

Rhenium-188 생산

원자력병원 싸이클로트론 응용연구실
양승대 · 서용섭 · 김상욱 · 임상무

Production of Re-188

Seung Dae Yang, Yong-Sup Suh, Sang-Uk Kim and Sang Moo Lim, M.D.
Laboratory of Cyclotron Application, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Abstract

¹⁸⁸Re (β^- =2.2 MeV; γ^- =155 keV; $T_{1/2}$ =16.9 hours) is an attractive therapeutic radioisotope which is produced from decay of reactor-produced tungsten-188 parent ($T_{1/2}$ =69 days). ¹⁸⁸W has been produced from the double neutron capture reaction of ¹⁸⁶W. ¹⁸⁸Re can be easily obtained by elution of saline on alumina based ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re generator, which is commercially available. Complexes labelled with ¹⁸⁸Re have been developed for the radiotherapy treatment of diseases because of the desirable nuclear properties of the radioisotope and it's chemical properties similar to those of technetium, a well established diagnostic agent. (Korean J Nucl Med 1999;33:189-92)

Key Words: Re-188, W-188/Re-188 generator, Therapeutic radioisotope, Double neutron capture reaction

서 론

핵의학에서 방사성동위원소는 다양하게 활용되어 오고 있었으며 특히 진단분야에서 큰 성과를 거두어 왔다. 그러나 최근에는 치료용 방사성 의약품에 관심의 초점이 모아지고 있다.

치료 효과의 극대화를 위하여 방사성 동위원소의 선택이 중요한 요인이다.^{1,2)} 물리적 특성은 선택에 있어서 고려되어야 할 사항이다. 반감기가 너무 짧

으면 목적으로 하는 장기에 도달하기 전에 붕괴되어 치료효과가 떨어지게 되고, 너무 길면 원하지 않는 다른 세포에 방사능 피폭을 야기할 수 있다.

세포에서의 비정규 선형 에너지 전달(LET)은 방출되는 방사선의 종류와 에너지에 의해 결정된다. Auger와 저 에너지 conversion 전자는 비정규가 짧은 편재한 세포에 치명적인 영향을 준다. α 입자는 비정규가 40-90 μ m의 범위를 가졌고, 높은 LET로 인해 세포를 죽이는 데 효과적이다. 그러나 이와 같이 비정규가 짧은 방사성동위원소는 체내 분포가 균일하여야 충분히 치료 효과를 얻을 수 있으므로 치료용핵종으로 사용하는 데 제한이 되고 있다.

β 입자는 비정규가 비교적 길기 때문에 암세포 내에 불균일하게 분포하더라도 방사능 피폭량은 균일하게 분포한다. β 입자는 세포 내 투과 영역이 수 밀리미터부터 수 센티미터까지이고 작거나 중간 크기의 암세포 치료에 적합하다. 순수 γ 선을 발산하는

Received Apr. 20, 1999; revision accepted Apr. 21, 1999
Corresponding Author: Seung Dae Yang, Laboratory of Cyclotron Application, Korea Cancer Center Hospital 215-4, Gongneungdong, Nowongu, Seoul 139-240, Korea
Tel: 82-2-970-1339, Fax: 82-2-970-1341
E-mail: sdyang@kcchsun.kcch.re.kr
* 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학 회 춘계학술대회에서 발표되었음.

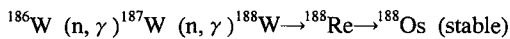
방사성동위원소는 긴 비정과 낮은 LET로 인해 치료 용으로 적당하지 못하나, 100-300 keV 정도의 γ 선은 외부 영상화를 가능하게 한다.

이런 고찰들로부터 β 선 방출핵종이 치료용으로 가장 적당하다. 이들 가운데 rhenium 동위원소는 (^{186}Re , ^{188}Re) 큰 투과 영역과 영상화가 가능한 γ 선을 방출하여 치료용 핵종으로 유용하다.

W-188 생산

^{188}Re 은 radioimmunotherapy, synovectomy와 골동통의 완화 등 여러 가지 치료 목적으로 이용될 수 있어 관심이 급증하고 있는 핵종이다. ^{188}Re 은 반감기가 69일로 긴 모핵종 ^{188}W 의 붕괴로 생성되어 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 발생기로부터 무담체로 쉽게 얻을 수 있어 그 이용이 확대될 전망이 크다. ^{188}Re 은 반감기가 16.9시간이며 β^- 로 붕괴하며 β^- 입자의 평균에너지는 764 keV ($E_{\text{max}}=2.11$ MeV)이고 155 keV γ -선 (15%)을 방출한다. 따라서 표지화합물의 생체분포 영상을 얻을 수 있으며 약역학이나 표적장기에 섭취되는 정도와 방사선량의 평가가 가능하다는 장점이 있다.

모핵종인 ^{188}W 은 ^{186}W 농축표적에 연이은 2번의 중성자 포획으로 생성된다.



위와 같이 ^{188}W 은 double neutron capture 반응으로 생성되며 반감기가 길기 때문에 수율이 낮으며 대량으로 생산하기 위해서는 장기 조사가 필요하다.

