

방사성핵종을 이용한 치료에서 흡수선량의 평가

원자력의학원 방사선의학연구센터 핵의학연구실
김경민 · 임상무

Internal Radiation Dosimetry in Radionuclide Therapy

Kyeong Min Kim, Ph.D. and Sang Moo Lim, M.D.

Nuclear Medicine Laboratory, Radiological and Medical Sciences Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

Radionuclide therapy has been continued for treatment of incurable diseases for past decades. Relevant evaluation of absorbed dose in radionuclide therapy is important to predict treatment output and essential for making treatment planning to prevent unexpected radiation toxicity. Many scientists in the field related with nuclear medicine have made effort to evolve concept and technique for internal radiation dosimetry. In this review, basic concept of internal radiation dosimetry is described and recent progress in method for dosimetry is introduced. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):120-126)

Key Words : radionuclide therapy, internal radiation dosimetry

서 론

방사성동위원소를 직접 이용하거나 이를 표지한 방사성의약품(이하 방사성의약품)을 이용하여 병소를 치료하고자 하는 연구와 노력들이 오래 전부터 시도되고 있다. 방사성동위원소를 병소에 집적시켜 방사능을 표적 내에서 방출시키는 내부조사에 의한 치료법은 외부조사에 의한 치료법에 비해 방사성의약품의 생리적, 생화학적 기능을 이용하여 표적 부위에 정상조직보다 훨씬 많은 에너지를 선택적으로 조사할 수 있어서 치료의 효율적인 면에서 이론상으로 유리하다.

개봉선원 형태의 방사성동위원소를 이용하는 내부조사 치료는 밀봉선원을 이용하는 외부조사에 비해 체내에서 선원의 분포와 양을 정확히 평가하기 어렵기 때문에 정확한 체내 흡수선량의 평가와 치료계획의 수립이 어렵다. 더욱이 방사성의약품을 이용한 치료 과정에서 체내 조직에 축적되는 방사성의약품에 의한 흡수선량은 방사성의약품으로 선택된

핵종은 물론, 방사성의약품의 화학적 성질, 운반기전 및 체내대사와 수행된 치료방법에 의해 달라질 수 있다. 이러한 흡수선량의 정량적 평가의 어려움에도 불구하고 지난 수십년간 많은 연구자들의 노력으로 방사성의약품을 이용한 많은 치료법이 개발되고 소개되어 실제 임상에 사용되고 있으며, 이러한 치료법의 적합성과 유효성을 평가하기 위한 방법도 함께 개발되었다. 병소에 특이적으로 집적시킬 수 있는 장점으로 인해 방사성의약품을 이용한 난치성 질환의 치료법의 개발이 근래에 들어 더욱 주목을 받고 있다.

이 논문에서는 핵의학분야에서 이용되는 내부 흡수선량 평가방법에 대해 간략히 설명하고, 최근 활발히 연구되고 있는 방사면역치료(Radioimmunotherapy)를 중심으로 한 방사성의약품을 이용한 치료에서 흡수선량 평가를 위해 진행되고 있는 연구방법들을 소개한다.

내부흡수선량의 계산

방사선의 흡수선량을 평가한다는 것은 방사선이 매질을 지날 때 구성원자의 이온화 또는 여기화 과정을 통해 매질의 단위질량당 흡수된 에너지의 양을 의미한다. 방사선 흡수선량의 국제 표준단위는 Gray (Gy)로서, 1 Gy는 매질 1 kg당 1 joule(J)의 에너지가 흡수된 양이다. 방사성의약품을 이용한 치료는 방사선을 방출하는 방사성동위원소가 체내에 집적되어 방사선을 방출하게 되므로 내부선원에 의한 흡수선량의 정량법이 필요하다.

• Received: 2006. 4. 20. • Accepted: 2006. 4. 24.
• Address for reprints: Kyeong Min Kim, Ph.D., Nuclear Medicine Laboratory, Radiological and Medical Sciences Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, #215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Tel: 82-2-970-1387, Fax: 82-2-970-1341
E-mail: kmkim@kcch.re.kr
* 이 연구는 2006년 과학기술부 원자력연구개발사업(방사성의약품 이용 치료 및 영상연구) 지원으로 이루어졌음.

내부 방사선 흡수선량평가(Internal Radiation Dosimetry, 이하 흡수선량평가)란 체내 선원 장기(source organ)로부터 표적 장기(target organ)로 전달되는 방사선의 에너지 흡수량을 계산하는 것을 말한다. 이때 선원 장기와 표적 장기는 같을 수 있고, 혹은 한개 이상일 수도 있다. 일반적으로 하나의 선원 장기에서 다른 하나의 표적 장기로의 흡수선량을 계산하는 과정은 다음과 같은 3단계의 과정으로 이루어진다.

- (1) 선원 장기에 집적된 방사능의 양과 체류시간의 결정
- (2) 선원 장기의 방사능에 의해 방출된 방사선 에너지의 총 양의 계산
- (3) 선원 장기에서 방출된 방사선 에너지에 대한 표적 장기의 흡수분획을 결정

내부 흡수선량을 정확하게 계산하기 위해서는 각 단계마다 많은 번거롭고 어려운 과정이 필요하지만, 실제 사용에 유용한 흡수선량의 계산에는 선원 장기 및 표적 장기의 방사선의 평균 에너지 값을 이용하여, 표적 장기에 전달되는 평균적인 흡수선량을 추정한다.

