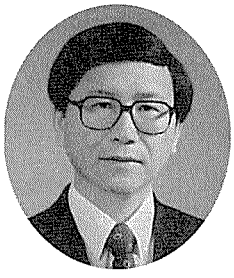
치료용 방사성의약품의 개발과 임상응용



박 경 배
한국원자력연구소 책임연구원
동위원소 · 방사선응용연구팀

1. 서론

체내의 병소에 치료선량의 방사선을 가할 수 있는 방사성의약품의 이용은 반세기 이상으로 거슬러 올라간다. 치료에 사용될 수 있는 다양한 방사성핵종들이 개발되었고 이들 대부분은 β선을 방출하는 핵종들이나 Bi-212, At-211 등 α방출 핵종들도 이에 포함되어 있다. 갑상선 질환의 치료에 널리 사용되어 온 $Na^{131}I$, 골수증식성질환 치료제 $Na_3{}^{32}PO_4$ 등이 그 대표적이라 할 수 있다. 같은 기간에 걸쳐 다른 치료용 방사성의약품이 상당량 소개는 되었지만 지난 10년간 몇 개의 의약품만이 일상적으로 치료에 이용되어 왔으며 그 대표적인 것이 신경 내분비계 종양 치료제 ^{131}I-MIBG와 골전이암의 통증 완화제 $^{89}SrCl_2$ 이라 할 수 있다.

종래의 방사선치료가 암치료에 있어서 중요한 역할을 해 왔지만 치료지역 주변의 2차 종양에는 직접적인 영향이 없다. 대조적으로 병소조직에 의해 선택적으로 섭취될 수 있도록 설계한 방사성의약품의 체내투여는 널리흩어져 있는 질환을 치료할 수 있는 기회를 제공해 준다. 이 때 중요한 것은 정상조직의 방사선피폭은 최소화하고 병소의 방사선조사는 최대화 하는 것이며 이것이 바로 부작용을 최소화 할 수 있는 길이다.

지난 10년간 방사성의약품의 치료적 응용에 대한 새로운 관심이 고조되어 왔다. 그 주된 이유는 병소에 보다 선택적으로 방사성핵종을 표적시킬 수 있는 새로운 운반체분자의 개발과 바람직한 물리적 특성을 지닌 방사성핵종들의 이용이 용이했기 때문이다. 방사성의약품은

일반의약품과는 달리 방사선에 의한 위험성이 보다 크기 때문에 전술한 바와 같이 선택성이 높아야 하는 전제조건이 따르게 된다. 따라서 이러한 우수한 선택성을 지닌 방사성의약품은 그 생명주기가 길게 마련이며 이를 대체할 수 있는 일반의약품의 개발은 그렇게 쉽지만은 않을 것이다.

최근에는 새로운 첨단 의료기기 및 장비의 개발로 암의 조기진단이 가능해졌지만 최종목표가 암의 예방 및 치료에 있다면, 바로 암치료에 일익을 담당할 수 있는 치료용 방사성의약품의 개발 및 응용은 21세기에는 더욱 활발해 질 것으로 전망되며 본 인도 이러한 추세에 맞추어 홀뮴-166(Ho-166) 핵종을 이용한 새로운 개념의 피부암치료용 ^{166}Ho -patch, 간암, 낭성뇌종양, 복강내전이암, 류마티스관절염 등 난치성질환 치료용 ^{166}Ho-chitosan complex를 개발, 그 응용분야를 점차적으로 개척해 나가고 있다.

2. 본론

1)방사성핵종 치료효과를 결정하는 인자

병소(표적)에 방사성핵종을 최대로 집적시키는 반면에 정상조직에서의 농도는 최소화하는 방사성핵종 치료효과에 관련된 몇가지 요인들이 알려져 있다. 표적내에서 방사성핵종의 붕괴로 인한 방사선조사가 표적영역내의 조직에 국한되어야 하는 것이 매우 중요하다. 예를 들어 감마선조사의 경우 치료효과의 기여도는 적지만 비표적조직의 조사는 증가시키기 때문에 바람직하지 않다. 다소의 방사성핵종들로부터 방출되는 방사선은 용적이 큰 질환의 치료에는 보다 우수하지만 다른 몇몇 핵종들은 방사선조사 영역이 매우 짧아서 용적이 작은 것에 보다 효과적이다. 중요한 요인은 종래의 방사선치료가 고선량율 조사를 하는것에 반하여 방사성핵종 치료는 저선량율 조사에 의하여 어떻게 표적의 상대적 민감도를 높이느냐 하는데 있다.

