

방사성동위원소를 이용한 악성종양의 치료

원자력병원 핵의학과

임 상 무

Radionuclides Therapy in Oncology

Sang Moo Lim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

서 론

질병의 치료에 ^{131}I , ^{32}P , ^{89}Sr 등이 사용된지 50년 이상 지나 치료 효과 및 안전성이 잘 알려져 있고, 최근 10여년간 방사성 핵종의 종양, 내분비, 교원성 질환 등의 치료에의 이용의 빈도가 급증하고 있다. 이는 사용가능한 방사성 핵종의 종류가 늘고, 기존 핵종의 새로운 용법이 계속 알려지고 있기 때문이다. 핵 종양학에서 최근의 경향은 진단 및 치료에 있어서 좀 더 특이적인 종양 표지자의 개발 및 이용인데, 특히 악성종양의 방사성 핵종 치료는 방사선치료나 화학요법을 대치하거나 보조적인 수단으로 사용될 수 있는, 정상 조직에 대한 부작용이 적게, 충분한 방사선량을 표적에 투여할 수 있는 방법으로 인식되고 있다. 예를 들어 ^{131}I 나 ^{32}P 를 이용한 암의 치료후 장기간의 경과 관찰에서 백혈병이나 2차 암의 발생이 화학요법이나 방사선 치료보다 훨씬 위험도가 낮음이 보고되어 있다¹⁾.

방사선 치료의 효과는 투여된 방사선량과 표적의 방사선에 대한 민감도에 의해 결정되며, 단순화 시킨 공식으로 β 선을 방출하는 핵종의 투여에 의한 흡수선량을 추정할 수 있다. 물과 비슷한 성상의 표적내의 투여 핵종이 고르게 분포한다면 흡수선량은

$$D_p(\text{Gy}) = 19.9 \times C \times E \times T_{\text{eff}}$$

C : concentration in MBq per gram tissue

E : average energy in MeV

*본 논문은 1992년도 제 31 차 대한핵의학회 추계학술대회에 발표 하였음.

T_{eff} : effective half-life in days

표적내의 비 방사능은 표적의 용적을 초음파, CT 또는 MRI 등으로 측정하고 표적내 방사능을 측정하여 구할 수 있으나, 실제 용적과 측정된 용적의 차이와 방사성 핵종의 불균일한 분포가 오차의 원인이 되어, 정확한 흡수선량을 추정하는 정도의 의미를 갖는다.

Table 1에 각종 종양 표지자를 열거하였는데, 섭취기 전에 따라 또는 투여 방법에 따라 분류한 것으로, 표지자는 방사성 핵종에 따라 치료 효과가 달라진다(Table 2). 대개는 저에너지의 β 선 방출 핵종이 주위정상조직을 보존하기 위하여 널리 쓰인다. 흔히 쓰이는 핵종들은 대개 선형에너지 전이(linear energy transfer: LET)가 낮아, 종양의 크기에 따라 아우거전자(Auger electron) 방출핵종이나 고선형 에너지전이가 β 선 또는 α 선 방출 핵종이 선택되기도 한다. 의미있는 방사선량을 투여하려면, 종양 조직에 방사성 의약품이 충분히 섭취되고, 방사성 의약품이 무담체이어야 한다. 실제로는 조직 내에서 대사가 일어나 생물학적 반감기가 흡수선량에 영향을 미쳐 핵종의 반감기보다 훨씬 짧은 유효 반감기가 추정되는데, 약제의 투여 등에 의해 생물학적 반감기를 연장하여 흡수선량을 증가시키는 연구도 진행되고 있다.