1. MIRD공식의 개념

기준에 많이 행하여지고 있는 내부선량 평가는 MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry)라고 알려진 방법을 이용한다.¹⁻¹⁰⁾ 이 방법은 선원 장기 및 표적 장기를 확인하여 각각의 경우에 선원 장기에서 표적 장기에 전달되는 특정 방사선에 의한 흡수선량을 선원 장기 내에 집적된 방사능의 양 (cumulated dose)과 평형흡수선량계수(equilibrium absorbed dose constant), 표적장기의 무게, 흡수분획(absorbed fraction)의 합수로 표현하여 계산한다. 특정 표적 장기에 흡수된 단위질량당 방사선의 흡수선량(Gy)을 MIRD공식으로 표현하면 다음과 같다.

$$\overline{D}(r_t \leftarrow r_s) = (\overline{A}/m_t) \sum_i \phi_i(r_t \leftarrow r_s) \Delta_i \quad (1)$$

식(1)에서 $\overline{D}(r_t \leftarrow r_s)$ 은 선원 장기(r_s)으로부터 방출되는 방사선에 의한 질량이 m_t (kg)인 표적 장기(r_t)의 평균 흡수선량(mean absorbed dose)이고, \overline{A} 는 선원 장기(s)에 집적된 방사능량, $\phi_i(r_t \leftarrow r_s)$ 은 선원 장기(r_s)에서 방출되는 i 종류 방사선 에너지 중 표적 장기(r_t)에 흡수되는 에너지의 비인 흡수분획(absorbed fraction), Δ_i 는 집적된 방사성동위원소 방사능의 단위붕괴시 방출되는 특정 방사선의 수(N_i)와 그 방사선의 평균에너지(E_i)의 곱으로 표현되는 평형흡수선량계수이다.

MIRD공식에서의 이용되는 흡수분획은 성인남자를 기준으로 한 수학적 팬텀을 이용하여 얻었다. 처음에 70kg의 성인남자를 기준으로 수학적 모형으로 묘사한 이후 신체 해부학적 구조가 다른 성인 여자와 신생아로부터 각 연령대의 신체 및 임신부의 모형까지 팬텀의 수학적 묘사가 확장되어 다양한 신체 조건에 대한 흡수분획 계산에 이용할 수 있게 되었다.

평균흡수선량 \overline{D} 을 간단히 표현하기 위해서 비흡수분획(specific absorbed fraction, ϕ)과 S-value라는 개념이 도입되었다. 비흡수분획은 위의 흡수분획을 표적 장기의 질량(m_t)으로 나눈 값이다.

$$\phi_i(r_t \leftarrow r_s) = \frac{\phi_i(r_t \leftarrow r_s)}{m_t} \quad (2)$$

비흡수분획을 이용하여 단위 집적 방사능 당 평균 흡수선량을 의미하는 S-value는 다음과 같이 정의된다.

$$S(r_t \leftarrow r_s) = \frac{1}{m_t} \sum_i \phi_i(r_t \leftarrow r_s) \Delta_i = \sum_i \phi_i(r_t \leftarrow r_s) \Delta_i \quad (3)$$

S-value는 주어진 방사성동위원소에 대해 선원 장기와 표적 장기의 기하학적 구조와 두 장기간의 매질의 특성에 따라 결정되며, 이미 핵의학분야에서 사용되고 있는 많은 방사성 핵종에 대해 계산되어져 있다. 따라서 MIRD법에 의한 평균 흡수선량은 S-value를 이용하여 아래와 같이 단순화하여 표현할 수 있다.

$$\overline{D} = \overline{A} \times S(r_t \leftarrow r_s) \quad (4)$$

따라서 표적 장기의 집적 방사능(cumulated activity)과 장기의 질량, 그리고 S-value를 알면 해당 표적 장기의 총 흡수선량(Gy·kg)을 계산할 수 있다.

2. MIRD법의 활용

선원 장기내의 방사능의 양은 시간에 따라 변하므로 시간의 변화에 따른 선원 장기의 방사능 농도의 변화 곡선을 얻어 선원 장기에 집적된 방사능을 계산할 수 있다. A(t)를 t 시간에서의 순간 방사능 농도라고 하면, 장기내 집적된 방사능의 양은 수학적으로 선원 장기내의 처음 방사능 농도가 0일 때(t = 0)부터 장기로부터 완전히 제거될 때(t = ∞)까지의 양으로 아래의 식으로 표현할 수 있다.

$$\overline{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt \quad (5)$$

식(5)를 이용하여 집적 방사능을 얻는 것은 때로는 어려우므로 방사성동위원소의 물리적 반감기(T_p)에 비해 방사성의약품의 체내섭취가 순간적으로 이루어지고 생물학적 배출이 없다고 가정할 수 있다면, 간편화된 아래의 수식으로 장기에 집적된 방사능을 계산할 수 있다.

$$A(t) = A_0 e^{-0.693t/T_p} \quad (6-1)$$

$$\bar{A} = A_0 \int_0^{\infty} e^{-0.693t/T_p} dt = 1.44 T_p A_0 \quad (6-2)$$

위의 수식에서 A_0 는 초기 방사능이다. 그러나 많은 경우 체내 방사능은 물리적 반감기와 더불어 체내 대사 및 순환에 의한 생물학적 반감기(T_b)의해 배출되므로 이들 두 반감기 T_p 와 T_b 를 함께 고려한 유효반감기(T_e)를 사용하여 집적 방사능을 계산한다.

