

Re-188-DTPA 풍선 주위 선량분포와 의용내부피폭선량

서울대학교 의과대학 핵의학교실,¹ 이화여자대학교 물리학과²

이동수¹ · 이진^{1,2}

Dosimetry and MIRD for Re-188 Liquid Balloons

Dong Soo Lee, M.D.¹ and Jin Lee, M.S.^{1,2}

Departments of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital,¹ Seoul, Korea;

Departments of Physics, Ewha Womans University,² Seoul, Korea

Abstract

Re-188 is suitable for endovascular liquid-balloon brachytherapy for the prevention of restenosis after angioplasty. Re-188 was concentrated to 3700 MBq/ml and labeled with DTPA. According to dosimetric calculation, it took 420 seconds using Re-188 solution with concentration of 3700 MBq/ml to irradiate 17.6 Gy to the target at 1 mm from the balloon surface. Software was made to estimate the irradiation time. MIRD calculation with dynamic bladder model yielded the whole body dose of Re-188-DTPA as 0.005 mGy/MBq in case of balloon rupture and release of the whole amount into the blood. (Korean J Nucl Med 1999;33:222-7)

Key Words: Re-188 DTPA, Dosimetry, MIRD, Restenosis

재협착 방지 방사선 근접조사

풍선성형술 후 재협착을 방지하기 위해서 방사선을 근접조사하는 방법은 Ir-192 카테터를 사용하는 감마선 조사방법과 베타선 방출 동위원소(P-32 또는 Y-90)를 입힌 스텐트를 쓰는 방법, 베타선 방출 동위원소(Y-90/Sr-90)의 연쇄 카테터를 쓰는 방법과 베타선 방출 동위원소 용액(Re-188, Ho-166)을 쓰

는 방법 등 네 가지로 크게 나눌 수 있다. 이 네 가지 방법은 감마선과 베타선, 물리적 선량분포와 선량률에서 크게 다르다. 선량률이 다르다 함은 같은 선량이 한꺼번에 조사되는가 무한대의 시간동안 조사되는가가 다르다는 것이다.

Ir-192 카테터로 30분 가량 조사하는 시스템은 혈관 내표면에 35 Gy (3500 rad)가 조사될 때 혈관 외벽에는 23 Gy 가량 조사된다.¹⁾ 베타선 방출 연쇄 카테터를 쓰는 경우 혈관 내표면에 18 Gy가 조사될 때 1 mm 떨어진 곳에는 5.4 Gy가 조사된다.²⁾ 두 가지 모두 일시 조사 방법이며 스텐트에 입혀 장치하였을 때는 물리적 반감기가 끝나도록 지속적으로 방사선이 조사된다. 이런 경우 물리적 양인 총 조사선량은 같더라도 방사생물학적 효과는 다를 수 있다.

풍선 내에 Re-188을 주입한 경우 1 Ci 짜리 W-188/Re-188 발생기를 이용하여 용출한 Re-188을 최

Received Apr. 17, 1999; revision accepted Apr. 20, 1999
Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yungundong Chongnogu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-760-2501, Fax: 82-2-766-9083

E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

※ 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학 회 춘계학술대회에서 발표되었음.

대로 농축하였을 때 3700 MBq/ml (100 mCi/ml)까지 가능하며³⁾ 이 농도에서 100초간 방사선 조사하였을 때 혈관 표면에는 17.6 Gy가 혈관 내부 0.5 mm 지역에는 9.5 Gy가 가해진다.⁴⁾

Re-188은 베타선($E_{\beta_{max}} = 2.12$ MeV)을 방출하므로 치료용 방사성 핵종으로 적당하다. Re-188은 화학적 성질이 Tc-99m과 비슷하여 DTPA 또는 MAG3로 표지할 수 있다. W-188/Re-188 발생기가 개발되어 임상에 쓰기 쉽게 Re-188을 얻을 수 있으며 이온 컬럼 크로마토그래피 방법으로 간단하게 18.5 GBq/ml 이상 농축할 수 있어 풍선 내의 작은 공간(2 cm³ mm; 0.14 ml)에 넣었을 때 짧은 시간에 높은 양의 에너지를 전달할 수 있다. 관상동맥 성형술용 풍선에 Re-188을 주입하였을 때 주위 혈관에 전달되는 에너지 분포를 몬테카를로 모의실험을 통하여 계산하고 어떤 농도로 얼마 동안 조사하면 얼마만한 선량이 조사되는지 알려 줄 프로그램을 만든 것을 제시하려 하며 Re-188-DTPA가 풍선 밖으로 누출되었을 경우에 주요 장기와 전신에 전달되는 흡수선량을 제시하려 한다.

