

식도암 치료용 ^{166}Ho -Stent 개발

한국원자력연구소 하나로이용연구단 동위원소·방사선응용연구팀, 연세대학교 의과대학 방사선과학교실¹
박경배·김영미·김경화·신병철·박응우·한광희·정영주·최상무·이종두¹

Development of ^{166}Ho -Stent for the Treatment of Esophageal Cancer

Kyung Bae Park, Ph.D., Young Mi Kim, M.S., Kyung Hwa Kim, Ph.D.,
Byung Chul Shin, M.S., Woong Woo Park, M.T., Kwang Hee Han, M.T.,
Young Ju Chung, M.T., Sang Mu Choi, M.T. and Jong Doo Lee, Ph.D.¹

Radioisotope and Radiation Application Team, HANARO Center, Korea Atomic Energy Research Institute,
P.O. Box 105, Taejon, Korea;¹ Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Esophageal cancer patients have a difficulty in the intake of meals through the blocked esophageal lumen, which is caused by an ingrowth of cancer cells and largely influences on the prognosis. It is reported that esophageal cancer has a very low survival rate due to the lack of nourishment and immunity as the result of this. In this study a new radioactive stent, which prevents tumor ingrowth and restenosis by additional radiation treatment, has been developed. **Materials and Methods:** Using 「HANARO」 research reactor, the radioactive stent assembly (^{166}Ho -SA) was prepared by covering the metallic stent with a radioactive sleeve by means of a post-irradiation and pre-irradiation methods. **Results:** Scanning electron microscopy and autoradiography exhibited that the distribution of $^{165/166}\text{Ho}(\text{NO}_3)$ compounds in polyurethane matrix was homogeneous. A geometrical model of the esophagus considering its structural properties, was developed for the computer simulation of energy deposition to the esophageal wall. The dose distributions of ^{166}Ho -stent were calculated by means of the EGS4 code system. The sources are considered to be distributed uniformly on the surface in the form of a cylinder with a diameter of 20 mm and length of 40 mm. As an animal experiment, when radioactive stent developed in this study was inserted into the esophagus of a Mongrel dog, tissue destruction and widening of the esophageal lumen were observed. **Conclusion:** We have developed a new radioactive stent comprising of a radioactive tubular sleeve covering the metallic stent, which emits homogeneous radiation. If it is inserted into the blocked or narrowed lumen, it can lead to local destruction of the tumor due to irradiation effect with dilatation resulting from self-expansion of the metallic property. Accordingly, it is expected that restenosis esophageal lumen by the continuous ingrowth and infiltration of cancer after insertion of our radioactive stent will be decreased remarkably. (*Korean J Nucl Med* 2000;34:62-73)

Key Words: Cancer, Radioactive stent, Holmium-166

Received Sep. 21, 1999; revision accepted Jan. 21, 2000

Corresponding Author: Kyung Bae Park, Ph.D., Radioisotope and Radiation Application Team, HANARO Center, Korea Atomic Energy Research Institute, P.O. Box 105, Yuseong, Taejon, 305-600, Korea

Tel: 82-42-868-8120, Fax: 82-42-868-8448, E-mail: kbpark1@nanum.kaeri.re.kr

※ 본 연구는 과학기술부의 지원을 받은 원자력중장기 과제의 일환으로 수행되었습니다.

서 론

악성종양 중 식도암은 종양자체 혹은 주위조직의 침범으로 인한 식도 내강의 협착으로 음식물 섭취가 곤란하고 이에 따른 영양결핍, 면역력 약화 등으로 생존율이 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 이러한 문제점을 해결하고자 현재까지 여러 종류의 stent가 개발되어 식도의 좁아진 부위에 이를 삽입하여 물리적으로 내강을 넓혀주는 시술을 하고 있으나 이러한 단순 금속 stent는 시간이 지남에 따라 종양의 크기가 커지고 압침윤이 계속되면 다시 식도 내강이 좁아지는 결과를 초래하는 제한점을 가지고 있다. 이러한 제한점을 극복하고자 좁아진 식도 내강을 넓혀줄 뿐만아니라 종양에 방사선 치료도 병행할 수 있는 새로운 형태의 식도암 치료용 방사성 stent의 개발이 절실히 요구되고 있다.

