

물리학 선량법을 이용한 갑상선암의 개인별 최대안전용량 I-131 치료법 개발과 유용성 평가

전남대학교 의과대학 외과학교실,¹ 전남대학교 의과대학 핵의학교실,² 서남대학교 의과대학 외과학교실,³ 서울대학교 의과대학 핵의학교실⁴

김정철,¹ 윤정한,¹ 범희승,² 제갈영종,¹ 송호천,² 민정중,² 정환정,² 김성민,² 허영준,² 이명호,² 박영규,³ 정준기⁴

Development and Assessment Individual Maximum Permissible Dose Method of I-131 Therapy in High Risk Patients with Differentiated Papillary Thyroid Cancer

Jeong-Chul Kim, M.D.,¹ Jung-Han Yoon, M.D.,¹ Hee-Seung Bom, M.D.,² Jaegal Young-Jong, M.D.,¹ Ho Chun Song, M.D.,² Jung-Joon min, M.D.,² Heong Jeong, M.D.,² Seong Min Kim, M.D.,² Young-Jun Heo, M.D.,² Ming-Hao Li, M.D.,² Young Kyu Park, M.D.,³ June-Key Chung, M.D.⁴

Departments of Surgery¹ and Nuclear Medicine,² Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Department of Surgery,³ Seonam University Hospital, Gwangju, Korea

Department of Nuclear Medicine,⁴ Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Radioiodine (I-131) therapy is an effective modality to reduce both recurrence and mortality rates in differentiated thyroid cancer. Whether higher doses shows higher therapeutic responses was still debatable. The purpose of this study was to validate curve-fitting (CF) method measuring maximum permissible dose (MPD) by a biological dosimetry using metaphase analysis of peripheral blood lymphocytes.

Materials and Methods: Therapeutic effects of MPD was evaluated in 58 patients (49 females and 9 males, mean age 50±11 years) of papillary thyroid cancer. Among them 43 patients were treated with ≤7.4 GBq, while 15 patients with ≥9.25 GBq. The former was defined as low-dose group, and the latter high-dose group. Therapeutic response was defined as complete response when complete disappearance of lesions on follow-up I-131 scan and undetectable serum thyroglobulin levels were found. Statistical comparison between groups were done using chi-square test. P value less than 0.05 was regarded as statistically significant. **Results:** MPD measured by CF method using tracer and therapeutic doses were 13.3±1.9 and 13.8±2.1 GBq, respectively (p=0.20). They showed a significant correlation (r=0.8, p<0.0001). Exposed doses to blood measured by CF and biological methods were 1.54±0.03 and 1.78±0.03 Gy (p=0.01). They also showed a significant correlation (r=0.86, p=0.01). High-dose group showed a significantly higher rate of complete response (12/15, 80%) as compared to the low-dose group (22/43, 51.2%) (p=0.05). While occurrence of side effects was not different between two groups (40% vs. 30.2%, p=0.46). **Conclusion:** Measurement of MPD using CF method is reliable, and the high-dose I-131 therapy using MPD gains significantly higher therapeutic effects as compared with low-dose therapy.

Key Words : radioiodine (I-131) therapy, response, curve-fitting (CF) method, maximum permissible dose

Received Mar. 11, 2003; accepted Apr. 8, 2003 Corresponding author: Hee-Seung Bom, M.D., Ph.D. Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Hospital,

Tel: 062-220-5641 Fax: 062-232-0232 E-mail: hsbom@jnu.ac.kr

※ 이 논문은 2000년 학술진흥재단 협동연구지원 과제 2000-042-F00084에 의해 연구되었음.

서 론

분화갑상선암 환자에서 방사성옥소(I-131) 치료법의 효과는 잘 검증되어 있으나, 암전이 부위가 넓은 고위험군 환자에서 어느 정도의 선량을 사용해야 하는지에 대해서는 아직 논란이 많다.^{1,2)} 고위험군 환자는 재발할 가능성이 높으며, 재발하는 경우는 방사성옥소에 대한 저항성이 높아지므로 초기에 충분한 선량을 사용함으로써 재발을 줄이는 것이 가장 좋은 방법이라고 생각할 수 있다. 그러나, 특히 백혈병 발생의 가능성 등 방사선의 심각한 부작용을 무시할 수 없으므로 무한정 높은 선량을 사용할 수도 없다. 따라서 부작용을 최소화시키면서 치료효과를 최대한 높일 수 있는 치료법의 개발이 꼭 필요한 실정이다.

경험적으로 방사성옥소 치료의 심각한 부작용은 피폭선량이 2 Gy를 넘을 때 높아진다고 보고되고 있으며,³⁾ 이를 토대로 혈액에 대한 피폭선량이 2 Gy가 될 때를 최대허용선량(maximum permissible dose, 이하 MPD)으로 생각하고 있다. MPD를 결정하려면 소량의 방사성옥소를 투여한 후 환자의 혈액 중의 방사능(radioactivity)을 일정 시간 간격으로 측정하고, 혈중 방사능 소실곡선을 구하여 곡선의 면적으로부터 혈액에 대한 피폭선량을 우선 구한 다음, 혈액에 대한 피폭선량이 2 Gy가 되는 방사성옥소의 투여량을 거꾸로 산출하는 방법이 곡선적합계산법(curve-fitting calculation method, 이하 CF법)이다. 다분히 이론적으로 만들어진 CF법의 단점은 사람마다 방사선에 대한 민감성이 다를 수 있다는 점이다. 따라서 환자 개인의 방사선민감성(radiation sensitivity)을 고려한 치료법의 개발이 필요하다.

