필요한 전임상 연구를 위해 개발되기 시작하였다. 섬광체에서 발생한 광자가 수 mm 규모의 픽셀에 분산되어 측정되는 PSPMT, SiPM 기반 장치와는 달리 μm 규모의 픽셀 수백만개로 이루어진 CCD, CMOS를 사용하여 고 해상도 영상을 획득할 수 있다. 이러한 방식은 렌즈, 거울 등 광학장치를 이용해 시야각, 초점거리, 배율을 조정하여 목적에 맞는 형태로 변경하기 용이하다. 반면 PSPMT나 SiPM에 비해 노이즈에 취약하여 냉각이 필요하거나 별도로 측정된 백그라운드 정보를 이용해 영상을 보정해야 하는 등의 단점이 있다. 알파입자의 반응에 의해 섬광체에서 발생하는 광자의 수가 X선이나

베타입자의 반응에 비해 월등히 많음에도 불구하고 알파입자의 단일반응을 이미지 센서로 측정하기에는 광량이 부족하다. 또한 과거의 이미지 센서는 수백만개의 픽셀에서 발생하는 신호를 처리하는 것에도 시간이 소요되어 영상을 촬영하는 시간 간격에도 한계가 있었다. 따라서 알파입자의 반응을 개별적으로 고려하기 어려워 이미지 센서를 사용해 반응정보를 장시간 누적하는 방식으로 위치분포에 대한 정보만을 획득하는 방식으로 사용되었다. 한편, 최근 급격한 반도체 기술의 발전으로 이미지 센서와 이미지 처리 프로세서의 성능이 향상되어 이를 활용한 알파입자 영상장치의 성능도 향상되었다.

알파입자의 반응을 개별적으로 고려하기 위해 광자나 전자적 신호를 증폭하는 별도의 장치를 채택하는 경우도 있다. 예를 들어, 섬광체에서 발생한 광자를 증폭하는 이미지 증폭관(image intensifier tube)을 사용하거나 CCD에서 발생한 전기신호를 추가로 증폭하여 측정하는 electron multiplying CCD (EMCCD)를 사용함으로써 사소한 이미지 센서의 한계를 크게 극복하고 다양한 시도를 할 수 있다.

이미지 센서를 사용한 고해상도 방사선 영상장치는 초기에 X선, 감마선을 대상으로 연구되었다. 이러한 구조의 계측기가 알파입자 측정에 사용되는 것 원자력 산업, 방사성 폐기물 분야에 적용하기 위해 연구되기도 하였다. 알파입자 표적치료를 목적으로 연구된 것은 Tom Back 등에 의한 α -Camera(18)로 시작되었고, Miller 등이 개발한 ionizing-radiation quantum imaging Detector (iQID)가 대표적이다 (19,20).

2.1) α -Camera, University of Gothenburg, Sweden

ZnS(Ag) 섬광체와 광학 렌즈(60-mm f/2.8 Micro-Nikkor, Nikon Corp.), 고감도 CCD 카메라(SXV-H9, Starlight Xpress Ltd.)로 구성된 장치이다(18). 카메라에 사용된 CCD 센서(ICX285AL; Sony Corp.)는 $6.45\ \mu\text{m} \times 6.45\ \mu\text{m}$ 크기의 픽셀이 $1,392 \times 1,040$ 로 배열되어 있다. 카메라의 센서에서 발생하는 노이즈를 저감하기 위해 장치의 온도를 주변보다 30°C 낮게 설정할 수 있는 냉각장치를 탑재하였다.

이 장치를 이용한 시료의 알파입자 영상 촬영 시, 알파입자방출 동위원소가 주입된 생체 조직 시료는 박편으로 만들어 섬광체 위에 배치되며, CCD 카메라는 시료와 같은 쪽에 배치된다. 섬광체에서 발생한 광자가 조직 박편을 투과

하여 CCD 카메라로 측정되는 구조이다. 이러한 구조로 인해 조직의 종류나 두께에 따라 투과율이 달라지는데, 이러한 현상이 최종 영상의 방사능 농도에 영향을 주는 정도는 약 10%로 나타났다. 개발된 장치의 성능을 ^{211}At 을 주입한 쥐의 조직을 이용해 평가한 결과, 알파입자의 에너지를 고려할 수 없었으며, 위치분해능은 $35\ \mu\text{m}$ 로 평가되었다.

