

## 카이토산을 이용한 방사성스트론튬 오염의 치료

범희승 · 김광윤 · 양광희 · 채기문 · 최근희 · 송호천 · 김지열

전남대학교병원 핵의학과

### 요 약

본 연구에서는 마우스에 이미 오염된 방사성스트론튬(Sr-85)을 제거하는데 수용성카이토산이 어느정도 효과가 있는지 알아보려고 하였다. Sr-85를 정맥주사한 경우 주사후 1일째의 체내 잔류량은  $72.9 \pm 5.7\%$ , 5일째는  $57.7 \pm 1.9\%$ , 7일째는  $54.2 \pm 1.4\%$ 로 서서히 감소하였으며, Sr-85를 복강내 주사한 경우는 주사후 5일째  $54.4 \pm 1.2\%$ , 15일째  $50.6 \pm 0.8\%$ 로 정맥주사에 비해 낮은 잔류량을 보였다(5일째 잔류량의 비교,  $P < 0.05$ ). 0.3% 수용성카이토산을 1회 정맥주사해준 제2군 및 10% 수용성카이토산을 식이중에 섞어 먹인 제5군은 각각의 대조군에 비해 체내 잔류방사능의 차이가 없었으나( $P > 0.05$ ), 0.3% 수용성카이토산을 3일간 정맥주사한 제3군과 3% 수용성카이토산을 이틀 간격으로 15일간 복강내 주사한 제6군에서는 각각의 대조군에 비해 낮은 잔류방사능을 보였다( $P < 0.01$ ). 결론적으로 수용성카이토산을 연속적으로 정맥투여하거나 복강내 투여하는 경우에는 스트론튬의 골대사촉진 또는 골중의 스트론튬과의 반응등을 통해 그 배출을 촉진시킬 것으로 사료되었다.

*Key Words* : 방사성스트론튬, 오염제거, 수용성카이토산, 마우스

### 서 론

핵분해산물의 하나인 방사성스트론튬(Sr-89, Sr-90)은 오염시 주로 뼈에 침착되어 암을 일으킬 수 있는 방사성핵종으로, 일단 뼈에 침착되면 제거하기 어려운 것으로 알려져 있다[1]. 오염된 방사성스트론튬을 제거하기 위해 화학적착화제, 이노제, 활성탄 등의 사용이 고려되고 있으나[2], 이노제나 활성탄 등은 이미 오염된 경우는 효과를 기대할 수가 없고, 화학적 착화제는 자체

의 독성 때문에 제한된 양을 사용할 수 밖에 없어 독성이 작은 착화제의 개발이 필요하다.

최근 게나 새우 등 갑각류의 유기 외골격을 이루는 성분인 카이틴(chitin)과 그 화학적 유도체인 카이토산(chitosan)을 의료용으로 이용하고자 하는 시도가 있으며[3, 4], 특히 카이토산은 2가 양이온에 대한 흡착능이 뛰어나다고 보고되고 있어[5], 방사성스트론튬 오염의 치료에 카이토산을 이용할 수 있겠다는 기대가 되고 있다[6]. 본 연구에서는 마우스에 이미 오염된 방사

성스트론튬을 제거하는데 수용성카이토산이 어느정도 효과가 있는지 알아보고자 하였다.

**재료 및 방법**

실험동물로는 삼육축산(오산)에서 공급하고 있는 ICR계 웅성마우스(8주령, 25-30g)을 사용하였다. 방사성스트론튬은 영국애머삼사 제품 <sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub> (specific activity 7.4-74MBq/ml)를 구입하여 사용하였으며, 카이토산은 실험실에서 제조하여 사용하였다. 계의 외골격을 분리하여 건조시킨 후, 고흡분쇄기를 이용 10mm 이하의 크기로 분쇄하고, 에틸알코올과 혼합하여 교반하였다. 전처리가 끝나면 분말시료에 탈이온수, 에틸알코올이 혼합된 염산용액에 침적시켜 탄산칼슘을 용해시키고 나서, 수산화나트륨 용액으로 단백질을 분해제거하였다. 색소를 산화처리하기 위해 과산화수소-염산용액에 침적시킨후, 증류수, 에탄올, 에테르 순으로 처리하여 순백색의 카이틴을 얻었다. 카이틴 분말을 영하의 저온항조 내에서 에피클로로하이드린(epichlorohydrin)과 에탄

올, 에테르 등을 처리하여 교반하였다. 여기에 50% 수산화나트륨 용액을 처리하여 탈아세틸화를 진행시킨 후 47% 수산화나트륨과 염산용액으로 반복세척하여 최종 카이토산을 얻었다.