방사선민감성은 유전적인 성향과 미세환경적인 측면이 함께 고려되어야 하지만, 아직 방사선민감성을 결정하는 유전자나 미세환경 인자가 어떤 것인지 조사되어 있지 않다. 현재로서 개인의 방사선민감성을 측정할 수 있는 유일한 방법은 세포에 방사선을 조사한 후 세포의 생존률이나 염색체 손상 정도를 측정하는 것이다. 본 연구에서는 인체 세포 중에서 가장 얻기 쉽고 방사선에 민감한 말초혈액

림프구를 이용하여 개인의 환자에서 생물학적으로 MPD를 결정할 수 있는 방법을 이용하여 CF법으로 측정한 MPD와 비교하였으며, 이렇게 구한 MPD에 가까운 선량으로 치료한 환자의 치료결과를 저선량으로 치료한 환자군의 결과와 비교해 보았다.

대 상 및 방 법

1. 대상

1992년부터 2001년 사이에 분화갑상선암에 대한 갑상선전절제술을 받고 방사성옥소(I-131)를 이용한 내부방사선치료를 시행한 619명의 유두상갑상선암 환자 중 임상적병기⁴⁾가 제3병기 또는 제4병기이고, 6개월 이후에 I-131 전신스캔(이하 IWBS)과 혈중 thyroglobulin (이하 Tg), anti-thyroglobulin antibody (이하 ATA), 초음파검사(이하 US) 및 F-18 FDG PET 등을 통해 치료여부를 확인할 수 있었던 58명(남:여=9:49, 평균연령 50±11세)의 유두상갑상선암 환자를 대상으로 하였다. 이 중 11명은 제4병기, 47명은 제3병기였다.

2. 치료경과 및 부작용의 판정

방사성옥소(I-131)는 1.85 GBq (50 mCi) 캡슐 단위로 판매되기 때문에 이 단위로 치료용량을 결정하였으며, 7.4 GBq 이하 용량을 이용한 경우를 고식적인 치료법으로, 9.25 GBq 이상 사용한 경우를 고용량 치료법으로 구분하였다. 고용량은 판매단위를 고려하여 MPD를 넘지 않는 최대용량으로 하였다. 1992년부터 1999년 사이에 치료받은 환자는 고식적인 저용량으로 치료하였고, 2000년부터 2001년까지는 고용량 치료법으로 치료하였다. 고식적인 저용량 치료를 받은 환자는 43명(남:여=4:39, 평균연령 50±11세)이었고, 고용량 치료를 받은 환자는 15명(남:여=5:10, 평균연령 50±12세)으로 고용량군에서 남자가 더 많았으나 연령의 차이는 없었다.

방사성옥소를 이용한 내부방사선치료 6개월 이후에 IWBS, 혈중 Tg, ATA, US, PET 검사 등을 통해 치료경과를 판정하였다. 완전치유(complete response, 이하 CR)는 IWBS에서 병소가 없어지고, 혈중 Tg치가 1 ng/mL 이하로 감소한 경우로 정의하

였으며, 부분치유(partial response, 이하 PR)는 IWBS에서 병소가 없어졌더라도 혈중 Tg, ATA치가 높거나, US 또는 PET 검사에서 병소가 남아있는 경우로 정의하였다.⁵⁻⁷⁾ 치료후 IWBS에서 병소가 오히려 증가하거나 변함없는 경우는 없었다.

이 논문에서 방사성옥소 치료에 의한 부작용은 급성기 부작용에 한정하여 판정하였으며, 입원기간 중 타액선이 현저하게 붓고 통증이 있거나, 구토를 심하게 하는 경우, 그리고 퇴원후 1개월째 백혈구수가 20% 이상 감소한 경우로 정의하였다.⁸⁾

3. 혈중 방사능소실곡선을 통한 방사성옥소의 최대허용선량(MPD) 측정방법

고용량군 환자 모두에서 추적용량(tracer dose) 방사성옥소(I-131, 평균 77±3 MBq)를 경구 투여한 후 해파린 처리한 주사기를 이용하여 2, 4, 24, 48 그리고 72시간에 각각 5 ml의 혈액을 채혈하였다. 채혈한 혈액은 감마카운터(COBRA QUANTUM, USA)

를 이용하여 각각의 시간대에 대한 혈중방사능을 측정하였고, 이렇게 얻어진 방사능에서 배후방사능과 시간에 따른 방사능 붕괴를 교정하여 혈중 방사능치로 이용하였다. MPD는 수식 1과 같은 방법으로 구하였으며, 개인용 컴퓨터와 Microsoft사(Seattle, USA)의 Excel 프로그램(MS Office 2000, Seattle, USA)을 이용하여 계산하였다(Fig. 1).

일부 환자(남:여=4:10, 평균연령 49±12세)에서는 치료용량의 방사성옥소(7.4~14.8 GBq, 평균 11.1±2.8 GBq)를 투여한 후에 혈중 방사능소실곡선을 얻었으며, 같은 방법으로 MPD를 구하였다. 고용량 방사성옥소 투여 후 혈중방사능의 측정은 I-131의 방사능 붕괴를 고려하여 투여한 방사성옥소의 용량에 따라 약 52~61일이 지난 후 시행하였다.

최대허용선량의 계산의 수식은 다음과 같다.⁹⁾

$$\bar{A}_{max} = 2 \text{ Gy } A_0 / [(\bar{\Delta})\beta + (\bar{\Delta}\Delta)\gamma] \quad (\text{수식 } 1)$$

A0 : 방사성옥소 투여량.

