

방사성의약품



정 재 민

서울대학교병원 핵의학과

I. 서 론

방사성의약품이란, 방사능을 가진 화학물질로서 질병의 진단이나 치료에 사용되는 것이다. 핵의학에 있어서 방사성의약품은 매우 중요한 요소의 하나이다.

가장 널리 쓰이는 방사성의약품은 감마선 방출체로 표지한 것이다. 감마선은 조직 투과성이 좋아서 체내에 투여하고 체외에서 검출기로 측정하기에 이상적이기 때문이다. 그러나 감마선 방출체라도 에너지와 물리적 반감기(physical half life)가 적당하여야 한다. 방출에너지는 100-200keV 사이의 것이 많이 쓰이고 있다. 100keV 보다 에너지가 낮으면 조직 투과성이 낮아서 검출효율이 좋지 않으며, 200keV보다 에너지가 높으면 조직 투과성은 높지만 차폐가 어려워지고 측정기의 검출효율도 떨어지기 때문이다. 또한 6시간에서 10일 사이의 물리적 반감기를 갖는 감마선 방출체가 가장 많이 사용되고 있다. 최근에는 의료용 사이클로트론(medical cyclotron)과 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography)의 발달로 반감기가 수 분 단위의 짧은 방사성의약품의 사용도 늘어가고 있다. 일반적으로 물리적 반감기가 짧은 방사성의약품은 조작하기에 불편하고 가격이 비싼 단점이 있는 반면, 같은 양의 방사성물질을 투여하였을 때 반감기가

긴 방사성의약품에 비해 인체에 대한 피폭량이 낮으므로 더 많은 방사선을 투여할 수가 있어서 더 좋은 질의 영상을 얻을 수 있다. 반감기가 긴 방사성의약품을 사용하면 환자 및 환자와 접촉하는 일반인에게 방사성 장해를 일으킬 수 있는 기간이 길어지게 되어 투여량을 줄여야 하므로 좋은 영상을 얻을 수가 없다. 그러나 특정한 종양조직을 파괴하기 위한 치료 목적으로 방사성의약품을 환자에 투여할 경우 특정 조직에 방사선이 많이 흡수되어야 하므로 너무 짧은 반감기를 가진 방사성동위원소는 적당하지 않다.

방사성의약품을 사용할 때 한가지 더 고려하여야 할 사항은 비방사능(specific activity)이다.

비방사능은 단위 질량당 지니고 있는 방사능 즉 Ci/g단위로 나타낼 수 있다. 비방사능이 낮으면 방사성의약품으로서 별 가치가 없다. 왜냐하면 비방사능이 낮은 경우는 충분한 양의 측정치를 얻기 위해 다량의 방사성의약품을 투여하여야 하기 때문이다. 이런 경우 화학적인 독성을 나타내거나 원래의 원소와 다른 행동을 취하는 수가 있다. 비방사능이 높으면 이러한 문제는 없다. 그 대신 간혹 원래의 물질과 다른 물리 화학적 성질을 나타내는 경우가 발생할 수 있다. 이때에는 담체(擔體, carrier)를 조금 추가하면 해결된다.

방사성의약품은 방사성동위원소로서 뿐 아니라 의약품으로서 지녀야 할 요건도 갖추어야 한다. 즉 검사 또는 치료 목적에 적합한 물질이어야 하고, 독성이 없고 검사종료후에도 문제를 일으키지 않아야 한다.