$$1/T_e = 1/T_p + 1/T_b \quad (7-1)$$

$$\bar{A} = 1.44 T_e A_0 \quad (7-2)$$

위의 두 경우와 달리 장기에 방사능의 섭취가 순간적이 아니라 섭취되는 동안 물리적 붕괴를 무시할 수 없을 경우에는 아래와 같이 계산을 한다.

$$A(t) = A_0 (1 - e^{-0.693t/T_u}) \quad (8-1)$$

$$\bar{A} = 1.44 A_0 T_e (T_{ue}/T_u) \quad (8-2)$$

위의 식에서 T_u 는 생물학적 섭취 반감기, $T_{ue} = T_u T_p / (T_u + T_p)$, 그리고 T_e 는 앞의 식(7-1)의 유효 반감기이다.

일반적으로 흡수선량을 계산할 때 표적 장기의 체류시간(residence time, τ)을 많이 이용한다. 이 값은 표적 장기에 집적된 방사능(\bar{A})을 투여한 방사능(A_0)으로 나누어($\tau = \bar{A}/A_0$)하여 얻을 수 있다. 실제 흡수선량의 계산에서는 표적 장기의 시간-방사능 곡선으로부터 체류시간을 얻고, 투여 방사능량과 해당 S-value를 이용하여 표적 장기의 흡수선량(Gy)를 계산한다. 흡수선량의 계산은 MIRD 팜플렛의 데이터를 이용하여 계산하거나, MIRDOSE와 같은 프로그램들^{11,12)}을 사용하여 계산할 수 있다. 최근에는 체류시간의 추정 및 3차원 영상을 이용한 흡수선량을 사용자들이 간편하게 계산할 수 있도록 도와주는 프로그램들이 활발히 개발되고 있다.

데이터 획득 및 분석

흡수선량평가를 위해서는 일련의 순차적인 영상 데이터를 획득한다. 방사성동위원소를 이용한 치료로는 알파선, 베타선 등이 이용될 수 있으나, 주로 베타선을 방출하는 핵종이 치료에 많이 이용된다. 베타선과 감마선을 동시에 방출하는 치료용 핵종을 사용하는 경우(예: I-131) 치료와 동시에 핵의학영상을 얻어 체내의 방사성의약품의 분포와 양을 측정하여 흡수선량을 평가할 수 있다.¹³⁾ 이에 반해 핵의학영상에 적합한 감마선을 방출하지 않는 베타선 방사성 핵종의 경우(예: Y-90)는 적은 양의 핵의학영상 진단용 핵종(예: In-111)으로 추적자 검사를 시행한 후 흡수선량 평가 자료에 의한 치료를 하거나 핵의학영상 진단용 핵종을 치료용 핵종과 동시에 사용하여 치료시의 흡수선량을 평가한다.¹⁴⁾ 골수의 흡수선량을 계산하기 위해 순차적으로 일련의 채혈을 통해 혈액의 방사능 농도도 측정한다. 전신의 방사능 양을 측정하기 위해서 이전에는 전신 계수기를 사용하기도 했으나, 근래에는 감마카메라를 이용하여 전신 평면영상을 얻은 후 영상으로부터 전신의 방사능 양을 추정한다. 최근에 들어서는 SPECT나 PET과 같은 3차원적인 영상을 이용하여 단위 조직당 집적 방사능의 양을 정확히 추정하려는 방향으로 흡수선량평가법에 관한 연구들이 활발히 진행되고 있다. 체내의 흡수선량을 정확하게 평가하기 위해서는 앞서 기술한 바와 같이 선원 및 표적 장기에 방사능의 양과 체류시간 등과 같은 양을 정확히 측정하는 것이 중요하며, 이를 위해서는 정량적인 핵의학 영상을 얻는 것이 필요하다.

1. 정량적 평면영상법

감마카메라를 이용하여 정량적인 평면영상을 얻기 위해 전(anterior)·후면(posterior)의 평면영상(planar image)을 동시에 얻고 이 두 영상으로부터 관심영역의 기하학적 평균(geometric mean)값을 얻는 방법(conjugate-view method)이 널리 이용된다. 이때 정량적 정확도를 높이기 위해 외부 평면선원(주로 Co-57)을 이용하여 감마카메라만 있는 상태에서 공백촬영(blank scan)을 실시하고 방사성의약품을 체내에 투여하기 전에 환자의 투과촬영(transmission scan)을 각각 시행하여, 방사성의약품 투여 후 방출촬영(emission scan)으로 얻은 평면영상에서의 감쇠(attenuation) 정도를 보정한다. 평면영상의 계수값을 방사능의 값으로 변환하기 위해서 이미 방사능의 양을 알고 있는 표준선원(standard source)을 이용하여 감마카메라의 방사성-계수의 상대적 민감도를 반영하는 조정상수(calibration factor, CF, μ Ci/cps)를 구해 평면영상으로부터 얻은 계수값에 적용한다. 그리고