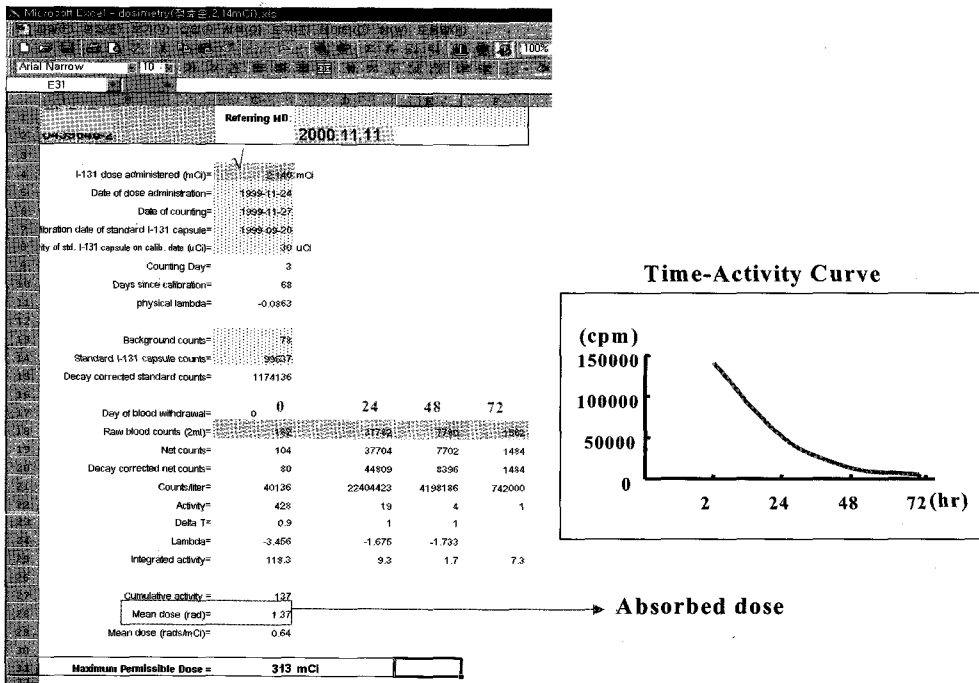


Fig. 1. Schematic presentation of an Excel program of curve-fitting method which was used for calculating maximum permissible dose.

$(\bar{A}\Delta)\beta + (\bar{A}\phi\Delta)\gamma$: 각각 β 선과 γ 선에 의해 전달되는 선량.

\bar{A} 는 선원에 의한 축적 방사능으로 방사성옥소가 물리적으로 붕괴되거나 체외로 빠져나가서 더 이상 방사능을 내지 않을 때까지 나온 방사능을 모두 누적한 것인데 이는 방사능의 시간에 따른 변화 곡선(시간-방사능 곡선)을 적분한 값과 같다. 위에서 측정된 시간별 방사능 값을 수식에 입력하여 최대허용선량을 구하였다.

4. 말초혈액림프구의 중기염색체 분석을 통한 MPD 측정¹⁰⁻¹²⁾

고용량 치료군 7명에서 방사성옥소 치료를 하기 전과 치료후 72시간에 채혈하여, RPMI 1640 medium 8 ml에 15% 우태아 혈청(fetal bovine serum) 1.5 ml, 세포분열촉진제인 3% phytohemagglutinin (PHA) 100 ug, penicillin 100 unit/ml, streptomycin 100 ug/ml을 첨가한 멸균튜브에 채취한 혈액을 10방울 섞은 다음 37℃, 5% CO₂ 배양기에서 배양을 하였다. 외부방사선 조사는 배양 68시간째에 Cs-137 감마선조사기(central dose rate = 654 Gy/h, Gammacell 3000 Elan, Nordion, Canada)를 사용하여 0.18, 0.36, 0.72, 1.44, 2.88 Gy 를 선량별로 차례로 조사하였다. 배양 70시간 후에 colcemid 0.2 ml를 첨가하여 중기 상태에서 분열을 억제시킨 후 2시간 더 배양하였다. 배양이 끝난 시험관은 1200 rpm으로 5분간 원심분리한 다음 상층액은 버리고 저장액(hypotonic solution, 0.075 M KCl)을 8 ml 씩 각각 분주하고 잘 섞은 후 37℃ 수조에서 20분간 방치하였다. 여기에 고정액(fixer solution, methanol : acetic acid = 3 : 1) 5 ml를 섞고 15분간 냉장 보관한 다음 1200 rpm으로 5분간 원심분리하고 상층액을 버리고 다시 고정하였는데, 이 과정을 두차례 더 반복하여 여분의 상층액을 버리고 침전된 세포를 잘 섞은 다음 슬라이드를 제작하여 공기 중에서 잘 건조시킨 뒤 Giemsa 용액으로 염색하였다.

염색체 표본은 현미경하에서 100배의 배율로 관찰하여 핵분열 중기의 세포를 찾아 1000배로 확대 관찰하였다. 이 때 세포당 염색체 수가 46개 전후인

지 확인하고 구 숫자가 부족하거나 염색체 밀도가 염색체 이상의 빈도를 관찰하기에 부적합한 것은 관찰에서 제외시켰다. 불안정 염색체인 반지형(R)과 이중중심체(D) 염색체의 숫자를 계수하였고 하나의 염색체 중에서 3개 이상의 중심체가 보일 때에는 그 중심체의 수효에서 1을 뺀 횟수만큼 이중중심체형 염색체로 간주하였다. 불안정염색체의 발생빈도를 Ydr값으로 표현하였는데, Ydr값의 정의는 R과 D를 합한 값을 계수한 림프구 총수로 나눈 값으로 하였다. 구하여진 Ydr 값을실험실의 표준선량반응곡선에 대입하여 흡수선량을 구하였다.