II. 방사성요오드로 표지된 방사성의약품

방사성의약품의 본격적인 이용은 1940년대에 ^{131}I 을 갑상선 질환의 진단 및 치료에 사용하면서 시작되었다. 이처럼 방사성의약품에서는 ^{131}I 은 중요한 역사적 및 실용적인 의의를 지닌다. 핵의학에서 사용되는 방사성옥소로는 ^{131}I , ^{125}I 그리고 ^{123}I 등이 있다. ^{131}I 은 반감기 8.0일이고 베타붕괴를 하며 감마선을 방출한다, ^{131}I 의 감마선의 에너지는 364keV와 637keV로 조직투과를 잘하여 영상을 얻기 쉽다. 그러나 고에너지의 조준기(collimator)가 필요하고 차폐가 어려우며 608keV의 베타선을 방출하므로 흡수선량이 높은 단점이 있다. 또한 현재 많이 쓰이고 있는 방사성동위원소인 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 에 비해 훨씬 긴 반감기를 가지고 있어서 흡수선량이 더욱 높다. 이러한 단점에도 불구하고 갑상선종의 치료에 뛰어난 효과를 보이고 있으며 각종 방사성약품의 제조에 많이 쓰이고 있다. 그 이유는 현재 많이 쓰이고 있는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 전이금속으로서 화학적으로 복잡하여 일반적인 복합화합물에 표지 시키기 어렵기 때문이다. 또한 분자량이 작은 물질에 양측성 착화제(錯化劑, chelating agent)를 이용하여 표지 시킬 경우 그 물질의 성분이 전혀 다른 물질로 변화된다. 그러나 방사성옥소는 비교적 유기화합물의 성질을 적게 변화시키면서 표지 시킬 수가 있다.

Na^{131}I 은 갑상선질환 진단 및 치료에 가장 많이 사용되며 ^{131}I -사람혈청알부민(human serum albumin : HSA), ^{131}I -거대응집알부민(macroaggregated albumin : MAA)등과 같이 고분자화합물에 표지된 것들과, ^{131}I -오르소오도히프란산(orthoiodohippuric acid : OIH) ^{131}I -로즈벵칼(rose bengal); ^{131}I -요오도콜레스

테롤(iodocholesterol), ^{131}I -올레인산(oleic acid)등과 같이 저분자물질에 표지된 것이 있다. 종양표지자(tumor marker)에 대한 단세포군 항체가 제조됨에 따라 이들을 ^{131}I 로 표지하여 악성종양의 진단 및 치료에 사용하는 연구가 진행되고 있다.

^{131}I 은 베타선을 방출하지 않는 순수한 감마선원으로 에너지는 159keV이고 반감기가 13.3시간으로서 체내영상을 얻기에 이상적인 물리적 성질을 가지고 있다. 그러나 사이클로트론으로 만드는 과정에서 ^{125}I 혹은 ^{124}I 등의 방사성동위원소가 불순물로 포함되며(표3-6) 가격이 비싼 단점이 있다. ^{131}I 로 표지된 많은 방사성의약품들을 ^{123}I 으로 대체하는 연구가 진행되고 있으며 ^{123}I 로 표지된 많은 방사성의약품들을 ^{123}I 으로 대체하는 연구가 진행되고 있으며 ^{123}I -N, N, N'-trimethyl-N'-(2-hydroxy-3-methyl-5- ^{123}I -iodobenzyl)-1, 3-propanediamine(HIPDM)등이 개발되어 뇌영상을 얻는데 사용되고 있다.

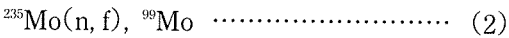
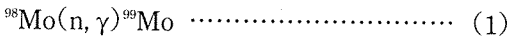
^{125}I 은 전자포획(electron capture : EC)에 의해 35keV의 감마선을 방출하는데 에너지가 약해서 조직흡수가 많고 반감기가 60일로 너무 길어 체내영상을 얻는데는 적합하지 못하다. 그러나 각종 항원이나 항체에 표지가 잘되고, 간단하고 쉽게 방사능을 측정할수 있는 특성을 가지고 있으므로 대부분의 방사면역측정법에 사용된다.

III. 테크네슘으로 표지된 방사성의약품

섬광카메라(scintillation camera)로 영상을 만들 때 사용되는 여러 방사성동위원소들 중 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 은 가장 우수한 물리적 성질을 갖추고 있는 방사성동위원소이다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 반감기가 6시간이며 베타선방출은 없다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 방출하는 140keV의 감마선은 조직을 잘 투과하고(4.6cm의 조직 통과시 50%가 흡수됨), 조준(collimation)이 쉽다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 는 물리적 성질이 우수할 뿐만 아니라 다른 동위원소들에 비해 발생기(generator)로 부터 값싸고 손쉽게 구할 수 있기 때