가. 방사성의약품의 선택

치료용으로서 이상적인 물리적 생물학적 방사성의약품의 특성은 대량의 방사선흡수선량을 종양이나 환부조직이 받을 수 있도록 하되 정상조직에 대해서는 최소량이어야 한다. 이렇게 하기 위해서는 적절한 방사성핵종의 사용, 투여시 화학형 투여경로 등 치료반응을 나타내기 위해 충분한 농도로 표적조직에 선택적으로 집적될 수 있도록 하는 것이 필요하다.

첫째, 방사성핵종 선택으로서 이상적인 치료핵종은 비투과성 방사선(하전입자)이 풍부하고 투과성 방사선(γ또는 X 선)은 적은 것들이다. 이러한 핵종들이 표적에 의해 선택적으로 집적되었을 때, 이들의 에너지가 상대적으로 적은 용적내에서 흡수되어야 한다. 방출입자의 형태에 따라서 투과범위, 선에너지전달(LET) 준위, 상대적 생물학적효과(RBE) 등이 다르다. 특수 응용목적에 필요한 입자 방출형태는 표적위치 내에서 핵종의 미세분포에 따라 좌우된다. 어떠한 γ선 방출도 비표적조직에 방사선조사를 추가로 하게 되지만, 100~200 keV 에너지 영역에서의 소량은 신티그래피영상화에 유용하다. 따라서 표적과 비표적 영역간의 핵종분포도를 가시화 할 수 있는 장점이 있다.

치료에 적합하다고 생각되는 방사성핵종은 크게 세 분류로 나눌 수 있다. 즉, β입자방출, α입자방출, 그리고 Auger 및 Coster-Kronig 전자 방출체이다. 치료용으로 가장 널리 사용된 핵종들의 특성이 수록되어 있다. 일상적으로 사용되고 있는 핵종들의 대부분이 β방출체이며 그 LET는 낮고 RBE는 1이다. 투과거리는 매우 가변적이어서 Er-169(1.0㎜)에서 Y-90(12.0

㎜)까지 다양하다. 그럼에도 불구하고 β입자의 투과영역은 대표적인 세포의 직경(5~20㎛)보다는 훨씬 크다. 따라서 전체세포 및 주위세포도 방사선조사를 받게 된다. β입자는 미시적질환(<1.0㎜ 직경)의 치료에 있어서 반드시 가장 좋은 것만은 아니다. 이 경우에는 높은 LET 및 RBE를 가진 α입자가 이론상으로는 매우 유리하나 이들의 높은 LET가 세포의 손상회복 능력을 제한시킬 수 있다.

α입자는 그들의 에너지를 짧은거리(40~80 ㎛ for 5~8 MeV particle)에 걸쳐 전달하며 β입자에 비해 상대적으로 적은 α입자로도 세포를 불활성화하는데 충분하다. α 방출핵종을 함유한 미시적질환으로부터 매우 적은 방출에너지가 이탈하지만, 반면에 이들의 전체종양이 방사선피폭을 효율적으로 받기 위해서는 종양내의 대부분의 암세포 또는 그 인접세포에 의하여 섭취되어야 한다는 점이다. 임상적인 방사성핵종치료에 있어서 α방출체의 응용은 아직까지 실험단계에 있고 안전성 확보를 위해 연구가 더 계속되어야 할 것이다.

Auger 전자는 α입자보다도 더 짧은 영역을 갖고 있다 (I-125로 방출되는 주된 Auger 전자는 10nm). 만약 핵종이 세포핵내에 삽입되면, 대부분의 에너지가 핵내에 전달되어 세포 DNA를 파괴시킨다. 이런 경우 이들의 독성은 고 LET의 α입자와 비슷하다.