5. 방사성옥소 전신스캔(IWBS)

I-131 치료 및 전신 스캔을 시행하기 4주전부터 갑상선 호르몬제제의 투여를 중단하였다. 치료 4주 전부터는 옥소가 많이 함유된 음식의 섭취와, 옥소가 포함된 조영제의 사용을 제한하였다. I-131을 경구 투여한 후 제 3일째 중간에너지 평행 구멍 조준기를 장착한 감마카메라(DSX, SNV, France)로 에너지 범위를 364 KeV 전후 20%으로 설정하여 전신 스캔을 얻었다. 경부, 흉부, 복부를 중복 촬영을 하여 전면 및 후면상을 얻었고, 기타의 관심부위에서 역시 영상을 얻었다. 전이 병소의 선정이 어려운 경우에는 측면상을 추가하여 촬영하였다.

6. 통계처리

양 군간에 연속적인 수치변화를 비교하는 경우는 paired t-test를 이용하였으며, 대상군간 치료효과와 급성기부작용의 비교는 chi-square test를 이용하였다. p값 0.05 미만을 통계적으로 유의한 차이로 인정하였다.

결 과

1. 방사성옥소 MPD 측정법

1) 혈중 방사능소실곡선을 이용한 측정법

추적용량과 치료용량의 방사성옥소 투여 후 혈액의 피폭선량은 각각 0.012 ± 0.3 Gy, 1.66 ± 25 Gy로 Benua 등³⁾이 제안한 말초혈액의 한계흡수선량인 2

Gy보다는 낮았다. 방사성옥소 투여 후 혈액에 전달되는 피폭선량은 추적용량보다 치료용량에서 더 많았고(1.21: 166 rad, $p < 0.0001$), 방사성옥소 1 mCi당 혈액에 전달되는 피폭선량은 차이가 없었다 (0.58 ± 0.1 vs. 0.56 ± 0.1 rad/37 MBq, $p = 0.34$).

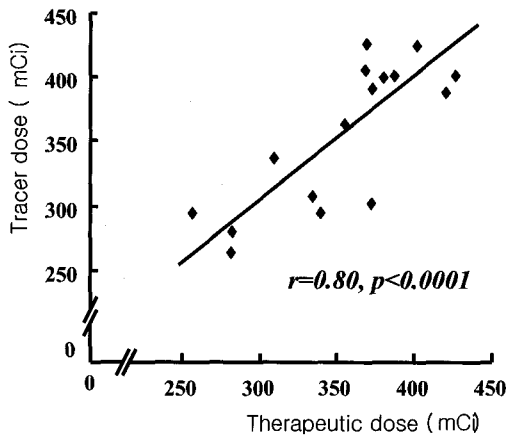


Fig. 2. Correlation between maximum permissible dose using tracer and therapeutic doses of radioiodine.

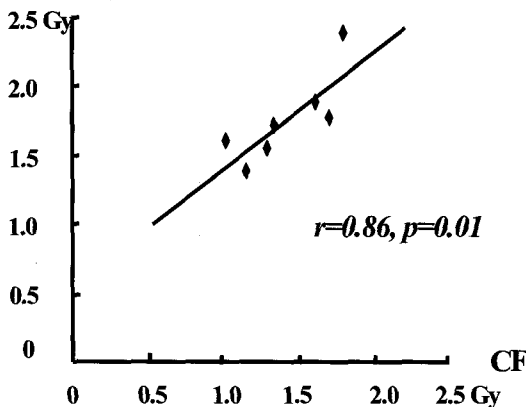


Fig. 3. Correlation between exposed dose to blood measured by a biological method (B) using metaphase analysis of peripheral blood lymphocytes and by a curve-fitting method.

추적용량 방사성옥소 투여 후 구한 MPD는 평균 13.3 ± 1.9 GBq (9.7 ~ 16 GBq) 이었고, 치료용량 방사성옥소 투여 후 구한 MPD는 평균 13.8 ± 2.1 GBq (10.4 ~ 16.3 GBq)로 유의한 차이가 없었으며 ($p = 0.20$), 두 수치간에는 유의한 상관 관계가 있었다 ($r = 0.8$, $p < 0.0001$, Fig. 2).

2) 말초혈액림프구 증기염색체 분석을 통한 MPD 측정

7명의 환자에서 말초혈액림프구 증기염색체 분석 방법으로 MPD를 측정하였는데 혈액의 피폭선량은 1.78 ± 0.03 Gy였으며, 같은 환자에서 혈중 방사능소 실곡선으로부터 구한 피폭선량은 1.54 ± 0.03 Gy로 유의하게 낮았으나 ($p = 0.01$), 두 측정치 간에는 유의한 상관관계($r = 0.86$, $p = 0.01$)가 있었다(Fig. 3).