풍선 주위의 목표 조직과 바람직한 조사선량

조사선량은 20 Gy 이하로 한정하는 것이 바람직하고 30 Gy는 넘지 않아야 하므로 10 Gy 가량 여유폭(safety margin)이 있다. 풍선으로 신전 치료 후에도 플라크가 남아 두꺼운 경우 두꺼운 쪽에는 방사선이 감쇠되어 12 Gy 만큼 조사되지 못할 가능성이 크다. 대동맥에 방사선 조사 경험에 따르면 30 Gy 이상인 경우 합병증이 생긴다.⁵⁾ 12 Gy보다 적은 양의 방사선을 조사하였을 때는 오히려 과증식반응을 일으킨다. 외부 방사선 조사 실험에서 4-8 Gy가 조사되면 오히려 증식이 자극 되었다.⁶⁾

Weinberger 등⁷⁾은 과잉신전 돼지 관상동맥 재협착 모델에서 혈관 벽 표면 선량이 10, 15, 20 Gy가 되도록 Ir-192 카테터를 이용하여 조사하고 15, 20 Gy를 조사하였을 때는 효과가 있었지만 10 Gy를 조사한 경우에는, 한 달 후에 희생시킨 동물에서 신생내피의 부피가 오히려 늘었다고 보고하였다. 이어서 같은 실험실에서 Giedd 등⁸⁾이 다시 Re-188 용액

베타선을 이용하여 혈관 표면에서 0.5 mm 되는 부분에 13.5 Gy 와 30 Gy를 조사한 뒤 실험을 하여 13.5 Gy로는 30 Gy로 얻을 수 있는 억제 효과를 얻지 못하였다고 하였다.

Verin 등⁹⁾은 Y-90을 이용하여 중심에 위치하는 카테터로 혈관표면에 18 Gy를 조사한 임상 실험결과 재협착률을 떨어뜨리지 못하였다. 이 결과는 Ir-192를 이용하여 18-25 Gy를 조사하여 재협착지표가 호전되었다고 한 Condado 등¹⁰⁾의 결과와 대조적이다. 혈관 표면에 Y-90을 이용하여 18 Gy가 조사되면 1 mm 떨어진 혈관벽에는 5.4 Gy 가 전달된다. 4-8 Gy를 조사하였을 때 과증식 반응을 보였다는 보고⁶⁾를 참조하면 이들이 조사한 방사선이 표적에도달한 양이 충분하지 않았음을 나타낸다.

혈관벽면에 30 Gy 넘지 않는 양만을 조사할 수 있고⁵⁾ 그 이상은 시도할 수 없다고 본다. 부풀은 풍선이 벽과 닿은 면이 플라크가 가리지 않은 경우 최대 30 Gy 이상을 가하면 정상 세포에 미치는 손상이 너무 커서 곤란하다. 표적세포가 풍선표면에서 얼마나 가까이 있는가를 추정할 방법이 없으므로 실험적으로 0.5 mm에 12-20 Gy 를 조사하도록 디자인하여야 할 것이다. Giedd 등⁸⁾이 혈관에서 0.5 mm 떨어진 곳에 30 Gy를 가하였음에도 4주 후에 재협착지표가 좋았다는 것이 조금 안심할 수 있게 하는 결과이다. 플라크가 사이에 들면 얼마나 효과가 떨어질 지¹¹⁾ 플라크를 IVUS로 정확하게 모사하면 선량분포도 정확하게 그려낼 수 있지만 플라크의 3D 그림을 그려내는 것이 쉽지 않다.

풍선 주위 선량계산

풍선(Fig. 1) 주위의 선량분포를 몬테카를로 코드 EGS4를 사용하여 모사하였다. Re-188 370 MBq/ml을 풍선에 주입하여 감마카메라(Prism2000, Picker)를 이용하여 풍선 주위의 방사능계수 분포 영상을 얻었다. 압력을 가하여 풍선에 Re-188-DTPA를 주입할 때 공기 방울이 풍선에 들어가는 경우 전달되는 선량에는 차이가 생기는 것을 0.01 ml의 공기 방울이 풍선(0.14 ml) 안에 들어 있는 경우로 가정하여 풍선 주위의 선량을 계산하여 가득 채워져 있