이 연구에서는 ^{211}At 및 ^{211}At 을 표지한 방사성 의약품을 쥐에 주입하여 각 장기, 종양조직, 전신의 방사능 분포를 주입 약물과 시간에 따라 다양하게 측정하여 개발한 장치를 시험하였다. 이를 통해 시간에 따른 방사성 의약품의 거동이나 조직내 분포를 확인하고 방사능을 정량화할 수 있음을 확인하였고, 의약품 종류에 따른 신장 피질의 흡수선량의 차이, 항체가 종양에 침투되는 과정 등 다양한 분석을 가능하게 하였다.

2.2) Ionizing-radiation Quantum Imaging Detector(iQID), USA

Miller 등에 의해 개발된 iQID의 구성은 섬광체와 광학 장치, 이미지 센서로 이루어져 기존의 장치와 유사하지만 CMOS 카메라 기술의 발전과 이미지 처리 프로세서의 연산능력 향상을 활용해 알파, 베타, 열중성자, 감마선을 측정할 수 있도록 개발한 장치이다. 이 장치는 특정한 구성으로 한정되지 않고 측정하고자 하는 방사선의 종류나 요구되는 측정면적에 따라 섬광체의 종류를 변경하거나 광섬유 테이퍼(fiber-optic taper) 등을 광학 장치를 결합해 구조를 변경하여 활용한다. 이 장치는 야간투시경과 같이 적은 양의 가시광선을 증폭하기 위해 사용되는 이미지 증폭관을 방사선 영상장치에 도입하여 기존 이미지 센서 기반의 영상장치가 갖는 한계를 극복하였다. 섬광체에서 발생한 가시광선을 렌즈와 이미지 센서로 처리하기 전에 증폭함으로써 이미지 센서의 노이즈를 무시할 수 있고 EMCCD와 같이 감도가 높고 노이즈가 적은 센서 외에도 이미지 센서를 자유롭게 선택할 수 있다. 또한, 영상을 더 짧은 시간 간격으로 촬영할 수 있게 되는데, 한 장의 영상 내 기록된 방사선의 반응이 서로 중첩되지 않는 수준으로 빠르게 촬영하면 추후 영상처리를 통해 알파입자의 반응을 개별적으로 분석할 수 있다.

알파입자 표적치료 연구를 위해 개발된 iQID는 $25\ \mu\text{m}$ 두께의 ZnS(Ag) 섬광체와 지름 4 cm의 이미지 증배관(ProxiVision, MCPROXIFIER™), CMOS 이미지 센

서(Point Grey Research Grasshopper® 3 with a CMOSIS CMV4000 CMOS sensor, $5.5\ \mu\text{m}/\text{pixel}$, 2048×2048 pixels)와 광학 렌즈(CF12.5HA-1, Fujinon, F1.4, 12.5-mm focal length)로 구성되었다. 이때 이미지 증배관을 영상면적이 11.5 cm인 이미지 증배관으로 변경하고 광섬유 테이퍼를 결합하여 넓은 측정 면적을 통해 여러 개의 시료를 동시에 측정할 수 있다. 카메라를 통해 측정할 수 있는 속도는 최대 해상도에서 초당 90 프레임이다.

카메라를 통해 측정된 영상은 프레임별로 NVIDIA 그래픽카드의 CUDA를 이용해 처리된다. 한 영상 프레임 안에서 알파입자 반응에 의해 기록된 영상을 클러스터로 구분하고 각 클러스터에 대해 무게중심, 시간, 동반된 픽셀 정보를 연산하여 list-mode로 기록하여 추후 필요에 따라 추가적인 가공을 할 수 있는 형태로 저장한다.