^{186}W 과 ^{187}W 의 열중성자 포획 핵반응의 단면적은 각각 37.9 ± 0.6 barn, 64 ± 10 barn이다.³⁾ 그러나 이 핵반응 단면적을 이용하여 계산한 이론적 수율은 실험 결과와 일치하지 않는다.

^{188}W 은 낮은 비방사능 상태로 얻을 수밖에 없어 발생기를 만들 때 작은 column에 충전시킬 수가 없다. 발생기를 만들 때 음이온 교환수지, alumina와 hydrous zirconium oxide 등이 사용되었다.^{4,6)} Alumina를 이용한 발생기는 식염수 용액으로 75-85%의 가장 높은 효율로 ^{188}Re 을 회수할 수 있다.

Knapp 등^{6,7)}은 중성자속이 매우 큰 원자로와 농축 ^{186}W 을 표적으로 이용하여 ^{188}Re 의 대량생산에 관하여 연구하였다. 대량생산을 위하여 중성자속이 매우 커도 장기간의 조사가 필요하였고 이런 장기조사로 인하여 0.1 M NaOH에 녹지않는 black solid가 생성되었으며 이 검은 색의 고체는 전체 방사능의 약 30-50%를 포함하고 있다. 이 고체는 5% NaOCl이나 H_2O_2 를 첨가하여 녹일 수 있었으며 이에 따라 ^{188}W 의 수율과 비방사능을 크게 높일 수 있었다. 약 7g의 alumina column에 $\sim 1\text{Ci}$ 의 ^{188}W 을 흡착시켜 ^{186}W 의 breakthrough 없이 700 mCi의 ^{188}Re 을 얻을 수 있었다. 이 때 용출된 ^{188}Re 은 99% 이상이 perrhenate로 존재한다.

비방사능이 낮은 ^{188}W 을 이용한 발생기

^{188}W 은 ^{186}W 농축표적을 이용한 double neutron capture 핵반응으로 생산되므로 상대적으로 수율이 낮다. 특히 생성수율은 중성자 flux의 제곱에 비례하므로 중성자속이 낮은 원자로의 경우 생산수율이 매우 낮게된다. 한국, 유럽 및 북아메리카에 있는 대부분의 원자로들의 중성자 flux는 약 $2 \sim 5 \times 10^{14}$ n/cm²s이다. 따라서 이런 원자로를 이용하여 ^{188}W 을 생산할 경우 생산수율은 매우 낮아지게 된다. ^{188}W 의 activity가 줄어들수록 tungstic acid가 흡착되는 알루미늄의 양은 증가되고, 따라서 흘러 줄 saline의 양이 늘어나고, 용액의 비 방사능이(mCi/ml) 많이 줄어들게 된다. 비교적 낮은 비방사능에도 불구하고 ^{188}W 을 사용할 수 있는 몇 가지 방법들이 개발되어 왔다. 그러나 방사화학적 표지는 적은 부피에서 이루어지므로 높은 비방사능의 ^{188}Re 을 요구한다.

겔타입 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 발생기와 유사한 텅스텐/지르코늄 겔 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 시스템을 사용함으로써 높지 않은 비방사능을 가진 ^{188}Re 의 사용이 가능하다.⁵⁾ $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 겔 타입의 발생기는 산성조건의 용액에서 zirconyl nitrate와 ^{188}W sodium tungstate를 결합시킨 zirconium oxide겔을 이용한다. pH와 다른 여러 가지의 조건을 조절함으로써 발생기에 사용할 균질한 zirconyl tungstate를 얻을 수 있다. 일반 식염수를 이 발생기에 흘리면 50-70%의 수율로 ^{188}Re 를

얻을 수 있다. 모핵종 ^{188}W 의 breakthrough는 대략 1 ppm정도이며(약 $10^{-4}\%$), alumina의 경우와 유사하다.

^{188}Re 용액을 효과적으로 농축시키는 또 다른 방법은 ^{188}W sodium perrhenate를 양이온이나 음이온 교환수지를 병렬로 사용하는 방법으로 농축된 ^{188}Re perrhenic acid를 얻을 수 있다.⁸⁾ 용출액의 농축을 위해 발생기의 말단부에 이온교환 수지를 사용하는 방법은 큰 부피를 용출하는 발생기에 사용할 수 있다. 예를 들어, 양이온 컬럼을 사용하면 무담체 ^{188}Re perrhenic acid용액을 증발이나 동결 건조법으로 농축시킬 수 있다. 이 방법의 장점은 매우 낮은 비방사능의 ^{188}Re 를 사용할 수 있으며, 비교적 작은 부피를 가진 sodium perrhenate를 사용할 수 있다는 점이다. 음이온 교환수지를 사용하는 경우에는 sodium chloride 대신에 가열에 의해 쉽게 분해되는 ammonium nitrate같은 화학물질을 포함하고 있는 용액으로 발생기를 용리시킨다. 이런 발생기는 수율이 높고 적은 breakthrough를 가진다. 특별한 시설과 좀더 숙련된 기술을 요하는 이런 형태의 발생기의 사용은 중앙 처리된 방사성 의약품을 지역 병원으로 분배하는 역할에 적합할 것으로 기대된다.