선택적으로 산란보정을 통해 획득된 평면영상의 질과 정량적 정확도를 높일 수도 있다. 특히 I-131과 같이 높은 에너지의 산란된 감마선이 많이 측정되는 방사성핵종의 영상을 얻을 경우는 산란보정이 강하게 권고된다. 전·후면 평면영상으로부터 표적 장기의 방사능 계수값을 얻을 때에는 표적 장기 주변의 배후 방사능(background activity)의 영향을 보정하는 것이 필요하며, 아래의 식을 이용하여 평면영상으로부터 관심영역의 정량적 방사능(Activity)을 측정할 수 있다.

$$Activity = CF \cdot \frac{\sqrt{(C_A - BKG_A) \cdot (C_P - BKG_P)}}{e^{-\mu \cdot L/2}} \quad (9)$$

식(9)에서 C_A 와 C_P 는 각각 전면(anterior)과 후면(posterior) 평면영상에서 관심영역의 계수값(cps, count per second), BKG_A 와 BKG_P 는 각각 전, 후면 영상에서 배후영역의 계수값이다. 그리고 μ 는 선형 감쇠계수(linear attenuation coefficient)이고 L 은 환자의 신체두께(cm)이다. 이렇게 얻은 시간대별 전, 후면의 핵의학영상으로부터 전신 및 표적장기의 방사능 양을 측정할 후 집적 방사능 및 체류시간을 추정한다.

2. 정량적 감마영상 획득

흡수선량의 평가를 위해 핵의학 영상에 이용되는 핵종들 중에서 방사면역치료법에 I-131과 In-111등이 많이 이용된다. 이중 I-131은 이미 수십 년 전부터 핵의학영상에 사용되어져 온 핵종으로, 베타선과 감마선을 동시에 방출하므로 베타선에 의한 치료효과를 외부에서 감마선을 이용한 핵의학 영상을 통해 직접 가시화하여 평가할 수 있다. 그러나 I-131은 여러 개의 주에너지 감마선의 방출로 인해 깨끗한 영상질을 가진 정량적인 영상을 얻기가 어렵다. I-131 영상의 질을 높이고 정량적 정확도를 높이기 위해서 고에너지(high energy) 조준기(collimator)를 사용하여 영상을 획득하지만, 많은 양의 산란성분과 높은 에너지를 가진 감마선의 조준기의 격벽투과(septa penetration)를 효과적으로 억제하기에는 충분하지 않다. Koral 등¹⁵⁾은 초고에너지(ultra high energy) 조준기를 이용하여 고에너지 조준기에 비해 산란성분의 대폭 감소와 향상된 영상분해능의 I-131영상을 얻었다.

조준기를 이용하여 감마선 산란성분을 줄이고 영상의 질을 개선할 수 있으나 충분하지 않다. 핵의학영상에서 산란은 영상의 대조도를 떨어뜨리기 때문에 영상을 정량적, 정성적으로 개선하기 위해서는 산란의 보정이 필요하다. 이미 많은 연구자들에 의해 I-131의 산란성분을 제거하기 위한 여러 방법들이 개발되어 활용되고 있다.¹⁶⁻²¹⁾ 영상 획득 시 여러 개

의 에너지 창(energy window)을 열어 얻은 투사(projection) 데이터를 이용한 방법과 주(main) 에너지 창으로 얻은 투사 데이터에서 산란 분포 함수(scatter distribution function)를 이용하여 수학적으로 산란성분을 추정하여 제거하는 방법 등이 소개되었다. 이중 임상현장에서는 에너지 창을 이용하는 방법 중에서 3개의 창을 이용하여 3개의 투사데이터를 얻은 후 주 에너지 창에서 얻은 투사 데이터로부터 산란성분을 제거하는 삼중 에너지 창(triple energy window) 방법이 많이 사용된다. In-111의 경우 I-131에 비해 낮은 감마선 에너지를 방출하고, I-131과 마찬가지로 복수의 에너지 창 방법에 의해 산란성분을 보정할 수 있다.

방사성동위원소 치료 시 많은 양의 치료용 방사성의약품을 투여한 후 후향적(retrospective)으로 흡수선량을 평가하는 경우가 있다. 이러한 경우 투여 직후 체내에 분포한 방사성의약품의 양과 분포를 감마카메라로 측정할 때 측정기기의 불응시간(deadtime)으로 인해 실제보다 적게 평가된다. 따라서 고용량의 방사성의약품을 이용한 치료 시 적절한 흡수선량 평가를 위해서는 측정과정에서 불응시간에 의한 영향을 보정해야 한다. 불응시간에 의한 영상계수의 영향을 평가하기 위해서는 사전 실험을 통해 장비의 불응시간을 측정 한 후 이를 이용할 수도 있고,²²⁾ 환자영상 획득 시 표준 선원을 영상의 관심시야 내에 위치시킨 후 함께 영상을 얻어 해당 영상의 불응시간에 의한 계수 편차를 보정할 수도 있다.