다른 연구기관에서 알파입자의 에너지를 측정하기 위해 알파입자가 완전히 정지하는 두께의 섬광체를 사용하는 것과 달리, iQID에서는 알파입자의 비정 ($5.5\ \text{MeV}$ 알파입자에 대해 $\sim 67\ \mu\text{m}$)에 비해 얇은 $25\ \mu\text{m}$ 의 섬광체를 사용하였다. 이는 알파입자의 에너지 정보보다 알파입자가 발생한 위치를 정확하게 측정하는데 집중하기 위한 설계인데, 추후 알파입자의 에너지 정보를 활용하기 위한 설계 최적화 연구를 계획하고 있다.

iQID는 α -Camera와는 반대로 ZnS(Ag) 섬광체 위에 생체 시료 박편을 배치하고 섬광체 쪽에 카메라를 배치하여 섬광체에서 발생한 광자가 섬광체를 투과하여 카메라로 측정되는 구조를 가진다. 이때, 섬광체인 ZnS(Ag)는 백색의 불투명한 소재로, 가시광선이 투과하기 어려워 에너지 측정에 불리한 조건으로 작용한다. 위치분해능은 장치의 구성에 따라 달라질 수 있으며 시야각을 $28.85\ \text{mm} \times 28.85\ \text{mm}$ 로 설정한 조건에서 $45.5\ \mu\text{m}$ 로 평가되었다.

쥐와 개를 대상으로 한 동물 실험에서 iQID를 이용해 동물에 주입한 ^{211}At 표지 약물의 분포를 측정하고, 방사능의 분포를 정량화 하는 연구(20)와 이와 연계하여 iQID를 사용해 알파입자에 대한 미세 선량계산을 수행한 연구가 진행된 바 있다(3).

3. Semiconductor based Systems

픽셀화 된 반도체 소자에 알파입자가 직접 입사하도록

하여 에너지에 의해 반도체 소자 내 결정구조를 벗어난 전자-정공쌍을 신호로 측정하는 방식이다. 하전입자의 측정이 필요한 입자물리 분야를 위해 개발된 검출기가 보급되어 다양한 분야에 응용되고 있으며 그 대표적인 장치로 CERN에서 개발한 Timepix가 있다(21). 이는 $55 \mu\text{m} \times 55 \mu\text{m}$ 크기의 픽셀이 256×256 으로 배열되어 $14 \text{mm} \times 14 \text{mm}$ 의 검출면적을 기본단위로 하며 소자를 이어붙여 검출면적을 확장할 수 있다. 반도체 소자의 재질로는 Si, GaAS, CdZnTe를 선택할 수 있다. 우수한 성능과 완성된 시스템의 보급으로 방사선의 측정이 필요한 다양한 분야에서 연구에 활용되었으나 알파입자표적치료 연구에 활용된 사례는 제한적이다.

Al Darwish 등에 의해 이루어진 연구(22)에서는 Timepix 1개를 이용한 알파입자표적치료용 ^{227}Th 의 분포측정에 대해 타당성조사 연구를 발표하였다. 이 연구에서는 LL2 (Lewis lung carcinoma)종양을 동종 이식한 마우스 모델에 ^{227}Th -DAB4 (lupus-associated-specific murine monoclonal antibody)를 투여하고 종양부위의 박편을 제작하여 Timepix를 이용해 알파입자 방출 동위원소의 분포를 측정하였다. 구획화 모델을 이용해 조직의 부위별 방사능을 계산하고 Timepix를 이용해 측정된 결과와 비교하였다. 이 연구는 Timepix를 알파입자 영상 측정을 위해 사용하고자 하였으나, 측정 장치의 구조를 영상을 획득하기에 불리한 조건으로 설정하여 분포를 영상으로 확인하기 보다는 영역별 계수율을 확인하는 수준에 그쳤다.

검출기 상의 알파입자의 반응위치를 시료 내 알파입자의 발생위치로 대응시키는 경우, 시료와 검출기의 거리가 멀어지면 위치분해능이 급격히 저하된다. 따라서 일반적인 경우 검출기와 시료를 최대한 밀착시키는 형태를 가지는데, 이 연구에서는 검출기에서 2 cm 거리에 시료를 배치하여 측정하여 시료 내 분포를 측정할 수 없었다는 한계가 있다.