Auger 전자방출체의 세포독성은 만약 핵종이 표적세포 표면에만 부착되거나 세포질내에 존재하게 되면 훨씬 적어질 것이다. Auger 전자방출체에 근거한 치료 방사성의약품은 전체종양세포내로 핵종이 삽입되어야 한다. 따라서 표적세포에 선택적으로 근접 유도할 수 있는 방법과 세포핵 속으로 이들 핵종을 삽입할 수 있는 후속방법이 개발되어야 한다.

표적이 조사되는 시간의 과정은 물리적 반감기와 생물학적 turnover 양자에 관련되어 있다. 적당한 방사성핵종을 선택하는데 있어서 고려해야 할 사항은 국소화율, 정상조직내에서의 정체시간에 대한 표적조직에 있어서의 방사성의약품의 turnover이다. 만약 방사성의약품이 종양내에 서서히 모이나 핵종의 반감기가 짧으면 대부분의 핵종은 표적에 도달하는 도중에 붕괴할 것이다. 따라서 선량의 대다수가 비표적장기에 전달되게 된다. 만약 반대로, 핵종의 반감기가 길고 방사성의약품이 표적에서 빠르게 대사되면 이 역시 비표적 대 표적의 흡수선량비가 최적치보다 작게 된다. 임상적 응용의 관점으로부터 추가로 고려해야 할 사항은 핵종의 반감기는 제조공급과 실제 현장에서 사용하기에 충분할만큼 길어야 한다.

방사성핵종의 화학적 성질에 따라 이들을 표지하기 위한 운반분자의 형태가 정해진다. 성공적인 치료제를 개발하는데 있어서 종양특이항원에 핵종을 표지할 수 있는 방법이 강구되어야 하며 형성된 착물은 안정하고 수용체 특이성을 유지해야 한다. 착물이 표적에 도달한 후 대사가 일어날 때 만약 그 핵종이 착물로부터 완전히 분해 된다면 방사능의 재분포율과 지점은 방사성핵종의 성질에 따라 좌우될 것이다.

둘째, 약제학 및 생리학적 요인들로서는, 방사능이 조직에 국소화하는데 영향을 미치는 요소들은 방사성의약품의 물리학적 및 화학적 성질의 투여경로가 여기에 포함된다. 많은 생리학적 과정들 역시 방사성의약품의 생체분포도와 소거에 영향을 미칠 것이며, 병이 진행중이거나 약품을 병용할 때는 더욱 그렇다. 방사성의약품이 환자의 체내에 투여된 다음 최대분포도는 체내에서 물질이 희석되고 세포속으로 운송되는 정도, 물질에 친화성이 있는 세포에 혈액이 공

급되는 정도 및 위치, 물질이 대사되고 체외로 배출되는 방식 등의 여러 가지 요인들에 의해 결정된다. 표적조직에 보다 많이 집적시켜 높은 방사선량을 표적조직에 전달하기 위하여 이들 생리학적 과정의 하나를 인위적으로 피하여 나가는 몇 가지 방법들이 제안되어 왔다. 고형종양내 방사성의약품의 직접주사 뿐만 아니라 동맥내 및 체강내 투여 등이 여기에 포함된다.

방사성의약품은 다양한 화학적 물리학적 특성을 나타내며 표적조직에 이들을 국소화시키기 위한 몇 가지 다른 메카니즘들이 개발되었다. 세포핵의 DNA내로 방사성핵종을 삽입하는 것이 가능하며 방사성표지 뉴클리오타이드의 경우가 그렇다. 어떤 방사성의약품은 특정 대사경로를 거침으로써 세포내로 들어가는 통로가 열려 집적되고 다른것들은 세포내 수용체에 집적될 수 있다. 방사성표지 항체 및 소마토스타틴 유사체 같은 것들은 세포외 수용체 메카니즘에 의해 종양세포 표면에 그들 자신들을 부착시킨다. 다른 치료제들의 경우는 자연적인 대사과정을 이용하여 표적세포의 최근접위치로 이들이 보내진다 (예, intrafollicular 교질에 저장된 방사성요오드-131에 의한 갑상선세포 조사). 한편으로는 동맥 또는 체강내로 국소 또는 국부투여를 통해 목적을 이룰 수 있다.