3. 환자별 흡수선량평가(patient specific dosimetry)

방사성동위원소를 이용해 치료를 하기 위해 고용량(high dose)의 방사능을 투여하는 경우가 많다.²³⁻²⁶⁾ 그리고 치료의 효과를 높이기 위해서는 고용량의 치료용 방사성의약품을 반복적으로 투여하기도 한다. 진단의 경우와 달리 치료의 목적으로 방사성의약품을 체내에 투여하기 위해서는 고용량의 방사성의약품이 체내에 투여되었을 때 방사성 독성이 나타나지 않는 범위 내에서 정상조직이 견딜 수 있는 최대량으로 투여량이 제한된다. 그러므로 투여 가능한 방사능의 양을 미리 추정하는 치료계획이 필요하다.²⁷⁻²⁹⁾ 치료계획을 위해서는 적은 양의 방사성의약품을 미리 환자에 투여하여 흡수선량평가법으로 전신의 체류시간(T_{res})을 추정 한 후, 미리 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 얻은 전신 S-value와 아래의 공식을 이용하여 치료를 위해 필요한 최대 투여가능 방사성의약품의 양(Therapeutic dose, $D_{Therapy}$, mCi)을 추정한다.³⁰⁾

$$D_{Therapy} (mCi) = \frac{Activity \cdot hr(mCi \cdot hr)}{T_{res}(hr)} \times \frac{TBD(cGy)}{75cGy} \quad (10)$$

위의 식에서 TBD는 기대되는 전신의 흡수선량(total body dose)로서 보통 65cGy나 75cGy이고, Activity·hr은 75cGy의 TBD를 전달하는데 필요한 양이다. Wahl 등³⁰⁾은 위의 방법을 제안하면서 전신 S-value를 얻기 위해 몬테카를로 시뮬레이션에서 타원체로 구성된 인체모형을 가정하였다. 최근에는 환자 개인의 CT나 MRI등의 3차원 해부학적 영상과 SPECT나 PET과 같은 3차원적 방사능의 분포영상을 몬테카를로 시뮬레이션에 이용하여 화소(voxel) 단위의 S-value를 구하고 3차원적인 흡수선량의 분포지도 등을 얻어 환자 개인의 전신 및 장기별 흡수선량을 이전보다 더욱 정확하게 계산할 수 있다.³¹⁻³⁴⁾

4. 골수 흡수선량평가(Marrow Dosimetry)

골수는 전신의 방사성의약품 치료 시 투여량 제한 장기가므로 골수의 흡수선량은 특별히 관리되어야 한다. 치료용 핵종을 표지한 항체(antibody)의 비특이적 골수집적에 의한 흡수선량의 평가에는 채혈 데이터를 이용한 방법이 일반적으로 이용되고 있다.³⁵⁻³⁹⁾ 이 방법³⁵⁾은 혈액 내 적색골수(red marrow, RM)의 비율이 0.36이고, 골수 내에서 항체 제거율이 혈액에서와 같으며, 골수내의 항체 분포가 균일하다고 가정하고 계산을 한다. 적색골수에 흡수된 선량(D_{RM})은 다음의 식으로 표현할 수 있다.

$$D_{RM} = D_{RM-RM} + D_{RM-RM} \quad (11)$$

$$= \bar{A}_{RM} \times S(RM-RM) + \bar{A}_{RB} \times S(RM-RM)$$

이 식에서 RM은 골수이외의 전신을 의미하고, S-value들은 이미 알려진 데이터를 통해 구할 수 있으며, 전신의 집적 방사능은 전신영상 혹은 계수에서 얻을 수 있다. 적색골수에 집적된 방사능을 계산하기 위해서는 순차적인 채혈로 얻은 일련의 혈액의 방사능을 측정하여 시간-방사능 곡선을 얻은 후, 이중지수(bi-exponential)함수를 이용하여 혈액 방사능의 체류시간(τ_{blood})을 구하고 아래의 모델공식³⁵⁾을 이용하여 적색골수의 체류시간(τ_{RM})을 얻는다.

$$\tau = \tau_{blood} \times m_{model} \times \frac{m_{TB, patient}}{m_{TB, model}} \times \frac{0.19}{(1 - hematocrit)} \quad (12)$$

위의 식에서 $m_{RM, model}$ 은 MIRD팬텀의 적색골수 모델의 질량이고, $m_{TB, patient}$ 와 $m_{TB, model}$ 은 각각 환자와 MIRD팬텀의 전신 체중을 의미한다. 추정된 적색골수의 체류시간과 투여 치료 방사능을 이용하여 적색골수에 집적된 방사능(\bar{A})을 계산한다.

위의 간편화된 공식과 일련의 혈액 방사능을 이용하여 골

수의 흡수선량을 평가할 수 있으나 림프종, 백혈병 등과 같이 골수 내에 암세포가 침습한 경우에는 항체의 특이적 골수 집적이 클 경우도 있어 혈액을 이용한 흡수선량평가가 적절하지 않을 수도 있다. 이러한 경우 핵의학적 평면영상으로부터 골수 내의 방사능을 정량화하여 흡수선량을 평가할 수도 있고, 재현성도 좋은 것으로 보고되었다^{40,41)}. 그러나 방사면역치료를 위한 방사성의약품 투여 영상에서는 평면영상을 이용한 방법으로는 골수의 영역의 방사능을 정확히 평가하는 것이 부적합할 수도 있어, SPECT/CT에서 얻은 SPECT와 CT의 영상을 이용하여 보다 정확하게 골수영역의 방사능 농도를 얻어 골수의 흡수선량을 평가할 수 있다⁴²⁾.