갑상선 암의 ^{131}I 치료

갑상선 암의 치료에 ^{131}I 이 이용된지 40여년이 지나, 표준적인 치료법으로 정착되어 있으며, 백만명 이상의 갑상선 기능항진증 환자가 ^{131}I 치료를 받고 안전함이 증

Table 1. 치료에 이용되는 방사성의약품

작용부위/ 작용기전	방사성의약품	이 용			
1. 세포내작용					
DNA 결합	¹²⁵ I-IUdR	용모상피암	4. 세포		¹⁸⁶ Re-Sn-HEDP 뼈전이
대사	¹³¹ I-iodide	분화갑상선암	모세혈관내		¹⁵³ Sm-EDTMP 뼈전이/골육종
	³² P-phosphate	진성 다혈구증			⁹⁰ Y-Citrate/ EDTMP 뼈전이
	¹³¹ I-Rose Bengal	간아세포종			^{114m} In-A31 cells 림프종
스테로이드	^{60m} Br-estrogen	유방암			
수용체	¹²⁵ I-tamoxifen	유방암			
비특이적	¹⁸⁶ Re(V)-DMSA	갑상선 수질암			
2. 세포표면					
호르몬 수용체	¹³¹ I-SMS analogue	신경내분비종양	5. 체강내		
면역	¹³¹ I-anti CEA	대장암/갑상선수질암			³² P/ ⁹⁰ Y/ ¹⁸⁶ Re col- 교세포종/낭성두 loids 개인두종
	¹³¹ I-B27.3	대장암/난소암			³² P-colloids 악성삼출
	¹³¹ I-HMFG1+2	난소암			¹⁹⁸ Au/ ³² P-colloids 급성림프구성 백 혈병의 척수강내 치료
	¹³¹ I/ ⁹⁰ Y-OCI25	난소암			
	¹³¹ I-Lym-1	백혈병/림프종			¹³¹ I/ ⁹⁰ Y- antibodies 악성삼출
	¹³¹ I/ ⁹⁰ Y- antiferritin	간암/호지킨병			
	¹³¹ I-anti p97	흑색종			¹⁹⁸ Au-colloid 관절활막치료
	¹³¹ I-3F8/UJ31A	신경아세포종			⁹⁰ Y-citrate/ silicate 관절활막치료
3. 세포외 흡착					
	³² P-phosphate	뼈전이			¹⁶⁵ Dy-FHMA 관절활막치료
	⁸⁹ Sr/ ⁸⁵ Sr-chloride	뼈전이/골육종			¹⁸⁶ Re-colloid 관절활막치료
					¹⁶⁹ Er-citrate 관절활막치료

Table 2. Radionuclides for Therapy: Physical Characteristics

Nuclide	Half-life	Emis- sion	E (MeV)	E (MeV)	Maximum- range	E _γ -peak (KeV)
⁸⁰ mBr	4.42 h	Auger	-	-	< 10 mm	-
¹²⁵ I	60.0 days	Auger	-	-	10 mm	-
²¹¹ At	7.2 h	%	6.8	-	65 μm	-
²¹² Bi	1.0 h	%	7.8	-	70 μm	-
¹⁶⁹ Er	9.5 days	β	-	0.34	1.0 mm	-
⁶⁷ Cu	2.58 days	β, γ	-	0.58	2.2 mm	185
¹³¹ I	8.04 days	β, γ	-	0.61 0.20	2.4 mm	364
¹⁵³ Sm	1.95 days	β, γ	-	0.81 0.225	3.0 mm	103
¹⁹⁸ Au	2.7 days	β, γ	-	0.96 0.31	4.4 mm	411
¹⁸⁶ Re	3.77 days	β, γ	-	1.08 0.35	5.0 mm	137
¹⁶⁵ Dy	2.33 h	β, γ	-	1.29 0.44	6.4 mm	95
⁸⁹ Sr	50.5 days	β	-	1.49 0.58	8.0 mm	-
³² P	14.3 days	β	-	1.71 0.695	8.7 mm	-
⁹⁰ Y	2.67 days	β	-	2.28 0.935	12.0 mm	-

* Sources : Adelstein and Kassis (1987) : Troutner (1987) : Volkert et al. (1991).