2. 방사성옥소의 치료용량에 따른 치료효과 및 부작용 비교 (Table 1)

저용량 치료군 43명 중 22명(51.2%)에서 완전치유를 보였고 21명(48.8%)에서는 부분치유를 보인 반면, 고용량 치료군 15명 중 12명(80%)에서 완전

Table 1. Comparison of Therapeutic Response Rates after Iodine-131 Therapy According to Various Groups

Group Response	Therapeutic response		p value
	Complete response	Partial response	
Iodine-131 dose	≥ 9.25 GBq	12 / 3	0.05
	≤ 7.4 GBq	22 / 21	
Clinical stage	Stage 4	6 / 5	0.99
	Stage 3	28 / 19	
Sex	female	28 / 21	0.72
	male	6 / 3	

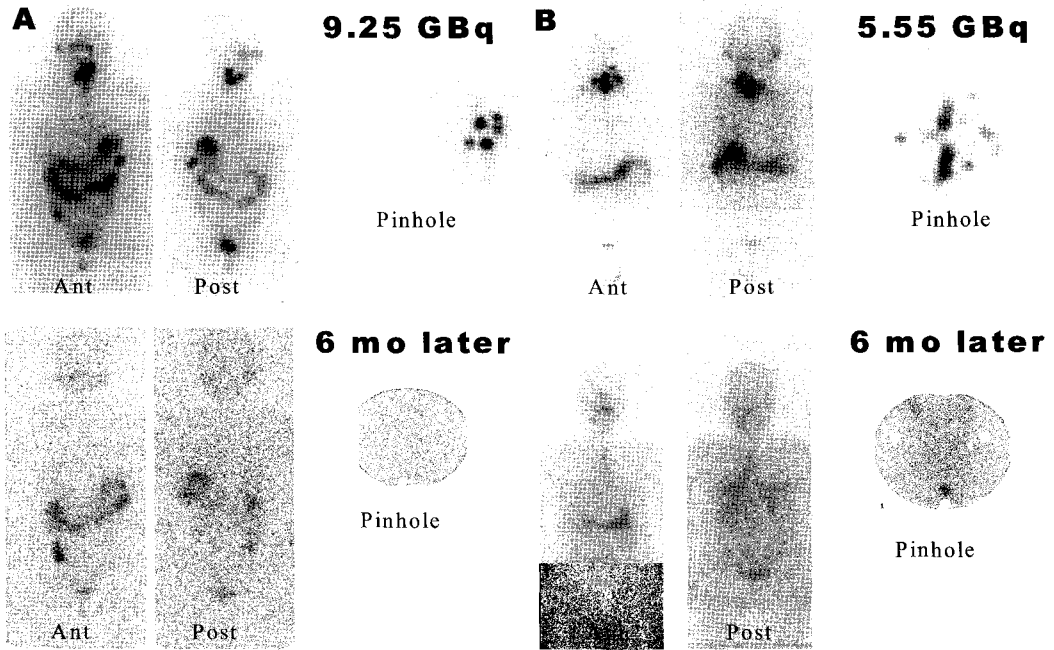


Fig. 4. (A) A 38-year-old female patient with stage 3 papillary thyroid cancer shows a complete response to 9.25 GBq of I-131. (B) A 44-year-old female patient with stage 3 papillary thyroid cancer shows partial response to 5.55 GBq of I-131.

치유를 보였고 3명(20%)에서만 부분치유를 보여 고용량 치료군에서 유의하게 높은 완전치유를 얻을 수 있었다($p=0.05$). 한편 급성기부작용 발생빈도는 저용량 치료군 43명 중 13명(30.2%), 고용량 치료군 15명 중 6명(40%)로 양군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.46$). 임상적인 병기, 연령 및 성별에 따라서는 치유의 차이가 없었다(모두 $p>0.05$). 완전치유와 부분치유를 보인 환자 증례를 Fig. 4에 보였다.

고 찰

본 논문에서 저자들은 산술적으로 측정된 MPD가 실제로 환자의 말초혈액림프구에 대한 선량을 잘 반영하고 있다는 사실을 밝힘으로써 현재 치료하고 있는 방법의 적절성을 검증하였으며, 치료용량의 방사성옥소를 투여한 후에 산술적으로 MPD를 측정하는 방법도 가능하다는 사실을 밝혔다. 이처럼 측정된 MPD를 이용하여 고용량 방사성옥소 치료를

시행한 환자의 치료결과는 고식적인 저선량치료법에 비해 유의하게 높은 치료율을 보였다.

분화갑상선암은 일반적으로 예후가 좋다고 알려져 있지만, 재발하는 경우는 암의 분화도가 낮아지기 때문에 예후가 급격히 나빠진다. Samaan 등¹⁾과 Mazzaferri 등²⁾은 크기가 1.5 cm 이상인 분화갑상선암 환자를 대상으로 갑상선암 절제술 후 방사성옥소를 이용하여 내부방사선치료를 함으로써 재발율과 사망율을 유의하게 낮출 수 있다는 사실을 분명하게 보고하였다.^{1,2)}

방사성옥소 치료법의 문제는 부작용이다. 치료직 후에 생길 수 있는 급성기부작용으로는 위염, 타액선염, 혈구수 감소 등을 들 수 있으며, 만성적인 부작용으로 타액선염, 혈구수 감소, 불임, 그리고 방사선발암을 생각할 수 있다.¹⁰⁾ 방사성옥소 치료후 가임여성의 약 30%에서 첫 1년째 난소기능부전을 경험한다고 알려져 있다.¹¹⁾ 누적치료용량이 14.8 GBq 이하에서는 발암의 위험이 증가하지 않으나, 누적치

료용량이 37 GBq 이상일때는 백혈병 발생률이 증가한다고 알려져 있다.¹²⁻¹⁴⁾

방사성옥소 치료를 반복적으로 시행하면 방사선에 민감한 암세포는 사멸하므로, 방사선에 저항성을 가지고 있는 세포가 살아남아 재발하는 경우는 방사성옥소 치료효과가 차츰 감소하게 된다. 이를 극복하기 위해 레티노이드를 이용한 재분화치료를 시도하기도 하지만 그 효과는 아직 높지 않다.¹⁵⁻¹⁶⁾ 따라서, 첫 번째 방사선치료를 시행할 때 최대한의 치료효과를 얻는 것이 가장 중요하다. 방사선은 선량이 높을수록 조직과피 효과가 높으므로, 첫 번째 치료시에 될 수 있는대로 높은 선량을 사용함으로써 높은 치료율을 기대할 수 있다. 전술한 바와 같이 고선량 치료법의 한계는 백혈병의 발생이므로, 백혈병이 발생하지 않는 한도 내에서의 최대선량을 구하는 방법이 필요하다.