방사성의약품의 분포도는 약품의 병용에 의해 변경될 수 있다. 체내분포도에 미치는 영향이 알려진 몇몇 약품들이 표적조직의 방사성의약품 섭취를 증가시키기 위해 일부러 사용된다 (nifedipine이 ^{131}I-MIBG 섭취증가에 사용). 비 처방산물을 포함한 다른 약들도 방사성의약품 섭취에 역영향을 미칠 수 있으며 이러한 상황에서는 치료전에 이들을 복용하는 것을 중단해야 할 필요가 있다.

2) 임상응용

많은 다른 방사성의약품들이 과거 50년간에 걸쳐 여러 가지 악성 및 양성 종양의 치료에 임상적으로 적용되어 왔다. 그렇지만 보고된 응용의 상당수가 소수의 환자에 대한 탐구차원의 연구 성격이었으며 상대적으로 소수의 방사성의약품에 대해서는 충분히 평가가 되어 왔다. 결론적으로 소수의 방사성의약품만이 상업적으로 개발되었으며 일상적 치료제로서 자리를 잡게 되었다. 이 범주에 속하는 것들이 갑상선질환치료제 $Na^{131}I$, 혈액질환치료제 $Na_3{}^{32}PO_4$, 전이성 골질환 통증조절제 $^{89}Sr\,Cl_2$, 신경내분비 종양치료제 ^{131}I -MIBG, 체강내 치료용 ^{90}Y 또는 ^{32}P 콜로이드 등이다. $Na^{131}I$는 갑상선질환치료제로서 그 역사가 길고 지금까지도 널리 사용되고 있는 것으로서 더 이상 논할 필요가 없을 것으로 생각된다. 여기서는 치료 분야별로 기존의 방사성의약품 및 이를 대체할 수 있는 최근 연구중인 방사성의약품을 소개하고자 한다.

가. 신경내분비 종양의 치료

Metaiodo-benzylguanidine(MIBG)은 구조상으로 아드레날린 신경원차단제 guanethidine 및 신경전달물질 noradrenaline과 유사하다. 이와같은 구조상의 유사성 때문에 부신수질 및 교감신경 분포가 풍부한 다른 조직에 의해 섭취되지만 노르아드레날린과는 달리 대사되지 않고 변화되지 않은채 그대로 뇨로 배설된다. ^{131}I 표지 ^{131}I-MIBG는 원래 phaeochromocytomas 위치를 알아내는 수단으로서 연구되었지만 neuroblastoma, carcinoid tumors, non secreting paragangliomas, 갑상선의 medullary carcinoma를 포함한 다른 신경내분비 종양에 의해서도 역시 섭취된다는 사실이 확인되었다. 그 후 ^{131}I MIBG는 이들의 진단 및 치료에 사용되어 왔다. ^{131}I 대신 ^{125}I 표지 ^{125}I-

MIBG를 이용한 약간의 예비실험이 수행되어 왔으며 이것은 미소전이를 파괴하는데 보다 효과적이지만 현재로서는 대부분의 환자들이 ^{131}I MIBG로 치료를 받고 있다. 5가 산화상태의 Re -186으로 표지된 새로운 ^{186}Re(V)-DMSA가 갑상선의 medullary carcinoma 치료에 있어서 ^{131}I-MIBG 대체품으로 이용될 수 있을 것이다.