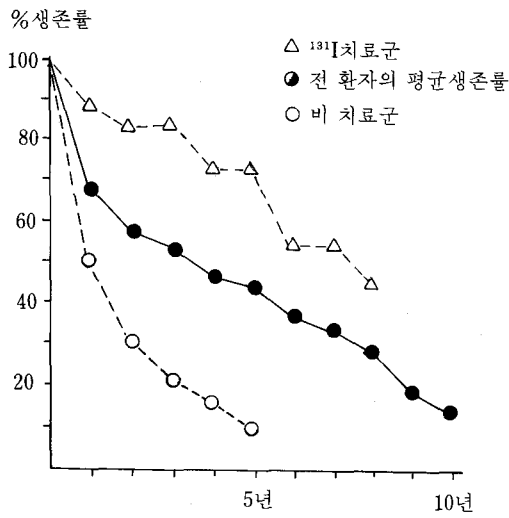


그림 1. 분화된 갑상선암의 폐전이 환자에서 ¹³¹I 치료에 따른 생존율 비교.

명되어 있고, 갑상선 암의 치료에 이용되는 ¹³¹I의 용량에 다소 차이는 있으나 정상 조직의 제거를 위하여는 5.5 GBq(150 mCi)의 방사성용소가 이용되고 있고, 전신전이 된 경우 7.4 GBq(200 mCi)이 쓰인다.

그림 1에 ¹³¹I 치료군과 비치료군의 생존율이 비교되어 있어 치료 효과를 알 수 있으며, 골전이 보다는 폐전이 치료 효과가 좋음이 보고되어 있고, 전이된 암의 ¹³¹I 치료로 51.3%에서 완전관해와 16%에서 부분관해가 보고되어 있다²⁾.

현재까지의 치료성정 및 경과 관찰 결과 부작용이 문제가 되지 않음이 인정되고 있다. 간혹 볼 수 있는 부작용으로는 오심, 구토, 타액선염, 전신무력감 등이 치료 후 12시간부터 일시적으로 나타나며, 전이병소나 남겨진 갑상선 조직이 일시적으로 통증을 동반하는 증상을 보인다. 일시적인 갑상선기능항진이나 골수억제도 보고되어 있으며, 폐전이의 경우 장기적으로 폐간질 섬유화