실험군은 6군으로 나누었으며, 각 6마리씩의 마우스를 단위실험군으로 하였다. 제 1-3군은 Sr-85 15KBq을 정맥주사하고 24시간후 생리식염수(제1군) 또는 0.3% 수용성카이토산(제2군 1회, 제3군 매일1회씩 3일간)을 정맥주사하였고, 제 4-6군은 Sr-85 15KBq을 복강내 주사하고 일반식이(제4군), 10% 수용성카이토산(제5군)을 1주일간 경구투여하거나, 3% 수용성카이토산(제6군)을 2일간격으로 15일간 복강내 주사하였다.

감마선계측기(Medical Spectrophotometer, Technical Associates, USA)로 마우스의 전신방사능을 측정하였으며, 제 1-3군에서는 Sr-85 오염후, 1, 2, 5, 7일째, 제 4-6군에서는 5일 및 15일째 측정하였다. 각 실험군간의 통계학적 차이는 개인용컴퓨터의 SAS 통계프로그램을 사용하여 ANOVA test에 의해 검정하였고, P값 0.05미만을 유의한 수준으로 하였다.

**Table 1. Whole body retention(%) of Sr-85 in mice treated with water soluble chitosans.**

Group	day 1	day 2	day 5	day 7	day 15
Group 1	72.9 ± 5.7	63.4 ± 4.9	57.7 ± 1.9	54.2 ± 1.4	—
Group 2	69.9 ± 0.8	62.3 ± 1.9	57.8 ± 1.4	53.5 ± 1.1	—
Group 3	62.9 ± 3.7*	51.5 ± 3.0*	47.9 ± 1.0*	44.1 ± 1.7*	—
Group 4	—	—	54.4 ± 1.2	—	50.6 ± 0.8
Group 5	—	—	54.3 ± 1.3	—	50.7 ± 1.2
Group 6	—	—	52.7 ± 0.8**	—	48.2 ± 0.8**

- Group 1 (control) : 0.2ml saline iv 24 hrs after Sr-85 iv,
- Group 2 : 0.3% water soluble chitosan iv once 24 hrs after Sr-85 iv,
- Group 3 : 0.3% water soluble chitosan iv daily for 3 days after Sr-85 iv,
- Group 4 (control) : normal foods after Sr-85 ip,
- Group 5 : 10% water soluble chitosan po for 15 days after Sr-85 ip,
- Group 6 : 3% water soluble chitosan ip every other day for 15 days after Sr-85 ip,

\* P<0.01 vs Group 1, \*\* P<0.01 vs Group 4.

## 결 과

Sr-85를 마우스에 오염시킨 후 대조군 및 실험군에서 Sr-85의 체내 잔류방사능을 주사한 양에 대한 %로 Table 1 및 Fig. 1에 나타내었다. Sr-85를 정맥주사한 경우 주사후 1일째의 체내 잔류량은  $72.9 \pm 5.7\%$ , 5일째는  $57.7 \pm 1.9\%$ , 7일째는  $54.2 \pm 1.4\%$ 로 서서히 감소하였으며, Sr-85를 복강내 주사한 경우는 주사후 5일째  $54.4 \pm 1.2\%$ , 15일째  $50.6 \pm 0.8\%$ 로 정맥주사에 비해 낮은 잔류량을 보였다(5일째 잔류량의 비교,  $P < 0.05$ ). 0.3% 수용성카이토산을 1회만 정맥주사해준 제2군 및 10% 수용성카이토산을 식이중에 섞어 먹인 제5군은 각각의 대조군에 비해 체내 잔류방사능의 차이가 없었으나( $P > 0.05$ ), 0.3% 수용성카이토산을 3일간 정맥주사한 제3군과 3% 수용성카이토산을 이틀간격으로 15일간 복강내주사한 제6군에서는 각각의 대조군에 비해 낮은 잔류방사능을 보였다( $P < 0.01$ ).