5. 3차원 영상을 이용한 종양의 흡수선량평가

흡수선량평가에 감마카메라의 평면영상을 이용한 방법이 많이 이용되고 있으나, 3차원적인 인체 내 기관이 2차원에 중첩되어 영상화되고 3차원적 방사능의 분포에 따른 감쇠와 산란이 2차원적 영상으로 표현되는 한계가 있다. 기존의 확립된 MIRD공식을 이용한 흡수선량의 계산법은 선원 장기로부터 표적 장기로의 평균 흡수선량을 계산하기 위해 이미 수학적 팬텀으로부터 얻은 정해진 S-value를 이용한다. 이 S-value는 개별 선원장기가 균일하게 분포된 밀도를 가지고 있으며 다른 장기와 결합되어 있지 않다고 가정하고 있으며, 표준인 팬텀의 장기 크기와 모양에 의존한다. 선원 장기에서 방사선 에너지는 선원 방사능의 분포, 선원 장기의 크기와 모양, 선원 장기와 표적 장기간의 기하학적 관계 등에 영향을 받는다. 저용량(low dose)의 방사능이 사용되는 경우에는 기존의 표준인(reference man)의 균일한 장기 모델을 가정한 흡수선량 추정이 그리 문제가 되지 않으나, 치료목적을 위한 고선량의 방사능을 사용하는 경우에는 보다 정확한 선량계산이 요구된다. 또한 표준인 팬텀의 장기를 이용하는 경우에는 종양과 같은 특정 병소 조직의 위치나 크기와 모양을 알 수 없어 병소 조직의 치료를 위한 정확한 선량계산이 어렵고, 실제로 체내 장기의 분포도 사람마다 다르고, 균일하지도 않다.

환자의 개인별 정확한 흡수선량 평가에 3차원 영상을 이용하면 유리하다. 즉, SPECT나 PET과 같은 방사능분포와 CT나 MRI와 같은 해부학적 정보를 이용하면 국소별 장기의 흡수선량 평가를 보다 정확하게 할 수 있다.⁴³⁻⁴⁹⁾ 특히 최근에 임상에 도입되고 있는 SPECT/CT나 PET/CT와 같은 영상장비는 정확하게 정합된 3차원적인 방사능의 분포와 해부학적 영상을 함께 얻을 수 있어 개선된 흡수선량평가에 더욱 유리하다. 3차원 영상을 이용하여 흡수선량을 평가하기 위해서는 SPECT를 기존의 평가법과 같이 순차적으로 얻어 흡수선량을 평가하거나, 기존의 평면영상법과 3차원 영상을

함께 사용할 수 있다. Sjögren 등⁵⁰⁾과 평면영상을 이용한 흡수선량평가에 CT영상에서 얻은 해부학적 정보를 결합함으로써 국소별 흡수선량 평가를 위한 방법을 제안하였다. 그리고 Koral 등⁵¹⁾은 기존의 평면영상과 일회 획득의 SPECT 영상을 함께 사용함으로써 기존의 방법에 비해 흡수선량평가의 정확도를 향상할 수 있음을 보였다. 또한 SPECT 영상을 이용할 경우 감마선의 감쇠와 산란의 보정 외에도, 단면 영상 재구성시 적절한 영상재구성방법의 선택이 요구된다. 그리고 작은 표적 장기의 흡수선량의 평가를 위해서는 부분용적효과(partial volume effect)에 대한 고려도 필요하다.⁵²⁾

앞서 기술한 바와 같이 SPECT나 PET과 같은 방사능분포와 CT나 MRI와 같은 해부학적 정보를 환자별 흡수선량의 계산을 계산하는데 이용할 수 있다. 이러한 과정은 핵의학영상과 해부학적 영상의 정확한 분할(segmentation)과 정합(registration)이 필요하며, 몬테카를로 시뮬레이션과 같은 컴퓨터를 이용한 계산과정이 필요하다.⁵³⁻⁵⁶⁾ 최근에 향상된 컴퓨터의 성능과 개선된 계산방법 등으로 환자별 흡수선량 평가가 보다 활성화 될 것으로 기대되고 있다.

결 론

방사성의약품을 이용한 치료는 난치성 질환의 극복을 위한 수단으로 최근 새로이 주목을 받고 있다. 적절한 방사성핵종의 선택과 이를 표지한 의약품의 개발과 적절하고 유용한 치료방법의 개발 및 적용 등은 효율적인 질환치료를 위해 필요하다. 방사성의약품을 이용한 치료의 적합성과 유효성의 입증 및 효율적인 치료계획을 위해 정확한 흡수선량의 평가가 중요하다. 따라서 앞으로 더욱 늘어나리라 예상되는 방사성의약품을 이용한 치료법의 개발 및 활용을 위해서 흡수선량의 평가법의 개발 및 개선을 위한 많은 관심과 노력이 요구된다.