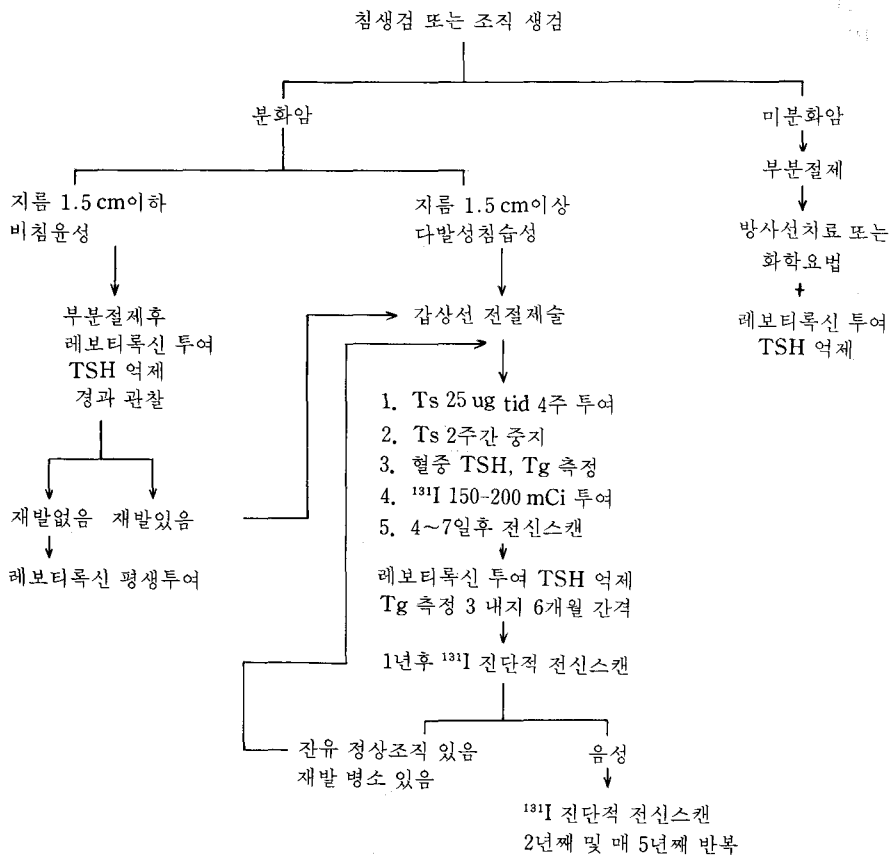


그림 2. 분화된 갑상선 암의 치료.

가 문제가 되기도 한다. 불임이나 기형의 출산은 정상대
조근과 빈도의 유의한 차이가 없다.

진단적 전신스캔으로 진단되지 않으나, 치료후 전신
스캔에서 병소가 발견되는 경우가 종종 있어³⁾, 그림 2의
치료방침이 고려된다.

¹³¹I-MIBG 치료

Sisson 등에 의해 1981년 ¹³¹I-MIBG가 이용되기 시작
한지 10년이 지나 neural crest에서 기원하는 종양의 진
단 및 치료에 확고한 역할을 하게 되었다(Table 3). 갈
색세포종이나 신경아세포종에서 MIBG 스캔은 가장 정
확한 검사법이나, carcinoid나 갑상선수질암 등에서는
민감도가 떨어진다. 전세계적으로 300명 이상의 갈색세
포종, 신경아세포종, 부신경절종, carcinoid, 갑상선수
질암 등의 환자들이 ¹³¹I-MIBG 치료를 받았는데, KI로

갑상선을 차단하고 1.48 GBq/mg의 비방사능으로 3.7
~7.4 GBq을 투여하여 4~6일 격리시켜, 50예의 신경
아세포종에서 7예의 완전관해 및 23예의 부분관해가 보
고되었고⁴⁾, 66예의 갈색세포종에서 1예의 완전관해와
15예의 부분관해 및 60% 이상의 환자에서 증세의 호전
과 혈압강하 및 통증의 감소가 보고되었다. 부신경절종
과 carcinoid에서도 증세의 호전이 보고되었고, 갑상선
수질암 14예에서 2예의 완전관해와 3예의 부분관해 및 8
예에서의 증세 호전이 보고되었다. Auger 전자 방출에
의한 치료로 ¹²⁵I-MIBG를 이용한 보고들이 있는데, 전
신 피폭선량이 ¹³¹I-MIBG 보다 1/4 이하이어서 부작용
이 적고 반복 치료가 가능한 장점이 있다.

골전이 통증의 방사성 핵종 치료

Pecher가 1942년 Sr 등을 악성종양의 골전이 치료에
이용하기 시작한 이후, 최근 방사성 핵종을 이용한 이러
한 치료가 다시 활발하게 연구 이용되고 있다. Table 4
에 β 선을 방출하는 각 핵종의 특성을 정리하였다. 이외
에도 ⁸⁵SrCl, ⁹⁰Y-citrate 등이 이용되었다. ³²P나 ⁸⁹Sr
는 γ 선의 방출이 없으나, β 선의 제동 방사선 Brems-
strahlung을 이용한 촬영이 가능하다. ³²P는 testoster-
one이나 PTH 등의 전처치가 골전이 병소의 섭취를 증
가시키고 골수 억제를 감소시킬 수 있을 것으로 생각되
고 있다. 치료 효과는 71 내지 100%로 대개 2~4주 이
후에 나타난다. ⁸⁹Sr의 치료에서 79%의 증세호전이 보
고되어 있고, 주로 유방암, 전립선암이 효과가 좋다.