문에 핵의학에서 가장 널리 사용되고 있다. 테크네슘 발생기는 알루미나칼럼(alumina column)에 몰리브덴-99(Molybdenum-99 : ^{99}Mo)을 흡착시켜 만든다. 반감기가 2.8일인 ^{99}Mo 는 베타, 감마 붕괴를 하여 반감기가 6시간인 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 생성하고 이 두 핵종이 방사평형을 이룬다. 생성된 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 은 생리식염수에 의하여 용출될 수 있고 이때 테크네슘의 화학형태는 NaTcO_4 로서 산화수가 7+로 안정한 형태를 하고 있다. 알루미나칼럼 위에 있는 ^{98}Mo 는 알루미나에 대한 흡착력이 매우 강해 생리식염수로 용출되지 않는다. ^{99}Mo 는 ^{98}Mo 에 중성자 조사를 하여 만들거나 (1), ^{235}U 의 핵분열생성물에서 분리해낼 수 있다(2).



현재 사용되고 있는 발생기는 거의 모두 핵분열생성물에서 정제한 ^{99}Mo 을 사용한다. 그 이유는 중성자조사에 의해 만들어진 ^{99}Mo 는 담체를 많이 함유하고 있어서(비방사능이 10Ci/g정도) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 부하시킬 수 있다. 이 경우 “ ^{99}Mo breakthrough”가 적게 나타나고 소량의 생리식염수로도 용출 가능하다.

테크네슘은 원자번호 43으로서 주기율표에서 망간(Mn)과 레니움(Re)과 같은 열에 있다. 전이금속 VIIB족에 속하며 이상기체의 전자배치 바깥으로 7개의 전자를 가지고 있는데 이들 모두를 쉽게 잃어버려 7+의 산화상태인 과산화테크네슘(TcO_4^-)형태로 존재할 때 가장 안정하다. 그러나 테크네슘의 산화상태는 1-에서 7+까지 모든 상태가 보고되고 있으며 이러한 이유로 화학적으로 매우 복잡하고 다양한 화학형태로 존재할 수가 있다. 과산화테크네슘 형태의 테크네슘은 매우 안정하여 다른 물질과 결합이 불가능하다. 그러나 적당한 환원제를 사용하여 산화수를 3+, 4+, 5+ 등으로 낮추면 여러가지의 배위자(ligand)와 착화합물(complex)을 형성하

로 각종 화합물에 표지할 수 있다. 착화제들 중 분자에 여러 개의 배위자를 가지고 있어서 고리 모양의 착화제를 형성하는 것을 특별히 착화물(chelate)이라 한다. 예외로 테크네슘 유황교질은 유황테크네슘(technetium sulfide)의 불용성 때문에 산화상태에서 안정하므로 산화수 7+ 형태로 존재한다. 이물질의 화학구조는 Tc_2S_7 인 것으로 보고되었다.

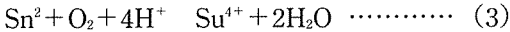
테크네슘의 산화수를 낮추기 위해 사용되는 환원제는 주석(stannous)이온, 제일철(ferrous)이온,제이철(ferric)이온과 비타민 C의 혼합물, 소듐 보로하이드라이드(sodium borohydride), 진한 염산, 소듐 다이치오나이트(sodium dithionite),하이포스포르스산(hypophosphorus acid), 하이드라진(hydrazine)등 많이 있으나 SnCl_2 가 가장 많이 쓰이고 있다. 그 이유는 다른 환원제들에 비해 테크네슘을 가장 정량적으로 환원시키고, 결합하지 않은 테크네슘을 분리해 내야 할 필요가 없이 즉석에서 쓸 수 있는 키트를 제조할 수 있기 때문이다. 이외에도 설파하이드릴(sulfhydryl)기와 알데하이드(aldehyde)기가 환원제로 사용되기도 하였으나, 효율을 높이기 위해서는 열(heat)과 시간이 필요하기 때문에 편리한 방법이 아니다.

테크네슘 표지용 방사성약품 키트는 과산화 테크네슘과 혼합시키면 특정 방사성의약품으로 표지되는 성질을 가진 비방사성화합물이 들어 있고 멸균된 바이알이다. 키트 안에 들어 있는 물질은 배위자, 환원제(주로 SnCl_2), 안정제, 분산제등이다.