모든 종양이 다 ^{131}I-MIBG를 농축시키는 것은 아니며 그 이유는 아직 명확치 않다. 따라서 치료 이전에 추적자적 치료량으로 먼저 진단적 핵종영상화를 실시하는 것이 필수적이나 때로는 섭취부위가 치료용량을 사용한 후에야 비로소 방사성핵종 영상화가 뚜렷하게 된다. ^{131}I MIBG로 신경내분비 종양을 치료한 경험이 과거 10년간에 걸쳐 축적되어 왔다. 비록 상대적으로 많은 섭취가 되더라도 모든 종양이 이러한 치료에 잘 반응하지 않는 경우도 있지만, 종양용적의 축소 및 질환의 퇴화를 위해 ^{131}I-MIBG를 제한적으로 사용할 수밖에 없는 요인은 골수에 미치는 방사선량을 고려하지 않을 수 없기 때문이다. 종양을 사멸시킬 수 있을 정도의 방사선량은 투여방사능을 높게 함으로써 가능하겠지만 골수에 비가역적인 손상과 더불어 마찬가지로 간에도 손상이 따를 수도 있을 것이며 전신조사 및 골수보호와 결합된 보다 새로운 ^{131}I-MIBG 치료기술이 어린이 신경아세포종 치료수단으로서 최근에 연구되고 있다. 우리나라의 경우도 ^{131}I-MIBG의 수요가 매년 증가하고 있는 추세이다. 한국원자력연구소에서는 「하나로」를 이용 양질의 ^{131}I를 생산하고 있으며 더나아가 ^{131}I-MIBG 대량생산체계를 구축하였기 때문에 이에 대한 연구가 보다 활성화 될 것으로 기대된다.

나. 골 전이 종양 및 골수종 치료

전립선, 유방 및 폐암 환자에서 흔히 발견되는 것이 골전이 이며 이들 환자의 골격통증을 조절하는 것이 큰 문제로 대두되고 있다. 진통제와 결부한 외부방사선치료는 주요치료 수단이 되고 있지만 치료할 수 있는 신체부위에 한계가 있다. 유방암 및 전립선암 환자에서 골 전이는 주로 여러개이고 간혹 널리 퍼져 있는 경우도 있다.

이론상으로는 적당한 치료방사성의약품의 체내투여는 퍼져 있는 질환을 치료하는 보다 특이적이면서도 독성이 적은 방법이 될 수 있다.

골 전이암을 치료하고 통증을 완화시키기 위한 효과적인 방사성치료제 개발은 핵의학에 있어서 하나의 오랜 도전이 되어 왔다. 이상적으로는 방사성의약 화합물은 전이 병소에 축적되어야 하지만 그러나 정상골격에는 그렇지 않아야 한다. 갑상선암 및 신경아세포종 같은 몇몇 종양은 골격에 전이되고 종양특이성을 지닌 ^{131}I- MIBG로 치료될 수 있다. 그렇지만, 골격에 전이되는 일차 종양의 대다수의 치료를 위해 현재 사용하고 있는 치료제들은 불행하게도 모두가 골격친화성 물질이어서 골수를 조사하게 된다. 4가지 β방출 핵종 (^{32}P, ^{89}Sr, ^{186}Re, ^{153}Sm)이 다양한 화학형으로 골 전이암 치료에 이용되어 왔다. ^{32}P와 ^{89}Sr은 순수 β선 방출체로서 상대적으로 긴 반감기를 가지고 있는 반면에 ^{186}Re과 ^{153}Sm은 짧은 반감기를 갖고 있다. 그리고 이들은 적당한 선을 방출함으로서 신티그래프영상을 얻을 수 있고 방사선 선량측정을 위한 정량화도 가능하다. 또한 이들은 고유의 골친화성이 없기 때문에 ^{186}Re-HEDP, ^{153}Sm EDTMP처럼 유기리간드 화합물과 착물을 형성하여야 비로소 치료제로서 역할을 다할 수 있다. 최근에는 ^{186}Re 대신 반감기가 17시간인 ^{188}Re을 이용한 연구가 활발히 진행중이다. 이

것은 ^{188}W ^{188}Re 발생기 제조가 가능하며 무담체로서 ^{99m}Tc과 비슷한 화학적 성질을 갖고 있어 새로운 의약품개발이 가능하기 때문에 그 응용범위가 매우 클 것으로 생각된다. 최근에는 골수종의 골수치료제 ^{166}Ho-DOTMP의 유효성, 안전성, 독성검사를 위한 제1상 임상시험이 진행중에 있으며 이것은 미국 Dow Chemical의 특허품으로서 곧 FDA 인가를 받고 수년내에 시판될 것으로 예상된다.