Reference

- Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRDOSE primer for absorbed dose calculation. New York: The Society of Nuclear Medicine; 1988.
- Macey DJ, Williams LE, Breitz HB, Liu A, Johnson TK, Zanzonico PB. AAPM report No. 17: a primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy. American Association of Physicists in Medicine; 2001.
- Macey DJ, Williams LE, Breitz HB, Liu A, Johnson TK, Zanzonico PB. AAPM report No. 17: a primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy. American Association of Physicists in Medicine; 2001.
- 김은실, 김종순, 김은희. 방사선 안전관리. 고창순 편저. 핵의학. 제2판. 서울: 고려의학; 1997. p. 235-251.
- 임상무, 홍성운. 방사성의약품 치료. 고창순 편저. 핵의학. 제2판. 서울: 고려의학; 1997. p.767-798.
- Zanzonico PB, Brill AB, Becker DV. Radiation Dosimetry. In: Wagner Jr HN, Szabo Z, Buchanan JW editors. Principles of Nuclear Medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1995. p. 106-134.
- Internal radiation dosimetry. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. editors. Physics in Nuclear Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.405-425.
- Sgouros G. Dosimetry of internal emitters. *J Nucl Med* 2005;46: 18S-27S.
- Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRDOSE pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40: 37S-61S.
- Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, et al. MIRDOSE pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med* 1999;40:11S-36S.
- Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 1996;37:538-46.
- Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005;46:1023-7.
- Turner JH, Martindale AA, Boucek J, Claringbold PG, Leahy MF. ¹³¹I-Anti CD20 radioimmunotherapy of relapsed or refractory non-Hodgkins lymphoma: a phase II clinical trial of a nonmyeloablative dose regimen of chimeric rituximab radiolabeled in a hospital. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:513-24.
- Wiseman GA, Kommehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med* 2003;44: 465-74.
- Dewaraja YK, Ljungberg M, Koral KF. Accuracy of ¹³¹I tumor quantification in radioimmunotherapy using SPECT imaging with an ultra-high-energy collimator: Monte Carlo study. *J Nucl Med* 2000; 41:1760-7.
- Delpont G, Ferrer L, Lenta C, Lisbona A, Buvat I, Bardies M. Comparison of four scatter correction methods for patient whole-body imaging during therapeutic trials with iodine-131. *Cancer* 2002 Feb 15;94:1224-30.
- Zaidi H, Koral KF. Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:761-82.
- Leichner PK, Koral KF, Jaszczak RJ, Green AJ, Chen GT, Roeske JC. An overview of imaging techniques and physical aspects of treatment planning in radioimmunotherapy. *Med Phys* 1993;20: 569-77.
- Dewaraja YK, Ljungberg M, Koral KF. Monte Carlo evaluation of object shape effects in iodine-131 SPET tumor activity quantification. *Eur J Nucl Med* 2001;28:900-6.
- Dewaraja YK, Ljungberg M, Koral KF. Characterization of scatter and penetration using Monte Carlo simulation in ¹³¹I imaging. *J Nucl Med* 2000;41:123-30.
- Macey DJ, Grant EJ, Bayouth JE, Giap HB, Danna SJ, Sirisriro R, Podoloff DA. Improved conjugate view quantitation of I-131 by subtraction of scatter and septal penetration events with a triple energy window method. *Med Phys* 1995;22:1637-43.
- Koral KF, Zasadny KR, Ackermann RJ, Ficaro EP. Deadtime correction for two multihead Anger cameras in ¹³¹I dual-energy-