알파입자 표적치료 연구 외에서 Timepix는 알파입자에 대한 에너지 분해능이 5.5 MeV에서 2.3%, 추가적인 보정 알고리즘을 통해 0.7%까지 향상될 수 있으며, 위치분해능이 $18 \mu\text{m}$ 에 도달할 수 있다는 결과가 보고된 바 있으나(23), 이를 알파입자표적치료의 연구용 영상장치로 활용하는 데에는 몇 가지 기술적인 제한이 있다. 반도체 검출기의 특성상 센서 자체에 전압이 걸려있어 이물질이나 접촉으로

인한 충격으로 인해 센서가 오작동하거나 손상되기 쉬우며, 센서 주변의 미세배선 등의 구조물 또한 손상되기 쉬워 시료를 밀착해 접촉하기 어렵다. 반도체 검출기를 알파입자 표적치료를 위한 알파입자 영상장치로 활용하기 위해서는 추가적인 연구가 필요한 것으로 보인다.

4. Gas Detectors based Systems

방사선에 의한 기체분자의 이온화에서 발생하는 전하를 전기장을 이용해 증폭하여 측정하는 방식으로, 투과력이 약한 알파입자를 측정하기 위해 시료가 장치 내부에 삽입되어 측정용 가스에 직접 접하도록 한다. 전기장을 평행한 형태로 형성하고 신호를 측정하는 전극을 미세한 패턴 형태로 만들어 신호를 측정한다. 측정된 신호로부터 이온화가 일어난 궤적 정보를 유추하고 궤적으로부터 알파입자가 발생한 근원을 찾아 알파입자 방출 동위원소의 분포를 재구성한다. 이러한 방식은 time projection chamber (24), micro-pattern gas detector (25) 와 같은 계측기에 활용되어 다양한 물리학 분야에 사용되고 있다.

알파입자 표적치료의 연구에 이러한 방식의 가스 검출기가 사용된 것은 Arthur Bongrand 등에 의해 최근 연구되기 시작하여 그 초기 결과가 학회에서 발표된 바 있다(26). 사용된 장치는 Micromegas (Micro-MESH Gaseous Structure)를 바탕으로(26, 27)으로 상용화된 BeaQuant (Ai4r, France)이다. 최근의 학회에서 이 장치를 알파입자 표적치료 연구에 활용하는 시도의 결과가 공개되었다. ^{225}Ac -PSMA 약품 합성시 QC를 위해 수행하는 TLC를 이용해 알파입자 방출 동위원소 분포를 영상화하여 약품에 표지되지 않은 ^{225}Ac 와 ^{213}Bi 의 분포를 분석한 예비결과와 ^{225}Ac -PSMA주입한 쥐의 신장을 촬영한 영상을 공개하였다. 또한, Maryana Handula 등에 의해 [^{225}Ac]Ac-DOTA-JR11의 전임상 평가를 위해 [^{177}Lu]Lu-DOTA-JR11과 비교한 연구(28)에 활용된 바 있다. 이 장치는 Ne 90%와 CO₂ 10%를 혼합한 기체를 사용하며 $20 \text{cm} \times 20 \text{cm}$ 의 면적을 영상화 할 수 있다. 알파입자에 대한 위치분해능은 $20 \mu\text{m}$ 로 발표되었으며, 지질학분야에 활용된 논문에서 평가된 에너지 분해능은 4.6 MeV 알파입자에 대해 17.2% 이다.