을 때와 비교하였다. 3700 MBq/ml으로 420초 동안 조사하였을 때 표면으로부터 1 mm 떨어진 곳에 17.6 Gy가 전달되었다. 풍선에 Re-188을 370 MBq/ml을 주입하여 감마카메라로 얻은 영상(Fig. 2)에서 풍선 주위의 선량분포가 균일함을 보였다. 또한 시술할 때 압력을 가하여 풍선에 Re-188-DTPA를 주입할 때 풍선에 0.01 ml의 공기 방울이 있을 때 선량과 Re-188-DTPA만 채워져 있는 경우의 선량의 비를 Fig. 3에 나타내었다. 0.01 ml의 공기 방울이

풍선에 들어 있는 경우, Re-188-DTPA가 가득 채워져 있는 경우와 비교하여 80% 정도의 선량만이 풍선 표면에 전달되어, 시술시 무시할 정도의 공기방울 양에 의해서도 전달되는 에너지의 차이는 매우 컸다. 생물학적 효과의 차이가 물리적 선량에 따라 차이가 큰 경우 이런 차이가 크게 문제가 될 것이다.

동물 실험과 내부 피폭선량의 계산

실험견(3마리)을 마취한 후 Re-188-DTPA 370 MBq를 정맥 주사하여 감마카메라로 30분 동안 동적 영상을 얻어 Re-188-DTPA의 배설양상을 조사하였다. 배설 반감기는 10분 내외로 Tc-99m-DTPA와 차이 없었다. 배뇨시간을 4.8시간으로 가정하여 내부 피폭선량을 계산하여 Oakridge Research National Laboratory (ORNL)의 Re-188-perrhenate 내부 피폭선량 결과와 비교하였다. 신장과 방광을 선원 장기로 하였으며 Re-188-DTPA가 방광으로 모이고 배뇨되는 양상이 규칙적이지 못하는 것에 기인하는 방광에서 시간-방사능 곡선(Time-activity curve)의 불규칙성을 고려하여 방광의 잔류시간을 계산하는 ICRP (International Commission on Radiological Protection) Dynamic Bladder 모델을 썼다.

풍선에서 용액이 샐 경우 주요 장기와 전신 선량을 MIRDOSE3 프로그램을 사용하여 계산하였다.

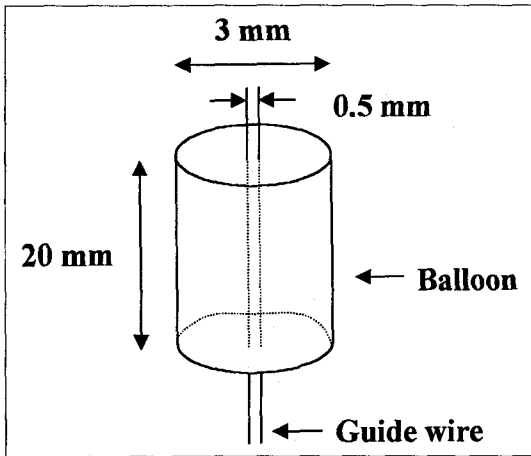


Fig. 1. A geometrical model in Monte Carlo EGS4 simulation for estimating the dose at the vessel wall due to balloon filled with Re-188.

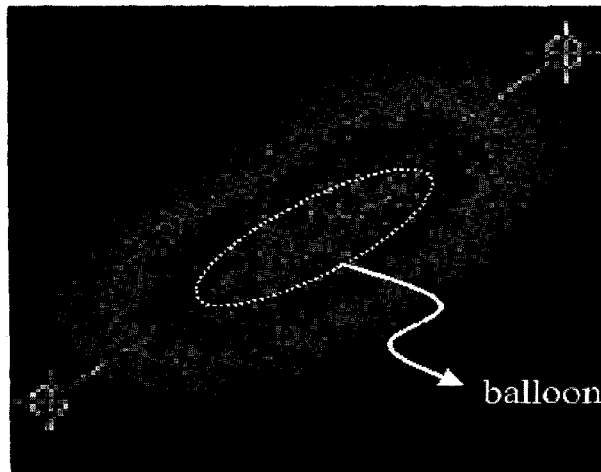


Fig. 2. Image of balloon filled with 370 MBq/ml of Re-188.