다. 체강내 치료

체강내 직접투여는 강의 장막내측에 퍼져 있는 종양과 악성종양 삼출액에 존재하는 종양에 방사성의약품을 고농도로 수송할 수 있는 한가지 방법이다. 강으로부터 방사성핵종의 유출을 최소화하기 위하여 보통 콜로이드 형태로 투여한다. 그렇더라도, 핵종의 일부는 림프관 통로에 의해 혈류에 도달하고 또한 콜로이드가 분해되어 이온성 방사성핵종이 새어나가 혈류에 도달함으로써 비표적 조직을 조사하게 된다. 강내치료는 복막, 흉막, 심막의 체강 종양 뿐만 아니라 낭성뇌종양, 척추관 종양에 까지도 응용되고 있다. 암 외의 응용으로서 이 방법이 이용되는 분야는 염증성 관절질환을 치료하기 위한 방사성콜로이드의 관절내 주사로 주로 류마티스관절염 치료에 널리 활용되고 있다.

전에는 ^{198}Au 콜로이드가 가장 널리 사용되었던 치료제이지만 비교적 높은 에너지의 γ선을 방출함으로써 환자 자신의 비표적 조직에 불필요한 방사선 피폭을 받을 뿐만 아니라 다른 주위 사람에게도 영향을 미친다. 따라서 현재 주로 사용되고 있는 것은 ^{32}P, ^{90}Y, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{169}Er 콜로이드 등이다.

종래의 방사성콜로이드는 강내에 투여된 이후 강내에 골고루 분포되지 않고 서로 응집하여 한 곳으로 몰리는 경우가 많으며 무엇보다도 강외로의 유출량이 많아 개선되어야 할 점이 많다. 또한 이들 입자들은 비분해성 물질이어서 체내에 장기간 체류할 때의 부작용도 고려해야 하는 등 단점도 많다.

강내 치료중에서도 가장 널리 사용되어 왔던 분야가 바로 방사선활막절제술이다. 지난 수 십년간에 걸쳐 전술한 바와 같은 방사성콜로이드가 주로 사용되어 왔지만 관절외로의 방사능 누출문제로 인해 최근에는 콜로이드보다 입자가 큰 1~10 ㎛ 영역의 응집입자를 이용한 임상연구 및 새로운 치료제를 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

대표적인 응집입자로서는 ^{165}Dy-FHMA 및 ^{165}Dy-HMA이 잘 알려져 있고 ^{165}Dy의 짧은 반감기(2.3hr)로 인해 이를 생산할 수 있는 원자로주변 지역에서 사용할 수밖에 없는 한계성이 있다. 본 연구팀도 $^{165}Dy/^{166}Ho$ 응집입자 개발연구 및 ^{165}Dy-HMA를 자체개발하여 1993년 3월부터 1995년 말까지 원자력병원과 한양대학교 류마티스센터에서 400여명의 슬 류마티스 관절염 환자를 치료하였다. 이외 $^{186}Re/^{153}Sm$-hydroxyapatite particle, ^{166}Ho-PLA microsphere 등이 알려져 있으나 상품화되어 일상적으로 사용되는 것은 아직까지도 없다.

라. 치료용 방사성의약품의 국부적 이용

종양의 동맥에 주입하는 치료법이 세동맥이나 모세혈관에 우선적으로 걸리는 기름, 콜로이드 또는 입자형의 방사성물질을 이용하여 정상장기에 대한 부작용을 피하고 종양에 방사성핵종의 집적을 높이는 수단으로서 널리 사용되어 왔다. 간에 전이된 종양이나 일차성 간암에서 간동맥과 문맥의 혈류비가 정상조직보다는 크다는 원리에 기초하여 ^{131}I-Lipiodol, Ethiodol, ^{32}P 또는 ^{90}Y 흡착 세라믹 미소구형 등이 최초로 사용되었다. 그러나 문제점으로 알

려진대로 간에 주입된 방사능의 감쇠는 모세혈관에 전색되지 않고 빠져 나가거나 미수구가 분해되어 나가는 것과, 미소구에서 방사성핵종이 녹아나가(leaching)거나 또한 주입시 생기는 역류로 인해 일어난다. 이러한 방사능 누출문제를 해결하기 위하여 ^{31}P 또는 ^{89}Y가 함유된 유리비드 (15~50 ㎛)같은 비분해성 물질을 중성자 조사하여 직접 방사성 유리비드를 제조하고 이를 이용한 예도 보고된 바 있다.