Rhenium 화학

Rhenium은 주기율표에서 technetium 그리고 manganese와 같은 VIIB족에 속하는 원소로서 technetium과 비슷한 화학적 성질을 갖는다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 다양한 리간드에 표지시키는 화학적 방법들을 적당히 보완해서 rhenium의 표지에 이용할 수 있다.^{9,10)} 환원 시키기에 좀 더 어려움이 있긴 하나 perrhenate (Re-VII)는 pertechnate와 마찬가지로 리간드로의 결합에 의하여 환원시킬 수 있다. Perrhenate가 pertechnate와 화학적으로 유사하다는 것은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 단백질이나 다른 시약에 표지하듯 ^{188}Re 도 다양한 치료용 시약에 표지할 수 있음을 의미한다. 방사면역치료뿐만 아니라, ^{188}Re 은 관절염의 radiation synovectomy 치료, 암으로 인한 뼈 통증의 일시적 완화 및 골수이식 전 제거 등에 이용될 것으로 기대된다. 진단용으로서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 항체의 직접표지와 다양한 기능

을 가진 킬레이트를 이용한 간접표지 방법은 방사면역치료가 가능할 것으로 기대되는 ^{188}Re 을 항체에 표지하는데 이용할 수 있다. N_2S_2 리간드를¹⁰⁾ 이용하여 ^{186}Re 을 항체에 표지한 간접적인 표지법이 ^{188}Re 의 표지에도 유용하게 사용될 수 있다. 분자 내 S-S 결합의 환원에 의해 노출되는 free sulfhydryl기에 ^{188}Re 을 표지하는 직접 표지법도 가능성 있는 접근 방법의 하나이다.¹¹⁾ 안정화 리간드로부터 유리된 환원 rhenium종은 Re (VII) 로 쉽게 재산화될 수 있고, N_2S_2 킬레이트에 환원표지된 항체로부터 유리된 perrhenate는 방광을 통해 배설된다.¹²⁾

맺 는 말

Rhenium의 방사성의약품 화학은 새로이 발전하고 있는 분야로 현재 핵의학에서 관심이 집중되고 있으며 많은 연구가 수행되고 있다. 이에 따라 치료용 핵종으로서 rhenium의 중요성이 점점 커지고 있는 상황이다. ^{188}Re 의 생산을 위해서는 중성자속이 큰 원자로가 필요하다는 단점이 있으나 Oak Ridge National Laboratory, USA에서 발생기를 개발하여 상업적으로 이용이 가능해지게 되어 이에 대한 연구를 가속화되고 있다. Rhenium은 이미 많은 연구가 이루어진 technetium과 같은 족에 속하여 화학적으로 유사하기는 하나 원소의 특성상 technetium보다 반응성이 떨어지므로 다양한 rhenium complex나 bifunctional ligand를 이용한 항체 표지법 등이 개발되어야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1993;20:66-74.
- 2) Mausner LF, Srivastava SC. Selection of radionuclides for radioimmunotherapy. *Med Phys* 1993; 20:503-9.
- 3) Mughabghab SF. *Neutron Cross Sections*. New York: Academic Press; 1984.
- 4) Hayes RL, Rafter JJ. Rhenium-188 as a possible diagnostic agent. *J Nucl Med* 1966;7:797.
- 5) Ehrhardt G, Ketring AP, Turpin TA, Razabi MS,

- Vanderheyden JL, Fritzberg. An improved tungsten-188 generator for radiotherapeutic applications. *J Nucl Med* 1987;28:656-7.
- 6) Knapp FF Jr., Callahan AP, Beets AL, Mirzadadeh S, Hsieh BT. Processing of Reactor-produced ^{188}W for Fabrication of Clinical Scale Alumina-based $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Generators *Appl Radiat Isot* 1994;45:1123-8.
- 7) Knapp FF, Jr., Beets AL, Mirzadadeh S, Sharkey R, Griffiths G, Juweid M, Goldenberg DM. *Nucl Med Biol* 1994;38:448.
- 8) Knapp FF, Jr. Lisic EC, Mirzadadeh S, Callahan AP. A new tandem generator/ion exchange system providing ^{188}Re /perrhenic acid for antibody labeling. *J Nucl Med* 1991;32:945.
- 9) Vanderheyden JL, Su FM, Venkatesan P, Beaumier P, Bugaj J, Fritzberg AL. The chemistry of Re-186-labelled antibodies and F(ab)₂ fragments for RIT in animals and man. *J Nucl Med* 1990; 31:823.
- 10) Fritzberg AL, Berninger RW, Hadley SW, Wester DW. Approaches to radiolabelling antibodies for diagnosis and therapy of cancer. *Pharm Res* 1988; 5:325-34.
- 11) Mather SJ, Ellsion D. Reduction-mediated $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labelling of monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 1990;31:692-7.
- 12) Su FM, Axworthy D, Galster J, Weiden P, Vanderheyden JL, Fritzberg AL. Characterization of fragments urinary catabolites from Re-186 radio-labeled monoclonal antibodies and fragments. *J Nucl Med* 1990;31:823.
-