방사성옥소는 소장에서 90% 이상이 흡수되어 혈중으로 들어가며, 주로 소변으로 빠져나가지만, 일부는 위액이나 타액으로 배출되어 대변으로 나가기도 한다. 사람마다 혈중 방사성옥소가 소실되는 속도가 다르므로 방사성옥소를 투여한 후 혈중 방사능치를 일정 시간간격으로 측정하여 혈중소실곡선을 구할 필요가 있다. 이렇게 구한 곡선을 수치해석하여 곡선의 면적을 계산하면 방사성옥소 일회 투여로 인한 혈액의 누적피폭선량을 구할 수 있다.⁹⁾ 곡선적합을 통한 CF법은 간단하게 임상에 적용할 수 있어서 MPD를 구할 필요가 있을 때 널리 사용하고 있다. 본 논문에서는 개인용 컴퓨터에서 간단히 계산할 수 있도록 Excel 프로그램을 이용하였다.

방사선이 세포손상을 일으키는 기전으로 직접적인 손상 보다는 물의 전리에 의해 생성되는 라디칼에 의한 간접적인 효과가 훨씬 중요하다. 최근에는 방사선에 의한 직접적인 세포손상보다 세포고사(apoptosis) 유발에 의해 세포사멸이 일어난다고 알려져 있다. 세포고사는 유전자가 발현되어 일어나는 과정이며, 유전자 발현은 개인적인 차이가 있을 수 있으므로, 방사선민감성이 개인마다 다를 가능성이 있다. 개인별 방사선민감성을 예측할 수 있는 기술로 방사선 효과와 관련된 유전자를 검색하는 기술을 생각할 수 있으나 아직 연구단계일 뿐 검증되

지는 않았다. 방사선 피폭효과를 가장 신뢰할 수 있게 측정하는 방법은 말초혈액림프구의 염색체 손상 정도를 보는 것이다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 염색체 손상은 중기염색체 분석법으로 가장 정확하게 판정할 수 있으며, 중기염색체에서 반지형 또는 이중 중심체형 염색체를 찾아 계수하는 방법이 가장 신뢰도가 높다. 이 방법은 방사선사고 시에 사람의 피폭선량을 생물학적으로 유추하는 방법을 널리 사용하고 있다. 본 연구에서는 방사성옥소를 투여한 후 환자의 말초혈액림프구의 중기염색체를 분석함으로써 직접적인 피폭선량을 계산하였다. 말초혈액림프구에 대한 염색체 분석법의 문제점은 실험실마다 실험조건에 따라 선량효과곡선이 다를 수 있다는 점이다. 이번 실험에서 저자들은 환자 개개인마다 방사성옥소 치료전에 말초혈액림프구를 채취하여 외부에서 감마선조사를 통해 선량효과곡선을 구하였으므로, 실험오차를 최소화시켰다고 할 수 있다.

본 연구의 결과 산술적인 CF법과 생물학적인 중기염색체 분석법이 매우 유의한 상관관계를 보이므로 CF법을 이용한 MPD계산은 검증되었다고 할 수 있다. 하지만 생물학적 방법으로 구한 피폭선량이 유의하게 높은 수치를 보인다는 점에 주목할 필요가 있다. 그 이유로는 혈중 방사능치는 비특이적으로 조사되기 때문에 림프구만 선택적으로 조사하는 생물학적 방법이 더 높은 피폭선량을 보이는 것은 당연하다고 생각된다. 하지만 임상적으로 MPD를 계산할 때는 두 검사법의 차이를 염두에 두고 있어야 할 것이다.

MPD를 구하여 치료에 반영하기 위해서는 환자가 치료전에 최소한 3일간 병원을 매일 방문하여야 한다. 따라서 환자가 지리적으로 멀리 떨어진 곳에 사는 경우는 치료전에 미리 MPD를 측정하는 것이 불가능할 때도 있다. 고위험군 환자는 방사성옥소 치료를 여러번 받는 경우가 많으므로 첫 번째 치료할 때 치료용량의 방사성옥소를 투여한 후 일정 시간간격으로 채혈하여 혈중 방사능을 측정함으로써 혈중 소실곡선을 구할 수 있다면 다음 치료시 MPD를 사용할 수 있을 것이다. 문제는 혈중 방사능이 너무 높아서 감마카운터 또는 우물형 계수기를 이용하기 위해 혈중 방사능이 붕괴를 통해 자연적으

로 감소하도록 오랫동안 보관하고 있거나, 혈액을 희석시켜 측정하여야 한다는 점이다. 본 연구에서는 실험오차를 줄이기 위해 50일 이상 혈액을 보관하여 가장 정확한 측정치를 보장할 수 있는 방사능 범위에서 우물형 방사능계측기를 이용하여 측정하였다. 이렇게 측정한 MPD와 소량의 방사성옥소 투여에 의한 MPD 측정법이 유의한 상관관계를 보였으므로 첫 번째 치료시 다음 치료를 위해 혈중 소실곡선을 구해놓는 것이 바람직하다고 판단된다.