최근에는 Lipiodol을 이용한 ^{90}Y 또는 ^{188}Re 표지화합물 제조 및 동물실험 연구가 진행중에 있으나 아직 임상결과는 보고된 바가 없다. 그러나 ^{131}I-Lipiodol보다 그 제법이 간단치 않아 상품화되어 일상적으로 사용되기는 어려울 것으로 생각된다. ^{131}I-Lipiodol은 프랑스의 CIS-Bio International에서 상품화하였고 주로 유럽지역에서 제한적으로 사용되고 있다.

마. 방사면역치료

단세포군 항체에 ^{99m}Tc, ^{131}In 등을 표지하여 각종 병소를 영상화 할 수 있게 되었다. 대장암, 난소암, 유방암, 악성흑색종, 림프종 등에 대한 특이항체를 방사성 핵종으로 표지하여 영상진단에 이용되고 있다. 같은 원리로 ^{131}I, ^{90}Y, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}As, ^{212}Bi등 치료용 방사성핵종을 표지시켜 방사면역치료에 응용하려는 연구가 활발하다.

바. 새로운 체강내 및 국부적 치료용 홀뮴-166 키토산착물 (166Ho-chitosan complex) 개발

전술한 바와 같이 방사성핵종을 이용한 방사성핵종 치료는 복막, 흉막, 심막 등의 체강종양으로부터 낭성뇌종양, 척추관종양, 류마티스관절염에 이르기까지 실로 다양하게 이용될 수 있지만 아직까지도 이상적인 방사성의약품이 개발되지 못하여 임상적 이용에 제한을 받고 있다. 마찬가지로 종양의 동맥내 주입에 의한 치료도 ^{131}I-Lipiodol만이 상품으로 개발되어 유럽지역에서 제한적으로 사용되고 있을 뿐이다. 본 연구팀도 1987년도에 ^{131}I-Lipiodol를 개발하여 세브란스병원 연구팀에서 임상에 적용한 경험이 있지만 동정맥 shunt가 있거나 미만성의 간암 등에서는 Lipiodol 집적이 낮아 치료효과가 낮은 등 몇가지 단점으로 인하여 현재는 사용되지 않고 있다. 가장 이상적인 치료용 방사성의약품으로서는 체내의 병소에 투여된 이후에도 정상조직 또는 장기로 유출되지 않고 가능한 한 많은 양이 병소에 그대로 머물면서 방사선을 집중적으로 조사함으로써 병소를 치료할 수 있어야 한다. 또한 병소에 상대적으로 많이 집적된다 하더라도 이들이 병소내에서 미시적으로 골고루 분포되어야 균일한 방사선조사를 할 수 있고 결과적으로 정확한 치료선량 측정이 가능하게 될 것이다. 또한 방사능 감쇠, 즉 방사선조사가 다 완료된 후에는 방사성핵종 자신은 물론 그 운반분자 물질까지도 체외로 배출되는 것이 좋다. 이러한 목적을 달성하기 위해서는 생체적합성, 생분해성, 무독성 등의 특징을 지닌 운반체 분자물질과 방사성핵종이 결합된 방사성의약품이어야 한다. ^{153}Sm-Hydroxyapatite 입자, ^{166}Ho-Polylactic acid microsphere등이 바로 천연의 생분해성 물질을 이용한 좋은 예가 될 수 있을 것이다.

방사성의약품의 제형적인 측면에서 볼 때 지금까지 알려진 것은 모두 콜로이드, 응집입자(macroaggregates), 미소구형(microsphere) 제제로서 병소 이외로의 방사능 누출은 최소화 할 수 있지만 주사후에 병소내에서 골고

루 분포되는데는 한계가 따를 수밖에 없다.