Table 3. MIBG Scintigraphy in Neural Crest Tumors :
Cumulative Sensitivity Per Indication

Diagnosis	Patients	Cumulative sensitivity
Pheochromocytoma	> 1000	88.2%
Neuroblastoma	841	91.0%
Carcinoid	237	69.8%
Medullary thyroid carcinoma	178	34.5%
Other neural crest tumours	144	57/144
Total reported cases	> 2400	

Table 4. Radionuclide Bone Therapy : Physical Properties and Clinical Considerations of 4 Major Radiopharmaceuticals

Radionuclide	³² P	⁸⁹ Sr	¹⁸⁶ Re	¹⁵³ Sm
Physical half-life	14.3 days	50.5 days	3.77 days	1.95 days
E β max in MeV	1.71	1.49	1.08	0.81
Maximal range	8.7 mm	8 mm	5 mm	3 mm
E (in KeV)	—	—	137	103
Imaging	Bremsstrahlung	Bremsstrahlung	Yes	Yes
Isolation	—	—	Yes	Yes
Administered dose	0.33—0.66 (GBq)	1.5—2.0 (MBq/kg)	0.9—1.3 (GBq)	10—37 (MBq/kg)
Chemical form	Phosphate	Chloride	HEDP	EDTMP
Response rate	65—74%	79%	79%	65—80%
Side-effects	Significant	Minimal	Minimal	Minimal
Advantage	—	Outpatient	Imaging + dosimetry	Imaging + dosimetry
Disadvantage	Bone marrow dose	Cost	Cost/availability	Availability

Table 5. Radioimmunotherapy : Published Clinical Results

Diagnosis	Antibody/route	Patients	Objective response	Reference
Leukaemia, lymphoma	¹³¹ I-Lym-1	28	2 CR, 17 PR	DeNardo et al. (1990)
Lymphoma	¹³¹ I-anti-pan B	7	5 CR, 1 PR	Nelp et al. (1990)
Hepatoma	¹³¹ I-antiferritin (+ radio/chemotherapy)	105	4 CR, 26 PR	Order et al. (1985)
Hodgkin's disease	¹³¹ I-antiferritin	37	1 CR, 14 PR	Lenhard et al. (1985)
Melanoma	¹³¹ I-anti-p97 Fab	16	1 PR	Larson (1987)
Neuroblastoma	¹³¹ I-3F8	10	2 PR	Cheung et al. (1990)
Colon carcinoma	¹³¹ I-various i.p.	16	2 CR, 4 PR	Riva et al. (1990)
Ovarian carcinoma	¹³¹ I-various i.p.	24	3 CR, 6 PR	Epenetos et al. (1987)
	¹³¹ I-various i.p.	13	2 PR	Riva et al. (1990)
	¹³¹ I-OC 125 i.p.	17	3 PR	Finkler et al. (1989)
	⁹⁰ Y-OC 125 i.p.	6	none	Hnatowich et al. (1989)
All indications		279	17 CR, 76 PR (33%)	

Table 6. Ideal Properties of Radiolabeled Microspheres for Intra-Arterial Therapy

1. High mechanical stability to resist breakdown and passage through the capillary network.
2. High chemical stability to resist elution of radioactive label, macrophage removal, or radiolysis.
3. Uniform size.
4. Unit density to prevent settling or streaming.
5. Relative ease of labeling.
6. Radionuclide label with high-energy beta particle, low photofraction, and intermediate (days) half-life.

¹⁸⁵Re과 ¹⁵³Sm은 원자로에서 생산되는 비교적 값이 싼 핵종으로 반감기가 짧고, β선과 함께 γ선을 방출하며, Tc와 비슷한 화학적 성질을 가져 HEDP, EDTMP 등

으로 표지하여 사용된다. 약 80%의 통증 감소가 보고되어 있다.