3,700 MBq/ml을 0.14 ml의 풍선에 주입하는 경우 적어도 925 MBq(풍선 부피 0.14 ml+도관에 남은 부피 0.11 ml)의 Re-188-DTPA가 새어나올 수 있다. 연결부(connector)에 남아 있는 2,775 MBq의 용액도 함께 새 나와 3,700 MBq 모두가 누출될 수 있다고 보았을 때 선원장치에서 다른 여러 장기로의 S-값을 계산하고 내부피폭 선량을 계산하고 각 장기의 MBq 당 흡수선량과 전신의 흡수선량 그리고 전체 주입량에 대한 흡수선량을 계산하여 ORNL의 Re-188-perrhenate의 내부 피폭선량 결과와 비교하였다. Re-188-DTPA 3,700 MBq가 모두 누출된 경우 전신 흡수선량이 18.5mGy, 양측 신장에 3,178 mGy이고 방광에 8843 mGy이었다. Re-188-DTPA의 전신 흡수선량은 0.005 mGy/MBq로 ORNL에서 보고한 Re-188-perrhenate의 흡수선량 0.056 mGy/MBq 보다 1/10 정도로 작았다(Table 1).

선량계산 소프트웨어의 구현

Re-188을 풍선성형술용 방사성 동위원소로서 임상에 적용하는 경우, 혈관성형술을 시행하는 시간에서 방사성 동위원소의 방사능과 농축 부피에 따른

농도, 환자의 혈관 크기에 따라 다른 풍선의 크기에 따라 목표 조사 선량을 전달하기 위한 시간이 다르다. 정확한 선량을 전달하기 위하여 시술시의 각 상황에 맞는 조사시간을 계산하였다. 몬테카를로 코드 EGS4를 사용하여 얻은 시간과 주입량, 목적 조사선량을 계산한 값을 불러낼 수 있는 Windows 기반의 PC에서 작동하는 프로그램을 만들었다. 이 프로그램은 Matlab 5.1을 바탕으로 한 GUI 프로그램으로 만들었다(Fig. 4). Re-188의 농축부피는 1.0 ml에서 0.1 ml 간격으로 1.5 ml까지, 풍선의 직경은 2.95 mm, 3.00 mm, 3.05 mm, 3.09 mm, 3.14 mm까지 선택할 수 있도록 하였다. 용출 후 시술 전까지의 시

Table 1. Estimated Radiation Absorbed Dose in Case of Balloon Rupture Filled with Re-188 radiopharmaceuticals

Organs	Estimated radiation dose (mGy/MBq)	
	Re-188-DTPA	Re-188-perrhenate
Kidneys	0.859	0.650
Bladder	2.390	1.510
Whole body	0.005	0.056

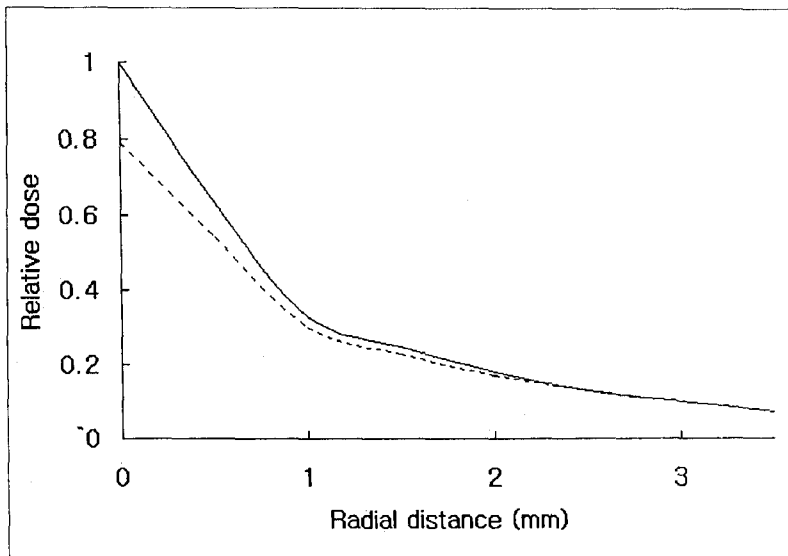


Fig. 3. The radial dose distribution. Dot line indicates the dosimetry of balloon filled with 0.01 ml of air bubble and liquid Re-188. Dash line indicates the dosimetry of balloon filled with only Re-188 liquid.