분화갑상선암 환자에서 수술 또는 방사성옥소의 치료효과를 판정하기 위해서는 방사성옥소 촬영법이 가장 정확하다고 할 수 있다.²⁰⁾ 하지만 방사성옥소 촬영을 위해서 4주 이상 갑상선호르몬을 끊거나 고가의 TSH를 주사함으로써 혈중 TSH치를 충분히 올려야 하는 불편함이 있다. 혈중 Tg치도 분화갑상선암 재발을 정확히 예측한다고 보고되고 있으며, 측정이 간단하고 전처치가 필요없다는 장점이 있어 임상적으로 널리 사용하고 있다.^{20,21)} 다만 혈중에 Tg에 대한 항체가 생성되는 경우 위음성을 보일 수 있는 문제가 있다.²²⁾ 항Tg항체도 일부 분화갑상선암 재발예에서 증가하는 경우를 보인다. 본 연구에서는 혈중 Tg와 항Tg항체를 함께 측정하여 치료효과를 판정하였으며, 일부 환자에서는 방사성옥소 촬영도 함께 시행하였다.

분화갑상선암의 병기를 결정하는 방법은 매우 다양하며 특히 환자의 나이를 감안해야 하는지에 대해서 아직 논란이 많다. 본 연구에서는 환자의 나이를 감안하지 않고 암전이와 암크기 등으로 병기를 결정하는 임상적 분류법을 따랐다.⁴⁾ 이 분류법에서 원격전이가 있는 경우를 제4병기, 반대측 경부로 암전이가 있는 경우를 제3병기로 분류하며, 이들을 고위험군이라고 할 수 있으므로, 이들을 본 연구의 대상환자군으로 포함하였다. 특히 제4병기 환자들이 고위험군이라고 할 수 있으나 본 연구에서는 제3병기와 제4병기군 간에 치유율의 차이는 없었다.

본 연구에서 MPD치료법이 고식적인 저선량 치료법에 비해 유의하게 높은 치료효과를 보인 것은 임상적으로 파급효과가 높은 연구결과라고 할 수 있다. 특히 부작용 빈도가 차이가 없었다는 사실로 보아, 백혈병 억제제를 기준으로 한 MPD 결정법이 다

른 부작용 발생도 최소화할 수 있는 선량이라고 해석할 수 있겠다. 부작용 발생은 차이가 없고 치료효과만을 높일 수 있다면 가장 이상적인 치료법이라고 할 수 있으므로, 본 연구결과가 향후 다기관 임상연구 등을 통해 검증되기를 바란다.

결론적으로 혈중소실곡선으로부터 MPD를 결정하고 이를 토대로 환자 개개인별로 적절한 선량을 선택하여 치료하는 방법은 부작용을 최소화하면서도 치료효과를 높일 수 있는 매우 유용한 치료법이며, 고위험군 분화갑상선암 환자에게 가장 적절한 치료법이라고 사료되었다.

요 약

목적: 분화갑상선암 환자에 대한 방사성옥소 (I-131) 치료는 재발율과 사망률을 감소시키는 효과적인 치료법이지만, 치료용량을 증가시키므로써 치료율을 향상시킬 수 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 본 연구에서는 최대허용선량 치료법의 효용성을 검증하고자 하였다. **대상 및 방법:** 임상적 병기가 제3, 4병기이고, 6개월 이후에 I-131 전신스캔(이하 IWBS)과 혈중 thyroglobulin (이하 Tg), anti-thyroglobulin antibody (이하 ATA), 초음파검사(이하 US) 및 F-18 FDG PET 등을 통해 치료여부를 확인할 수 있었던 58명(남:여=9:49, 평균연령 50±11세)의 유두상갑상선암 환자를 대상으로 하였다. 이중 11명은 제4병기, 47명은 제3병기였으며, 43명(남:여=4:39, 평균연령 50±11세)은 7.4 GBq 이하의 고식적인 저용량치료법으로 치료하였고, 9.25 GBq 이상의 고용량 치료를 받은 환자는 15명(남:여=5:10, 평균연령 50±12세)으로 고용량군에서 남자가 더 많았으나 연령의 차이는 없었다. 고용량군 환자 모두에서 추적용량의 방사성옥소(평균 77±3 MBq)를 경구 투여한 후 혈중 방사능소실곡선을 통해 최대허용선량(maximum permissible dose, 이하 MPD)을 계산하였으며, 7명에서는 말초혈액림프구의 중기염색체분석법에 의해 생물학적으로 MPD를 계산하였다. 14명에서는 치료용량의 방사성옥소를 투여한 후 혈중 방사능소실곡선을 통해 MPD를 계산하였다. 완전치유(complete response, 이하 CR)는 IWBS에서