- window-acquisition mode. *Med Phys* 1998;25: 85-91.
23. Rajendran JG, Fisher DR, Gopal AK, Durack LD, Press OW, Eary JF. High-dose ¹³¹I-tositumomab (anti-CD20) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: adjusting radiation absorbed dose to actual organ volumes. *J Nucl Med* 2004;45:1059-64.
 24. Behr TM, Griesinger F, Riggert J, Gratz S, Behe M, Kaufmann CC, et al. High-dose myeloablative radioimmunotherapy of mantle cell non-Hodgkin lymphoma with the iodine-131-labeled chimeric anti-CD20 antibody C2B8 and autologous stem cell support. Results of a pilot study. *Cancer* 2002;94:1363-72.
 25. Menzel C, Grunwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Spath G, et al. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:1496-503.
 26. Mayer A, Tsiompanou E, Flynn AA, Pedley RB, Dearling J, Boden R, et al. Higher dose and dose-rate in smaller tumors result in improved tumor control. *Cancer Invest* 2003;21:382-8.
 27. DeNardo SJ, Williams LE, Leigh BR, Wahl RL. Choosing an optimal radioimmunotherapy dose for clinical response. *Cancer* 2002;94:1275-86.
 28. Erwin WD, Groch MW, Macey DJ, DeNardo GL, DeNardo SJ, Shen S. A radioimmunotherapy and MIRDOSE treatment planning program for radioimmunotherapy. *Nucl Med Biol* 1996;23: 525-32.
 29. Zanzonico P, Sgouros G. Predicting myelotoxicity in radioimmunotherapy: what does dosimetry contribute? *J Nucl Med* 1997;38: 1753-4.
 30. Wahl RL, Kroll S, Zasadny KR. Patient-specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation. *J Nucl Med* 1998;39:14S-20S.
 31. Furhang EE, Chui CS, Kolbert KS, Larson SM, Sgouros G. Implementation of a Monte Carlo dosimetry method for patient-specific internal emitter therapy. *Med Phys* 1997;24: 1163-72.
 32. Yoriyaz H, Stabin MG, dos Santos A. Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed dose distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J Nucl Med* 2001;42:662-9.
 33. Furhang EE, Chui CS, Sgouros G. A Monte Carlo approach to patient-specific dosimetry. *Med Phys* 1996;23:1523-9.
 34. Kolbert KS, Sgouros G, Scott AM, Bronstein JE, Malane RA, Zhang J, et al. Implementation and evaluation of patient-specific three-dimensional internal dosimetry. *J Nucl Med* 1997;38:301-8.
 35. Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy: theoretical considerations. *J Nucl Med* 1993;34:689-94.
 36. Shen S, DeNardo GL, Sgouros G, O'Donnell RT, DeNardo SJ. Practical determination of patient-specific marrow dose using radioactivity concentration in blood and body. *J Nucl Med* 1999;40:2102-6.
 37. Wessels BW, Bolch WE, Bouchet LG, Breitz HB, DeNardo GL, Meredith RF, et al. Bone marrow dosimetry using blood-based models for radiolabeled antibody therapy: a multiinstitutional comparison. *J Nucl Med* 2004;45:1725-33.
 38. Behr TM, Behe M, Sgouros G. Correlation of red marrow radiation dosimetry with myelotoxicity: empirical factors influencing the radiation-induced myelotoxicity of radiolabeled antibodies, fragments and peptides in pre-clinical and clinical settings. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:445-64.
 39. Sgouros G, Stabin M, Erdi Y, Akabani G, Kwok C, Brill AB, et al. Red marrow dosimetry for radiolabeled antibodies that bind to marrow, bone, or blood components. *Med Phys* 2000;27:2150-64.
 40. Siegel JA, Pawlyk DA, Lee RE, Sasso NL, Horowitz JA, Sharkey RM, et al. Tumor, red marrow, and organ dosimetry for ¹³¹I-labeled anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody. *Cancer Res* 1990;50:1039S-1042S.
 41. Macey DJ, DeNardo SJ, DeNardo GL, DeNardo DA, Shen S. Estimation of radiation absorbed doses to the red marrow in radioimmunotherapy. *Clin Nucl Med* 1995;20:117-25.
 42. Boucek JA, Turner JH. Validation of prospective whole-body bone marrow dosimetry by SPECT/CT multimodality imaging in ¹³¹I-anti-CD20 rituximab radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:458-69.
 43. Zanzonico PB, Bigler RE, Sgouros G, Strauss A. Quantitative SPECT in radiation dosimetry. *Semin Nucl Med* 1989;19:47-61.
 44. Sgouros G, Barest G, Thekkumthala J, Chui C, Mohan R, Bigler RE, et al. Treatment planning for internal radionuclide therapy: three-dimensional dosimetry for nonuniformly distributed radionuclides. *J Nucl Med* 1990;31:1884-91.
 45. Sgouros G, Chiu S, Pentlow KS, Brewster LJ, Kalaigian H, Baldwin B, et al. Three-dimensional dosimetry for radioimmunotherapy treatment planning. *J Nucl Med* 1993;34:1595- 601.
 46. Koral KF, Lin S, Fessler JA, Kaminski MS, Wahl RL. Preliminary results from intensity-based CT-SPECT fusion in I-131 anti-B1 monoclonal-antibody therapy of lymphoma. *Cancer* 1997;80:2538-44.
 47. Koral KF, Zasadny KR, Kessler ML, Luo JQ, Buchbinder SF, Kaminski MS, et al. CT-SPECT fusion plus conjugate views for determining dosimetry in iodine-131-monooclonal antibody therapy of lymphoma patients. *J Nucl Med* 1994; 35:1714-20.
 48. Ljungberg M, Sjogreen K, Liu X, Frey E, Dewaraja Y, Strand SE. A 3-dimensional absorbed dose calculation method based on quantitative SPECT for radionuclide therapy: evaluation for ¹³¹I using monte carlo simulation. *J Nucl Med* 2002;43:1101-9.
 49. Sgouros G, Squeri S, Ballangrud AM, Kolbert KS, Teitcher JB, Panageas KS, et al. Patient-specific, 3-dimensional dosimetry in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with ¹³¹I-anti-B1 antibody: assessment of tumor dose-response. *J Nucl Med* 2003;44:260-8.
 50. Sjogreen K, Ljungberg M, Strand SE. An activity quantification method based on registration of CT and whole-body scintillation camera images, with application to ¹³¹I. *J Nucl Med* 2002;43: 972-82.
 51. Koral KF, Dewaraja Y, Li J, Lin Q, Regan DD, Zasadny KR, et al. Update on hybrid conjugate-view SPECT tumor dosimetry and response in ¹³¹I-tositumomab therapy of previously untreated lymphoma patients. *J Nucl Med* 2003; 44:457-64.
 52. Koral KF, Yendiki A, Lin Q, Dewaraja YK, Fessler JA. Determining total I-131 activity within a VOI using SPECT, a UHE collimator, OSEM, and a constant conversion factor. *IEEE Trans Nucl Sci* 2004;51:611-8.
 53. Tagesson M, Ljungberg M, Strand SE. A Monte-Carlo program converting activity distributions to absorbed dose distributions in a radionuclide treatment planning system. *Acta Oncol* 1996;35:367-72.
 54. Gardin I, Bouchet LG, Assie K, Caron J, Lisbona A, Ferrer L, et al. Voxeldose: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18: 109-15.
 55. Sjogreen K, Ljungberg M, Wingardh K, Minarik D, Strand SE. The LundADose method for planar image activity quantification and absorbed-dose assessment in radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20:92-7.
 56. Dewaraja YK, Wilderman SJ, Ljungberg M, Koral KF, Zasadny K, Kaminski MS. Accurate dosimetry in ¹³¹I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. *J Nucl Med* 2005;46: 840-9.