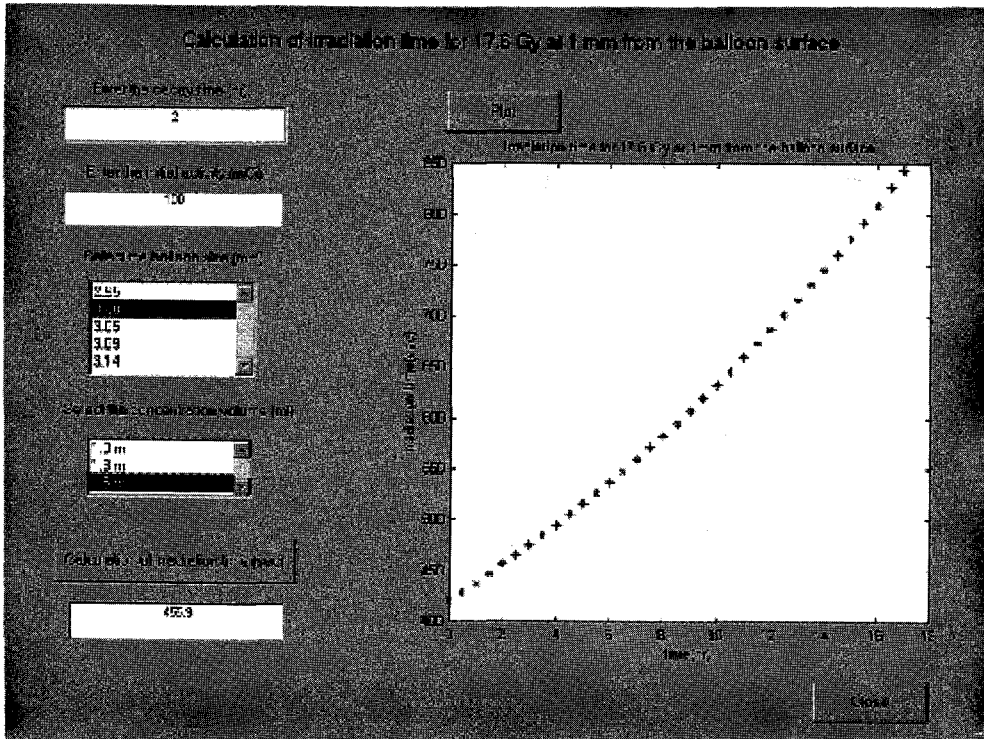


Fig. 4. The output screen of dose calculation software. Radiation absorbed dose using a balloon filled with Re-188 is calculated using Window based program.

간을 입력하여 방사능붕괴에 따른 양의 감소를 보정 하도록 하였다. 플라크의 두께와 밀도, 목표 위치와 전달하려는 선량을 각각 선택하여 용출 후 조사까지의 시간을 넣었을 때 필요한 조사시간을 그래프로 나타냈다. PC 기반에서 소프트웨어를 작동시킨 화면 예가 Fig. 4이다.

결 론

관상동맥 풍선 성형술용 풍선에 Re-188-DTPA를 주입하여 사용하는 방법이 목표선량을 조사하는 데 적절하고 방사선 안전의 관점에서 사용자에게나 환자에게나 안전한 방법으로 개발한 소프트웨어를 이용하여 조사시간을 정하여 임상에 쉽게 사용할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Serruys PW, Levendag PC. Intracoronary brachytherapy: The death knell of restenosis or just another episode of a never-ending story. *Circulation* 1997;96:709-12.
- 2) Teirstein P. β -radiation to reduce restenosis. too little, too soon? *Circulation* 1997;95:1095-7.
- 3) Guhlke S, Beets AL, Biersack HJ, Knapp FF, Jr. Elution of Re-188 from W-188/Re-188 generators with salts of weak acids permits efficient concentration to low volumes using a new tandem cation/anion exchange system. *J Nucl Med* 1997;38: 125P (abstr).
- 4) Lee J, Lee DS, Kim YJ, Jeong JM, Shin SA, Jung JK, et al. Labeling and Biodistribution of Re-188-DTPA. *Korean J Nucl Med* 1997;31:427-32.
- 5) Gillette EL, Powers BE, McChesnay SL, Withrow SJ. Aortic wall injury following intraoperative

- irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;15:1401-6.
- 6) Schwarz RS, Koval TM, Edwards WD, Camrud AR, Bailey KR, Browne K, et al. Effect of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1106-13.
 - 7) Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwarz A, Wiedermann JG, Morboe C. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;36:767-75.
 - 8) Giedd KN, Amols H, Morboe C, Knapp FF, Weinberger J. Effectiveness of a beta-emitting liquid-filled perfusion balloon to prevent restenosis. *Circulation* 1997;96:1-220.
 - 9) Verin V, Urban P, Popwski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, et al. Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. *Circulation* 1997;95:1138-44.
 - 10) Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espisona R, Gonzalez J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.
 - 11) Crilly RJ, Roberts, Spears JR. Perturbation irradiation fields due to calcification for isotopes considered for intravascular brachytherapy. *Circulation* 1997;96:115(abstract).
-