Conclusion

본 종설에서는 알파입자 표적치료의 연구를 위해 개발된 알파입자 영상화 장치에 대해 알아보았다. 다양한 접근방식에 따라 장단점이 존재하여 단점을 보완하는 장치와 기술, 장점을 살린 응용기술이 있었다. 알파입자 영상장치는 알파입자의 에너지 측정에 중점을 둔 장치와 고해상도 영상획득에 중점을 둔 장치가 있었고, 전자는 영상 해상도를 향상을 위해, 후자는 알파입자의 에너지 정보를 활용할 수 있도록 하는 연구가 진행되고 있다. 알파붕괴 시 되튐 에너지로 인해 의약품과 분리된 딸핵종의 부작용을 최소화하는 것이 현재의 알파입자 표적치료 방사성 의약품의 개발의 화두이다. 현재는 말기암환자를 대상으로 제한적으로 시행되고있는 알파입자 표적치료를 안전하고 효과적으로, 더 다양한 질환에 적용하기 위해서는 방사성의약품 개발의 발전이 필요하고, 알파입자 영상기술은 알파입자 방출 동위원소의 거동을 들여다볼 수 있는 도구로서 방사성의약품 개발에 필수적인 도구이다. 한편, 알파입자 영상장치의 기술적인 개발 수준은 상당히 높다고 평가되나, 이들이 전임상연구에 활용된 사례는 아직 제한적이다. 이 장치들이 연구 단계의 시제품이 아닌 상용화되어 완제품으로서 보급되고, 이를 활용하는 표준화된 실험 및 분석 방법이 구축되어야 전임상연구자들이 알파입자 영상장치를 연구의 도구로서 고려할 수 있을 것이다. 기존의 고전적인 연구방법이 굳게 자리잡고 있는 학계에서 새로운 분석 도구로서 자리잡기 위해서는 높은 사용자 친화성으로 접근성을 높이면서도 새 기술의 차별화된 우수성이 나타나는 연구사례를 누적하여 연구자들의 새 기술에 대한 인식을 높여야 할 것이다. 알파입자 영상기술은 의약품의 개발뿐만 아니라, 나아가 생체내 방사성 동위원소의 거동특성을 파악하고 이를 반영한 선량평가를 통해 알파입자 표적치료의 정도관리와 같은 기술로 발전하기 위한 초석이 될 것이다.

Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), funded by MSIT, Republic of Korea (No. 50461-2024).

References

1. Allen BJ. Targeted alpha therapy: evidence for potential efficacy of alpha-immunoconjugates in the management of micrometastatic cancer. *Australas Radiol* 1999;43(4):480-6.
2. Song H, Hobbs RF, Vajravelu R, Huso DL, Esaias C, Apostolidis C, Morgenstern A, Sgouros G. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter ^{225}Ac : comparing efficacy with ^{213}Bi and ^{90}Y . *Cancer Res* 2009; 69(23):8941-8.
3. Peter R, Sandmaier BM, Dion MP, Frost SHL, Santos EB, Kenoyer A, Hamlin DK, Wilbur D S, Stewart RD, Fisher DR, Vetter K, Seo Y, Miller BW. Small-scale (sub-organ and cellular level) alpha-particle dosimetry methods using an iQID digital autoradiography imaging system. *Scientific Reports* 2022;12(1):17934.
4. Benabdallah N, Scheve W, Dunn N, Silvestros D, Schelker P, Abou D, Jammalamadaka U, Laforest R, Li Z, Liu J, Ballard DH, Maughan NM, Gay H, Baumann BC, Hobbs RF, Rogers B, Iravani A, Jha AK, Dehdashti F, Thorek DLJ. Practical considerations for quantitative clinical SPECT/CT imaging of alpha particle emitting radioisotopes. *Theranostics* 2021;11(20):9721-37.
5. Neti PV, Howell RW. Biological response to nonuniform distributions of $(210)\text{Po}$ in multicellular clusters. *Radiat Res* 2007;168(3):332-40.
6. Bäck T, Jacobsson L. The alpha-camera: a quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for ex vivo high-resolution bioimaging of alpha-particles. *J Nucl Med* 2010;51(10):1616-23.
7. Yamamoto S, Nitta H. Development of an event-by-event based radiation imaging detector using GGAG: A ceramic scintillator for X-ray CT. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2018;900:25-31.
8. Yamamoto S, Nitta H. Pulse shape discriminations of different types of radiation on GGAG imaging detector. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2018;910:174-83.
9. Yamamoto S, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, Teramoto T, Shinohara A, Hatazawa J. Development of GGAG alpha camera system for targeted alpha radionuclide therapy research. *J Instrum* 2021;16(6):P06009
10. Yamamoto S, Ukon N, Washiyama K, Hasegawa K, Kamada K, Yoshino M, Yoshikawa A. Development of a phoswich detector composed of ZnS(Ag) and YAP(Ce) for astatine-211 imaging. *Radiat Meas* 2022;153:106734
11. Anger HO. Use of a gamma-ray pinhole camera for in vivo studies. *Nature* 1952;170.4318:200-1.