병소가 없어지고, 혈중 Tg치가 1 ng/mL 이하로 감소한 경우로 정의하였으며, 부분치유(partial response, 이하 PR)는 IWBS에서 병소가 없어졌더라도 혈중 Tg, ATA치가 높거나, US 또는 PET 검사에서 병소가 남아있는 경우로 정의하였다. 치료후 IWBS에서 병소가 오히려 증가하거나 변함없는 경우는 없었다. 방사성옥소 치료에 의한 부작용은 입원기간 중 타액선이 현저하게 붓고 통증이 있거나, 구토를 심하게 하는 경우, 그리고 퇴원후 1개월째 백혈구수가 20% 이상 감소한 경우로 정의하였다. **결과**: 양 군간에 연속적인 수치변화를 비교하는 경우는 paired t-test를 이용하였으며, 대상군간 치료효과와 부작용의 비교는 chi-square test를 이용하였다. p값 0.05 미만을 통계적으로 유의한 차이로 인정하였다. 고용량군 환자 모두에서 추적용량과 치료용량의 방사성옥소 투여 후 혈액의 피폭선량은 각각 0.012 ± 0.3 Gy, 1.66 ± 25 Gy였으며, 방사성옥소 투여 후 혈액에 전달되는 피폭선량은 추적용량보다 치료용량에서 더 많았고($1.21: 166$ rad, $p < 0.0001$), 방사성옥소 1 mCi당 혈액에 전달되는 피폭선량은 차이가 없었다(0.58 ± 0.1 vs. 0.56 ± 0.1 rad/37 MBq, $p = 0.34$). 추적용량 방사성옥소 투여 후 구한 MPD는 평균 13.3 ± 1.9 GBq ($9.7 \sim 16$ GBq) 이었고, 치료용량 방사성옥소 투여 후 구한 MPD는 평균 13.8 ± 2.1 GBq ($10.4 \sim 16.3$ GBq)로 유의한 차이가 없었으며 ($p = 0.20$), 두 수치간에는 유의한 상관 관계가 있었다 ($r = 0.8$, $p < 0.0001$). 7명의 환자에서 말초혈액림프구 중기염색체 분석법으로 MPD를 측정하였는데 혈액의 피폭선량은 1.78 ± 0.03 Gy였으며, 같은 환자에서 혈중 방사능소실곡선으로부터 구한 피폭선량은 1.54 ± 0.03 Gy로 유의하게 낮았으나 ($p = 0.01$), 두 측정치 간에는 유의한 상관관계($r = 0.86$, $p = 0.01$)가 있었다. 저용량 치료군 43명 중 22명(51.2%)에서 완전치유를 보였고 21명(48.8%)에서는 부분치유를 보인 반면, 고용량 치료군 15명 중 12명(80%)에서 완전치유를 보였고 3명(20%)에서만 부분치유를 보여 고용량 치료군에서 유의하게 높은 완전치유를 얻을 수 있었다($p = 0.05$). 한편 부작용 발생빈도는 저용량 치료군 43명 중 13명(30.2%), 고용량 치료군 15명 중 6명(40%)로 양군간에 유의한 차이가 없었다

($p = 0.46$). 임상적인 병기, 연령 및 성별에 따라서는 치유의 차이가 없었다(모두 $p > 0.05$). **결론**: 혈중소실곡선으로부터 MPD를 결정하고 이를 토대로 환자개개인별로 적절한 선량을 선택하여 치료하는 방법은 부작용을 최소화하면서도 치료효과를 높일 수 있는 매우 유용한 치료법이며, 고위험군 분화갑상선암 환자에게 가장 적절한 치료법이라고 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnson DA, Ordenez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
3. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Radiol* 1962;87:171-82.
4. Greene FL, Balch C, Page DL, Haller DG, Gleaming ID, Morrow M, Fritz AG, editors. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.77-87.
5. Maxon III HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Smith H, Cummings D, Aden MD. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer - A quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132-6.
6. Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: A quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. *J Nucl Med* 1994;35:1944-50.
7. Kim YK, Chung JK, Kim SK, Yeo JS, Park DJ, Jeong JM, Lee DS, Cho BY, Lee MC. Results of radioiodine treatment for distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Kor J Nucl Med* 2000;34:107-18.
8. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose

- radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1551-4.
9. Furhang EE, Larson SM, Buranapong P, Humm JL. Thyroid cancer dosimetry using clearance fitting. *J Nucl Med* 1999;40:131-6.
 10. Schlumberger M, Parmentier C, De Vathaire F, Tubiana M. Iodine-131 and external radiation in the treatment of local and metastatic thyroid cancer. In: Falk SA, editor. *Thyroid disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; p.614-5.
 11. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, Vallee G. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:186-90.
 12. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36:21-7.
 13. Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice JD Jr. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64:159-63.
 14. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardiere E, Meunier F, Parmentier C, Hill C, Sancho-Garnier H. Leukemias and cancers following 131I administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75:734-9.
 15. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Otte R, Fimmers R, Risse J, Biersack HJ. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1903-6.
 16. Bae SK, Yum HY. Retinoic acid redifferentiation therapy for papillary carcinoma of thyroid with negative radioiodine uptake. *Kor J Nucl Med* 2001;35:393-7.
 17. Min JJ, Bom HS, Lee SY, Choi KH, Jeong HJ, Song HC, Kim JY. Cytogenetic radiation adaptive response assessed by metaphase analysis and micronuclei test in human lymphocytes and mouse bone marrow cells. *Kor J Nucl Med* 1998;32:525-33.
 18. Bom HS, Lee SY, Lee SK, Min JJ, Jeong HJ, Song HC, Kim JY, Shin JH, Suh SP, Rhang DW. A comparison study of metaphase analysis of chromosomal aberration and flow cytometric assessment of radiation-induced apoptosis in human peripheral lymphocytes. *Kor J Nucl Med* 1999;33:94-9.
 19. Li MH, Bom HS. Radiation adaptive response induced by I-131 therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Kor J Nucl Med* 2001;35:83-8.
 20. Bom HS. Radiation biology. In: Koh CS, editor. *Nuclear Medicine*. 2nd ed. Seoul: Korea Medical Publisher 1997; p.193-234.
 21. Schlumberger M, Parmentier C, De Vathaire F, Tubiana M. Iodine-131 and external radiation in the treatment of local and metastatic thyroid cancer. In: Falk SA, editor. *Thyroid disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; p.607-11.
 22. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, De Groot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:98-105.
 23. Mariotti S, Barbesino P, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F, Centoni R, Pinchera A. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:468-72.