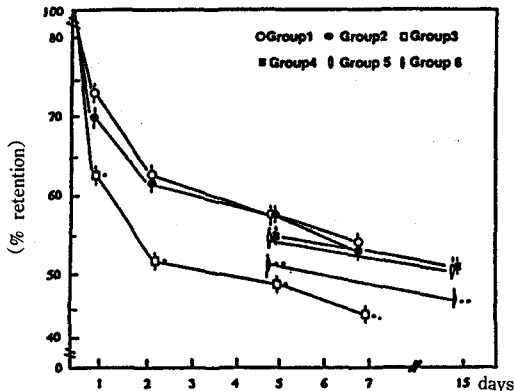


Fig. 1. Whole body retention of radiostronium (Sr-85) in mice after the administration of water soluble chitosan.

\*  $p < 0.01$  vs control (group 1),

\*\*  $p < 0.01$  vs control (group 4),

Grouping : see table 1.

## 고 안

방사성스트론튬이 인체에 오염되는 경로는 위장관을 통해 흡수되거나 또는 상처를 통해 직접 혈중으로 들어가는 것 등을 생각할 수 있겠다. Nishimura 등은 쥐에 Sr-85를 경구투여했을 때 1일째  $15.3 \pm 4.4\%$ 라고 보고하였다[7]. 본 연구에서 마우스에 정맥주사한 Sr-85의 1일째 체내 잔류량은  $72.9 \pm 5.7\%$ 로 이에 비해 훨씬 높은 양이었다. 복강내 주사한 경우는 1일째 체내 잔류량을 측정하지 못하였으나 5일째의 양으로 비교하여보면  $54.4 \pm 1.2\%$ 로, 정맥주사한 경우의  $57.7 \pm 1.9\%$ 에 비해 낮은 수치를 보여, 복강을 통한 흡수는 직접 정맥주사한 경우에 비해 낮은 것을 알 수 있었다.

이미 오염된 방사성스트론튬을 제거하기는 어렵다는 것이 일반적인 통념이기는 하나, 스트론튬이 뼈의 hydroxyapatite의 칼슘을 화학적으로 치환하는 것이 아니라 그 표면에 흡착된다는 사실을 감안해볼때[8], 오염된 이후라도 수용성착화제를 이용하여 이를 제거할 수 있을 이론적 가능성이 있다. 본 연구에서 Sr-85를 오염시킨 후 3일간 수용성카이토산을 정맥주사해 준 군과 2일간격으로 15일간 복강내 주사해 준 군에서는 대조군에 비해 유의하게 낮은 체내 잔류량을 보인 것은 그 가능성에 대한 직접적인 증거라고 할 수 있다. 그러나, 이 제거효과는 혈중 수용성카이토산의 유효량에 비례할 가능성이 있다. 즉, 본 실험에서 0.3% 수용성카이토산을 1회만 정맥주사한 군과 10% 수용성카이토산을 식이에 섞어 15일간 경구투여한 군에서 대조군과 비교시 통계학적인 차이를 보이지 못한 것은 주사량이 적거나 위장관을 통한 흡수량이 적어서 혈중 카이토산의 농도가 낮았기 때문으로 생각된다. 수용성카이토산을 장기간 마우스에 경구투여한 경우,

복강내 투여한 방사성스트론튬의 체내 잔류량이 대조군에 비해 현저히 낮았다는 김등[6]의 보고를 보면, 수용성카이토산이 위장관을 통해 흡수가 일어나리라는 것을 짐작할 수 있다. 그러나 어느 정도의 양이 흡수되는가를 밝히기 위해서는 이에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 혈중에서 카이토산은 라이소사임에 의해 빠른 속도로 파괴된다. 그러나 C-14으로 표지된 카이토산을 정맥주사한 경우 15% 정도가 8시간동안에 뇨로 배설되는 것으로 보아(미발표 자료), 상당량의 카이토산은 혈중에 머물면서 Sr-85를 착화하여 제거할 것으로 기대된다.