본 연구팀은 지금까지 알려진 치료용 방사성의약품의 단점을 보완하고 이상적인 특성을 지닌 새로운 제제를 개발하기 위하여 먼저 쉽게 다량으로 제조할 수 있는 ^{166}Ho 방사성핵종을 선택하고, 다음으로 천연의 폴리머 중에서 무독성, 생체친화성, 생체분해성의 특징을 가진 게껍질 성분중의 하나인 키틴(chitin)으로부터 가수분해하여 얻은 키토산(ch itosan)을 대상으로 하여 연구한 결과 새로운 홀뮴 166 키토산착물(^{166}Ho-chitosan complex, ^{166}Ho-CHICO)를 성공적으로 개발하게 되었다.

무엇보다도 ^{166}Ho-CHICO의 중요한 특징은 산성에서는 액상제제이나 pH 5.6부터는 젤 상태로 변하고 알카리 조건에서는 불용의 입자를 형성하게 된다. 이러한 이유때문에 체내에 투여되면 바로 생리적 pH로 바뀌면서 병소에 그대로 젤 상태 내지는 입자형태로 머물게 되어 투여지점 외로는 누출되지 않는 것으로 생각된다. 액상제제인 ^{166}Ho-CHICO가 이를 알카리처리하여 만든 미소응집입자(5~25㎛)를 각각 랫드 제조한 다음 복강내에 투여하여 정량적 자가방사기록법으로 확인한 결과 전자가 후자보다 훨씬 복막에 골고루 분포되어 있는 것을 확인하였다. 이와 같이 본 ^{166}Ho-CHICO는 세계 최초의 이상적인 특성을 지닌 액상제제로서 그 활용가치가 매우 클 것으로 예상된다. 지난 1994년 7월부터 소간암(직경 4㎝ 이하) 환자의 종양내에 직접 투여함으로써 지금까지 120여명의 환자를 치료하였다. 이 외에 낭성뇌종양치료, 복강내전이암 삼출액 조절, 슬 류마티스관절염 치료 등에도 적용되고 있으며 지금까지의 결과로 미루어 보아 그 전망은 매우 밝다. 앞으로는 간동맥 주입에 의한 간암치료 등 새로운 영역을 찾기 위하여 계속 연구중이다.

또한 ^{166}Ho뿐만 아니라 기타 란탄족 방사성핵종 ^{153}Sm, ^{165}Dy, ^{169}Er 등도 쉽게 표지하여 이들 착물을 제조할 수 있기 때문에 이들 각각의 핵종특성에 부합되는 용도개발도 가능할 것으로 기대된다

3. 결론

전술한 바와 같이 치료용 방사성의약품은 그 역사가 오래되었지만 오늘날 상품화되어 일상적으로 사용되고 있는 것은 $Na^{131}I$, $^{89}SrCl_2$, $Na_3{}^{32}PO_4$, ^{131}I-MIBG 등 극소수에 불과하고 나머지 ^{32}P, ^{186}Re, ^{90}Y 콜로이드 등이 제한적으로 사용되고 있을 뿐이다. 앞으로는 $^{89}SrCl_2$와 같은 골전이통증완화제인 ^{153}Sm-EDTMP, 골소증 골수치료제 ^{166}Ho-DOTMP등이 곧 상품화 될 것으로 전망된다.

치료용 방사성의약품은 일반치료제와는 달리 병소외에 정상조직의 방사선조사에 의한 손상이 크기 때문에 병소에 대한 선택성이 높아야만 이러한 부작용을 최소화할 수 있고 치료효과를 극대화 할 수 있다. 이러한 전제때문에 한번 좋은 치료제가 개발되면 그 수명은 길기 마련이고 좀처럼 다른 일반 의약품으로 대체되기 어려운 장점도 가지고 있다.

첨단의료기기 및 의공학기술의 발전으로 암의 조기발견이 현실화되고 있는 현 시점에서 볼 때 방사성의약품에 의한 난치성질환의 치료는 그 전망이 매우 밝을 것으로 생각된다. 다행히도 본 연구팀이 개발한 새로운 ^{166}Ho-CHICO는 그 응용범위가 다양하고 넓을 것으로 예상되어 산 · 학 · 연 공동연구를 통해 새로운 영역을 개척해 나간다면 21C에는 분명히 치료분야에서는 선진국을 앞지를수 있는 기회가 올 것으로 믿어 의심치 않는다. KRIA