방사성 핵종표지 단세포군 항체의 치료

1948년 Pressman 등이 항체를 방사성 핵종으로 표지하여 백서에 투여한 이래, 중앙 관련 항원의 분리와 단세포군 항체의 개발로, 악성종양의 진단 및 치료에 활발히 연구되고 있다. 여러 병원 및 연구소에서 많은 완전 관해 및 부분관해를 보고하고 있다(Table 5). 문제점은 과민반응, 사람항마우스 항체의 형성에 의한 약역학 변화, 골수억제 등이 있어 이들의 해결을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 정맥주사 외에도 공동내 투여, 동맥주사, 종괴에 직접주사 등 다양한 투여방법이 연구되

Table 7. Accumulation of Radioactivity in Canine Lungs after Intra-Arterial Injection

Particles	Percent of Injected Dose in Lungs Pentobarbital Anesthesia			No Anesthesia
	Internal Carotid Injection	Common Carotid Injection	Abdominal Aorta Injection	Left Heart Injection
¹³¹ I-MAA	24.0 ± 2.1			12.2 ± 2.6
Carbonized particles				
15 ± 5 μm	6.7 ± 3.2	8.7 ± 2.3	11.0 ± 4.8	2.6 ± 1.7
50 ± 5 μm	0.7 ± 0.6	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4
80 ± 10 μm	0.4 ± 0.3	0.2 ± 0.3		1.5 ± 0.6
190 ± 20 μm		0		

* Values are expressed in means ± 1 SD.

Table 8. Some Properties of Radiocolloids

Colloid	T _{1/2} (days)	Energy (MeV)		Range in water (mm)		Particle Site (nm)
		Max	Mean	Max	Mean	
³² P-chromic phosphate	14.29	1.710	0.695	8.0	3.2	600–1,300 (91%)
¹⁹⁸ Au-colloid	2.696	0.96	0.311	3.8	1.2	20–70
⁹⁰ Y-resin	2.67	2.28	0.93	11.0	3.6	20–50
¹⁶⁹ Er-citrate	9.4	0.35	0.099	1.0	0.3	10–30
¹⁸⁶ Re-sulfide	3.7	1.08	0.349	3.7	1.2	—
⁹⁰ Y-silicate	2.67	2.28	0.93	11.0	3.6	100
¹⁷⁷ Lu-chloride	6.7	0.497	0.133	—	—	—
²¹¹ At-colloid	0.3	α=5.8, 7.5	6.8	0.065	—	3,000–10,000

고 있다.

방사성 입자의 동맥주사 치료

종양의 동맥에 주입하여 세동맥이나 모세혈관에 걸리는 기름, 교질 또는 입자에 의한 치료가 정상 장기에 대한 부작용을 피하고 종양에 방사성핵종의 집적을 높이기 위하여 시도되고 있는데, 간에 전이된 종양이나 일차성 간암에서 간동맥과 문맥의 혈류의 비가 정상조직과 다를 수 있음을 이용한 것이 시초로, ¹³¹I-lipiodol, ethiodol, ³¹P 또는 ⁹⁰Y 흡착 ceramic resin 미소구 ¹⁶⁶Ho 유산중합체 미소구 등이 이용된다(Table 6). 입자의 크기에 따라 동정맥 단락을 통과하여 폐에 집적되는 정도가 다르다(Table 7).

체내에서 방사성 핵종이 입자 등에서 분리(leaching) 되는 문제점을 극복하기 위하여 ³¹P 또는 ⁸⁹Y 등의 안정 핵종 흡착 미소구를 투입한 후, 병소 부위에 중성자를 조사하여 방사화 시키는 치료법이 제시되었다⁵⁻⁶⁾. 치료 전 ^{99m}Tc-NAA에 의한 체내 분포의 예측이 중요하다.

방사성 핵종의 공동내 투여

¹⁹⁸Au, ³²P, ⁹⁰Y, ¹⁶⁹Er, ¹⁸⁶Re, ¹³¹I, ²¹¹At 등의 방사성 핵종을 교질 미소구 또는 단세포균 항체표지 형태로 직접 종양내 공동이나 체강에 투여하는 치료법이 있다(Table 8). 공동의 크기에 따라 치료 효과를 기대할 수 있는 방사능의 투여량이 결정된다(Table 9).