성인의 경우 극히 미량의 스트론튬만이 골대사의 일환으로 매일 분비된다는 것[9]을 생각하면, 수용성카이토산에 의한 Sr-85의 제거가 골대사에 의존한다고만은 생각할 수 없으며, 아직 확인되지는 않았으나 골중의 스트론튬에도 작용할 가능성을 배제할 수 없다. 결론적으로 수용성카이토산을 연속적으로 정맥투여하거나 복강내 투여하는 경우에는 스트론튬의 골대사촉진 또는 골중의 스트론튬과 반응 등을 통해 그 배출을 촉진시킬 것으로 사료되며, 수용성카이토산의 화학적수식 또는 분자량의 조절 등을 통해 체내 오염된 방사성스트론튬의 제거효율을 향상시키는 것이 앞으로의 과제이다.

참고문헌

1. A. Engstrom, R. Bjornerstedt, C. J. Clemedson and A. Nelson, "The problem of internal radiation hazards from radiostrontium." In: *Bone and radiostrontium*, A. Engstrom, R. Bjornerstedt, C. J. Clemedson, A. Nelson, eds., pp. 9-27, John Wiley & Sons Inc., New York (1958).
2. 정인용, 김태환, 진수일, "방사성스트론튬의 체내오염에 대한 긴급처치제의 효과." 대한방

- 사선방어학회지 **14**, 16-22(1989).
3. Y. Ohya, T. Takei, H. Kobayashi and T. Ouchi, "Release behaviour of 5-fluorouracil from chitosan-gel microspheres immobilizing 5-fluorouracil derivative coated with polysaccharides and their cell specific recognition." *Journal of Microencapsulation* **10**, 1-9(1993).
4. D. F. Kendra and L. A. Hadwiger, "Characterization of the smallest chitosan oligomer that is maximally antifungal to *Fusarium solani* and elicits pisatin formation in *Pisum sativum*." *Experimental Mycology* **8**, 276-281(1984).
5. 김용무, 최규석, "Chitosan유도체계 chelating polymer의 합성 및 그 금속이온들의 흡착특성에 관한 연구." *폴리머* **9**, 417-434(1985).
6. 김지열, 김광윤, 범희승, 김희경, "마우스복강내 투여한 방사성스트론튬의 체외배설 촉진제로서 카이토산의 효과에 관한 연구." *대한핵의학회지* **27**(2), 293-297(1993).
7. Y. Nishimura, I. S. Wui, K. Y. Kim, K. Watari, K. Imai, J. Inaba and N. Matsusaka, "Effect of chitosan and alginate on the biokinetics of radiostrontium in rats." *Radioisotopes* **40**, 244-247(1991).
8. A. Engstrom, R. Bjornerstedt, C. J. Clemedson and A. Nelson, "The nature of the bone salt and the ultrastructure of bone tissue", In: *Bone and radiostrontium*, A. Engstrom, R. Bjornerstedt, C. J. Clemedson and A. Nelson, eds., pp. 275-316, John Wiley & Sons, Inc., New York(1958).
9. K. Shiraishi, K. Yoshimizu, G. Tanaka and H. Kawamura, "Daily intake of 11 elements in relation to reference Japanese man." *Health Physics* **57**, 551-557(1989).

## The Removal of Contaminated Radiostrontium from Mice by Water Soluble Chitosan

Hee-Seung Bom, Kwang-Yoon Kim, Kwang-Hee Yang,

Ki-Moon Chae, Keun-Hee Choi, Ho-Chun Song, Ji-Yeul Kim

*Department of Nuclear Medicine, Chonnam University Hospital, Kwangju, KOREA*

### ABSTRACT

The aim of the present study was to elucidate the effect of the water soluble chitosans on the removal of contaminated radiostrontium(Sr-85) from the bone of mice. The remaining radioactivities in intravenously injected controls(group 1) were higher than in intraperitoneally injected controls (group 4,  $P<0.01$ ). The % retention at day 5 were  $57.7\pm 1.9\%$ ,  $54.4\pm 1.2\%$ , respectively. Single intravenous injection of 0.3% water soluble chitosan and continuous oral ingestion of 10% water soluble chitosan for 15 days were ineffective on the removal of contaminated radiostrontiums. Multiple intravenous or intraperitoneal injections of water soluble chitosan effectively removed contaminated radiostrontiums( $P<0.01$  vs controls). In conclusion, water soluble chitosan might remove once incorporated radiostrontium from bones of mice. Further studies were needed to elucidate the mechanism of the removal.

*Key Words : Radiostontium, Removal, Water Soluble Chitosan, Mouse*