주석이온의 가장 큰 문제점은 중성 pH에서 물과 쉽게 반응하여 불용성인 교질 같은 수산화물을 만드는 것이다. 이것을 막기 위하여 다량의 배위자를 추가하여 착화제로 만들어 수용성을 유지하게 한다. 배위자는 보통 총 주석 몰 수의 10에서 20배가 많은 몰수로 첨가하여 모든 주석이 착화로 존재하게 만든다.

주석이온은 강한 환원제로서 산소에 의해 쉽게 산화가 된다. 따라서 키트 내에 공기가 유입되지 않게 완전 밀봉을 하여야 하고 키

트 제조시에는 질소를 통과시키는 상황에서 제조를 하여야 한다. 또한 테크네슘 용액으로 표지시킨 후에도 공기와의 접촉을 피해야 한다. 주석 이온이 산소에 의해 산화가 되는 화학식은 다음과 같다.



주석이온이 산화가 되어 농도가 낮아지면 환원력이 약해져서 과산화테크네슘이 생기게 되어 방사성의약품의 기능이 저하된다. 그 외에도 방사분해에 의해 생성된 유리 라이칼이 과산화테크네슘을 생성시키는 중요한 원인이 된다. 또한 이미 배위자에 결합된 테크네슘이라도 유리 라디칼에 의해 과산화테크네슘으로 떨어져 나올 수 있다. 유리 라이칼이 생기는 주 원인은 산소와 방사선이다. 과량의 테크네슘을 키트에 넣고 산소를 주입하면 많은 자유 라이칼을 생성하여 과산화테크네슘을 생성하게 된다. 유리 라이칼의 생성을 억제하기 위하여 과량의 주석 이온을 첨가하면 효과를 볼수가 있으나 pH가 중성 이상으로 높아지면 주석이 가수분해하여 불용성 수산화물을 만드는 문제가 생기므로 다른 안정제를 넣어 주는 경우가 있다. 대표적인 예가 그림 1의 비타민 C와 gentisic acid이다. 이들은 수소 원자를 유리 라디칼에 건네 주어 중화시키고 자기 자신은 공명안정화된 즉, 활성이 없는 유리 라이칼로 변화하여 테크네슘 착화제를 공격하지 않게 된다.

테크네슘을 이용한 방사성의약품의 작용은 테크네슘과 착화제를 형성하는 배위자의 성질에 의해 결정된다. 따라서 테크네슘의 사용은 수 많은 배위자의 개발에 따라 사용량이 급속히 늘어났다. 환원된 테크네슘과 착화제를 형성할 수 있는 배위자는 테크네슘과 이온 결합을 할 수 있는 이온된 산소 원자, 혹은 공유 결합의 일종인 배위 결합을 할 수 있는 질소와 유황원자를 가지고 있다 (그림 2). 예를 들어 다이에틸렌트리아민펜타아세트산(diethylenetriamine pentaacetic