12. Maas M, Laan DJ, Schaart D, Huizenga J, Brouwer JC, Bruyndonckx P, Leonard S, Lemaitre C, Eijk CWE. Experimental characterization of monolithic-crystal small animal PET detectors read out by APD arrays. *IEEE Trans Nucl Sci* 2006;53:1071-7.
13. Moore SK, Hunter WC, Furenlid LR, Barrett HH. Maximum-likelihood estimation of 3D event position in monolithic scintillation crystals: experimental results. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec* 1997;5:3691-4.
14. Kim JG, Kim G, Lee HS, Kim B, Lim IH, Kim K, Lee K. Dual-isotope imaging method for Actinium-225 and Bismuth-213 using alpha imaging detector. *Appl Radiat Isot* 2024;206:111236.
15. Strulab D, Santin G, Lazaro D, Breton V, Morel C. GATE (Geant4 application for tomographic emission): a PET/SPECT general-purpose simulation platform. *Nucl Phys B Proc Suppl* 2003;125:75-9.
16. Kim G, Lim I, Song K, Kim JG. Super-spatial resolution method combined with the maximum-likelihood expectation maximization (MLEM) algorithm for alpha imaging detector. *Nucl Eng Technol* 2022;54(6):2204-12.
17. Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, Van Laere K, Lemahieu I, Dierckx RA. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. *Comput Med Imaging Graph* 2001;25(2):105-11.
18. Bäck T, Jacobsson L. The alpha-camera: a quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for ex vivo high-resolution bioimaging of alpha-particles. *J Nucl Med* 2010;51(10):1616-23.
19. Miller BW, Gregory SJ, Fuller ES, Barrett HH, Barber HB, Furenlid LR. The iQID camera: An ionizing-radiation quantum imaging detector. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2014;767:146-52.
20. Miller BW, Frost SH, Frayo SL, Kenoyer AL, Santos E, Jones JC, Green DJ, Hamlin DK, Wilbur DS, Fisher DR, Orozco JJ, Press OW, Pagel JM, Sandmaier BM. Quantitative single-particle digital autoradiography with α -particle emitters for targeted radionuclide therapy using the iQID camera. *Med Phys* 2015;42(7):4094-105.
21. Iopart X, Ballabriga R, Campbell M, Tlustos L, Wong W. Timepix, a 65k programmable pixel readout chip for arrival time, energy and/or photon counting measurements. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2007;581(1-2):485-94.
22. A L Darwish R, Staudacher AH, Bezak E, Brown MP. Autoradiography imaging in targeted alpha therapy with Timepix detector. *Comput Math Methods Med* 2015; 2015:612580.
23. Lefevre H, Donnard J, Descostes M, Billon S, Duval S, Oger T, Toubon H, Sardini P. Spectroscopic autoradiography of alpha particles using a parallel ionization multiplier gaseous detector. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2022;1035:166807.
24. Hilke HJ. Time projection chambers. *Rep Prog Phys* 2010;73(11):116201.
25. Sauli F, Sharma A. Micropattern gaseous detectors. *Annu Rev Nucl Part Sci* 1999;49(1):341-88.
26. Bongrand A, Duval S, Donnard J, Champion J. Latest development of α emitter imaging and quantification on a large Field Of View for Targeted Alpha Therapy applications. In: *Proceedings of the 11th International Conference on Isotopes (IICI)*; 2023 July.
27. Giomataris Y, Rebourgeard P, Robert JP, Charpak G. MICROMEGAS: a high-granularity position-sensitive gaseous detector for high particle-flux environments. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 1996;376(1):29-35.
28. Handula M, Beekman S, Konijnenberg M, Stuurman D, de Ridder C, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Denkova A, de Blois E, Seimbille Y. First preclinical evaluation of [²²⁵Ac] Ac-DOTA-JR11 and comparison with [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-JR11, alpha versus beta radionuclide therapy of NETs. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2023;8(1):13.