체강내 투여는 현재는 ¹³¹I, ⁹⁰Y 등의 방사성 핵종 표지

Table 9. Comparison of ³²P Doses to Deliver 20,000 cGy to Cyst Wall Using Plane Source and Uniform Distribution Geometries

Cyst Size		³² P Activity (uCi)	
Diam (cm)	Vol (ml)	Plane Source	Uniform Distribution
1.0	0.5	14	34
1.2	0.9	20	59
1.4	1.4	27	92
1.6	2.1	35	135
1.8	3.0	45	189
2.0	4.2	55	256
2.2	5.6	66	339
2.4	7.2	79	437
2.6	9.2	93	553
2.8	11.5	108	687
3.0	14.1	124	841
3.2	17.2	141	1009
3.4	20.6	159	1203
3.6	24.4	178	1422
3.8	28.7	198	1672
4.0	33.5	220	1937
4.2	38.8	242	2234
4.4	44.6	266	2552
4.6	51.0	291	2917
4.8	57.9	317	3300
5.0	65.5	343	3707

단세포균 항체가 활발히 연구되고 있다. ³²P 교질이 난소암의 복강내 전이시 보조요법으로 사용되기도 한다. 낭종성두개인두종의 치료에 ³²P, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re 교질 등이

이용되고 있다.

보론 중성자 포획 치료 (Boron Neutron Capture Therapy)

^{10}B 은 중성자 반응 단면적이 크고, 중성자를 포획하여 α 입자를 방출하는데, ^{10}B 을 함유하는 화합물을 체내에 투여한 후, 병소부위에만 열중성자를 조사하면 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 반응이 일어나 병소에만 α 입자가 조사되는 치료를 할 수 있다.

1936년 이미 Locher에 의해 원리가 제안되어 1950년대에 미국에서 일시 연구되었으나, 치료성적이 기대 이하이어서 중단되었고, 1960년대 이후 일본에서 계속 연구되어 ^{10}B -mercaptoundecahydrododecaborate를 이용한 뇌종양의 치료에서 우수한 성적이 보고되어⁷⁾, ^{10}B 표지 탄새포군항체 또는 다른 표지화합물의 연구와 함께 1980년대에 다시 관심을 모으고 있다. 열중성자 속의 이용을 위하여 연구용 원자로의 개조가 필요하여 정책적인 지원이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Beierwaltes WH: *Horizons in radionuclide therapy: 1985 update. J Nucl Med* 26:421-427, 1985
- 2) Hundeshagen H: *Postoperative diagnosis and therapy of thyroid carcinoma by nuclear medicine. Eur J Nucl Med* 8:541-545, 1983
- 3) 이범우, 이동수, 문대현, 정준기, 이명철, 조보연, 고창순 : 갑상선암 환자에서 $I-131$ 의 진단적 전신스캔과 치료후 전신스캔의 비교. 대한핵의학회지 24:80-86, 1990
- 4) Voute PA, Hoefnagel CA, Kraker J de, Evans AE, Hayes A, Green A: *Radionuclid therapy of neural crest tumors. Med Pediat Oncol* 15:192-195, 1987
- 5) Ehrhardt GJ, Day DE: *Therapeutic use of ^{90}Y microspheres. Nucl Med Biol* 14:233-242, 1987
- 6) Mumper RJ, Ryo UY, Michael Jay: *Neutron-activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres: A potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. J Nucl Med* 32:2139-2143, 1991
- 7) Hatanaka H, Sc D: *Boron-neutron capture therapy for tumors. Nishimura Co. Ltd Japan*, 1986
- 8) Hoefnagel CA: *Radionuclide therapy revisited. Eur J Nucl Med* 18:408-431, 1991