acid : DTPA), 2, 6-diisopropyl-acetanilidoiminodiacetic acid(DISIDA)와 같은 배위자는 카르복실기(carboxy)의 산소와 3급 아민은 질소가 착화제 형성에 참여하고, 글루코헵토네이트(glucoheptonate : GH)는 카르복실기와 수산기의 산소가 착화제 형성에 참여한다. 피로인산염(pyrophosphate : PPi)과 메틸렌다이포스포네이트(methylenediphosphonate : MDP)는 인산기의 이온화된 산소가 테크네슘과 착화제를 형성한다. 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)는 치올기의 유황이 착화제를 형성하고 다이아민디치올(diaminedithiol : DADT) 계통의 화합물들과 mercaptoacetylglcylglycylglycine(MAG₃)는 치올기의 유황과 아민의 질소가 착화제를 형성하는데, 착화제 형성에 참여하는 유황과 질소의 수가 각각 2개, 2개 및 1개, 3개이므로 N₂S₂와 N₃S 화합물로 불리어 진다. 테크네슘과 단백질과 같은 고분자 화합물간의 화학결합 형태를 규명하는 연구가 진행되고 있고 최근의 연구에 의하면 시스테인(cystein) 잔기의 치올기가 가장 중요한 역할을 한다고 보고되었다. 근래에 실용화되어 사용량이 급증하고 있는 이소니트릴(isonitrile)계 화합물인 mthoxyisobutylisonitrile(MIBI) 같은 화합물은 산소, 질소, 유황이 아닌 탄소 원자가 직접 테크네슘과 결합을 한다. 이는 무기화학에서 연구되고 있던 물질이 실용화에 성공한 대표적인 한가지 예라 할수 있다. Hexamethylenepropyleneamineoxime(HMPO) 같은 화합물은 2급 아민과 옥심(oxime)기의 질소원자가 착화제형성에 관여하여 지용성의 착화물을 형성하는 흥미 있는 물질이다. 이와 같은 배위자의 개발은 앞으로도 계속되어 수 많은 유용한 방사성의 착화물을 형성하는 흥미 있는 물질이다. 이와 같은 배위자의 개발은 앞으로도 계속되어 수 많은 유용한 방사성의약품이 개발될 것이다.

IV. 기타 금속으로 표지된 방사성의약품

가. Gallicem-67(⁶⁷Ga)

⁶⁷Ga은 양성자나 중수소를 농축 아연 표적에 조사하여 만든다. 이 반응은 반드시 핵종 불순물이 없는 상태에서 일어나야 한다. ⁶⁷Ga은 베타 입자의 방출없이 전자 포획에 의하여 7시간의 반감기를 가지면서 붕괴한다. ⁶⁷Ga은 93keV에서 296keV 까지의 광자를 방출한다.

⁶⁷Ga은 주기율표에서 IIIA족의 금속에 속하고 주로 3+가로 존재한다. 염화물 형태나 구연산과의 착화제로서 인체에 주사하고 혈액내에 들어가면 트랜스페린(transferrin)같은 단백질과 즉시 결합한다. 갈륨-트랜스페린 착화물의 안정상수가 갈륨-염화물이나 갈륨-구연산염의 안정상수보다 훨씬 크기 때문에 평형 상태에서 주로 갈륨-트랜스페린으로 존재한다. 따라서 갈륨-구연산염이나 갈륨-트랜스페인은 체내에서 비슷한 동태를 보인다.

나. Indium-111(¹¹¹In)

¹¹¹In은 농축은(銀)이나 카드뮴 동위원소의 사이클로트론 충격에 의하여 생성된다. ¹¹¹In은 173keV(89%)와 247KeV(94%)의 감마선을 방출 하면서 붕괴한다. 따라서 100개의 붕괴 당 183개의 광자를 얻게 된다(⁶⁷Ga은 93). ¹¹¹In로 표지된 화합물중 옥신(oxine)이 있는데 이는 지용성이 커서 세포막을 잘 투과하고 한번 세포내에 들어가면 빠져나오지 않는 성질이 있어 각종 혈액세포의 표지에 사용되지만 가격이 비싸서 테크네슘으로 표지된 HMPAO로 대체되고 있다. 단세포군 항체에 DTPA를 공유 결합시킨 다음 ¹¹¹In을 표지하면 높은 수율로 표지가 되므로 이를 이용하여 각종 종양의 진단에 사용되고 있다.

다. Thallium-201(²⁰¹Tl)

²⁰¹Tl천연적으로 존재하는 탈륨 금속박(metal foil)을 양자로 조사하여 ²⁰¹Pb을 생성시킨다. 이를 탈륨으로 부터 분리해 내면 ²⁰¹Pb이 무담체 형태의 ²⁰²Tl으로 9.4 시간의 반감기로 붕괴한다. ²⁰¹Tl은 73시간의 반감기를 가지면서 전자포획에 의하여 붕괴한다.

²⁰¹Tl-염화탈륨의 형태로 공급되는 ²⁰¹Tl은 심근영상에 널리 사용된다.

저산소(hypoxia)의 상태에서 칼륨 유사체인 탈륨은 Na-K ATPase시스템에 의해서 심근(myocardium)에서 추출된다.

라. Cobalt-57(⁵⁷Co)

무담체인 ⁵⁷Co는 철이나 망간을 사이클로트론으로 조사함으로써 얻어진다. ⁵⁷Co는 122keV(87%)와 136keV(11%)의 광자를 방출하면서 전자 포획에 의하여 붕괴된다.

⁵⁷Co는 비타민 B₁₂에 표지하여 쉐링검사(Schilling test)에 사용하며 또한 블레오마이신(bleomycin)을 표지하는데 쓰고 있다. 어떤 종양에서는 ⁵⁷Co-블레오마이신이 ⁶⁷Ga-구연산보다 더 예민하게 섭취되고 것으로 보고되었다.

IV. 양전자방출 방사성의약품

양전자는 보통 전자와는 달리 1+가의 전하를 띤 전자로서 중성자 대 양전자의 비율이 매우 작은 원자들에서 방출된다. 양성자 하나가 중성자 하나로 변하게 되므로 더 안정한 원자로 변하게 된다. 이때 방출된 양전자가 음전자와 만나면 함께 소멸하면서 2개의 511keV의 광자를 정반대 방향으로 방출하게 되는데 이 장치를 포착하는 장치를 이용하여 영상을 만들수 있다. 핵의학에서 주목 받고 있는 양전자 방출체들은 ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C, ¹⁸F등이다.

이들은 ¹⁸F을 제외하면 모두가 생물체를 구성하고 있는 주요 원소이다. ¹⁸F은 원자크

기가 작은 할로젠족 원소로서 각종 유기화합물에 그 화합물의 성질변화를 일으키지 않은면서 표지할수 있다. 따라서 방사성 표지시 유기화합물의 성질을 크게 변화시키는 테크네슘이나 옥소에 비해 방사성의약품으로서의 개발 잠재력이 매우 크다.

핵의학에서 중요한 양전자방출체들은 반감기가 매우 짧고 광자의 흡수신량이 적다. 따라서 많은 양을 환자에 투여할 수 있어 매우 좋은 영상을 얻을 수 있다. 짧은 반감기 때문에 일반적으로 사용 장소에서 의료용 사이클로트론으로부터 직접 생산하여 바로 사용한다. 이 경우 의료용 사이클로트론의 설비, 작동 등에 많은 비용이 소요되므로 테크네슘이나 옥소 등의 방사성동위원소에 비해 가격이 훨씬 비싸다는 결점이 있다. 현재 사용되고 있는 양전자방출방사성의약품은 ^{11}C , ^{13}N 와 같은 아주 단순한 분자에서 부터 ^{18}F -2-플루오르디옥시글루코즈(flurodeoxyglucose), ^{11}C -팔미틴산, ^{18}F -도화 등 수많은 방사성의약품들이 개발되어 있다. 국내에는 서울대학교병원을 비롯하여 몇 군데에 PET센터가 설치되어 가동을 곧 시작하게 될 것이므로 앞으로 이 분야에서 핵의학의 무궁한 발전이 있게 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Tubis M, Wolg W : Radiopharmacy, John Wiley and Sons, 1976.
2. Bayly Rj, Anthny E, Fvans JS : Synthesis of labeled compounds. In : Tubis M. Wolf W(eds), Radiopharmacy. New York, Wiley 1976
3. Bolton AE. Hunter WM : The labeling of proteins to high specific radioactivities by conjugation of a I-125 containing acylating agent. Biochem J 133 : 529, 1973
4. Brine WH : Sterile kits for the preparation of radiopharmaceuticals : Some basic quality control considerations. In : Subramanian G, Rhodes B, Cooper J, Sodd V (eds), Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine. p246. 1975
5. Krohn KA, Jansholt AL : Radiopharmaceutical quality control of short-lived radiopharmaceuticals, Int J Appl Radiat Isot 28 : 213, 1977
6. Robbins PJ : Chromatography of technetium-99m radiopharmaceuticals-A practical guide. New York, Society of Nuclear Medicine. 1984.
7. 정재민, 최석례, 정준기 “방사성의약품” 고창순 편저 “핵의학” p37-55. 1992