Hehrlein 등은 금속 stent를 싸이클로트론을 이용한 양성자와 핵반응을 시켜 γ 선 및 β 선 방출 방사성 핵종인 $^{55,56,57}\text{Co}$, ^{52}Mg , ^{55}Fe 이 함유된 방사성 금속 stent를 제조하였으나¹⁻³⁾ 이들 핵종의 γ 선 방출 및 긴반감기로 인한 안전성 문제로 순수 β 선 방출 핵종인 ^{32}P 과 ^{90}Y 를 이용한 방사성 stent 개발이 주류를 이루고 있다.^{4,5)} 그러나 방사성물질을 금속 stent에 코팅하거나 implantation 시키는 방법이 단순치 않아 실용화하는 데에는 많은 문제점이 있다.

본 저자들은 회토류 방사성핵종 중에서도 연구용 원자로 「하나로」에 의한 다량생산이 가능하고 핵적 특성이 우수하여 방사선 치료에 적합한 ^{166}Ho (반감기: 26.8시간, 최대 β 선 에너지: 1.86 MeV)을 이용한 각종 치료제 개발에 중점을 두고 연구를 수행해 왔다. 그 대표적인 것들은 간암, 낭성뇌종양, 복강전이암, 류마티스관절염 치료용 ^{166}Ho 키토산 착물(^{166}Ho -CHICO), 피부암치료용 ^{166}Ho -patch로서 현재 상품화를 위한 임상시험이 진행 중이다.⁶⁻¹⁸⁾ 이러한 기술을 바탕으로 본 연구에서는 ^{166}Ho 을 이용한 치료제 개발의 일환으로서 기존의 방사성 금속 stent에 비하여 그 제법이 단순하고 균일한 방사선을 방출하게 함으로써 효과적인 치료를 기대할 수 있는

새로운 형태의 방사성 stent를 개발하고자 한다.

약한 에너지의 γ 선과 높은 에너지의 β 선을 방출하는 ^{166}Ho 을 이용한 방사성 금속 stent에 관한 보고는 아직 없다.

식도암의 방사선 치료를 위한 방사성 stent를 제작함에 있어서, 치료목적에 부합하는 방사성동위원소의 선정과 최적의 방사능 및 그 분포를 결정하기 위한 근거자료로서 stent의 방사능 분포특성과 그 결과로서 주어지는 치료 대상 병소의 흡수선량 분포와의 관계가 확인되어야 한다. 따라서 본 연구에서는 식도의 구조특성을 고려한 전산용 기하학적 모델을 개발하여 stent의 방사능 분포에 따라 변화하는 식도벽에 전달되는 에너지밀도(즉, 흡수선량)를 평가하였다. 또한 본 연구 결과가 치료용 방사성의약품으로서 적합한지 그 가능성을 타진하고자 동물실험을 수행하였다.

대상 및 방법

1. 실험 재료

- Dose calibrator: Capintec 15R, BIODEX Atomlab 200
- Holmium nitrate pentahydrate, 99.9% Aldrich
- Tetrahydrofuran (THF) : Merck
- Dimethylformamide (DMF) : Merck
- Polyurethane (태웅 메디칼)
- Stent (태웅 메디칼)
- Coating device of radioactive stent

2. 실험 방법

1) ^{165}Ho -flexible sleeve (^{165}Ho -FS)의 제조

직경이 1.5 cm이고 길이가 10 cm인 유리관을 stent 제조장치(Fig. 1)에 고정시킨 다음 THF: DMF (10:1)의 혼합용매 44 ml에 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 와 polyurethane (1:1) 4.8 g을 녹인 용액 5 ml를 주사기로 뽑아서 내부로 골고루 퍼지게 한 후 일정한 속도로 회전시키면서 용매를 증발시켰다. 이때 유리관은 균일한 원통형의 막(sleeve)이 형성

될 수 있도록 수평으로 유지되어야 하며 유리관의 회전속도는 THF가 먼저 증발하게 되므로 막이 형성되는 것을 관찰하면서 조절하여야 한다. THF가 실온에서 증발되면 sleeve가 형성되는 것을 육안으로 관찰할 수 있다. 100℃에서 약 2시간 건조시킨 다음 생성된 슬리브를 유리관으로부터 분리한 후 증류수로 여러번 세척하고 실온에서 건조시켰다. 또한 폴리머 matrix 내에 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 가 골고루 분산되어 있는가를 확인하기 위해 전자현미경 사진을 찍어 그 분포도를 확인하였다.

2) ^{166}Ho -flexible sleeve (^{166}Ho -FS)의 제조

(1) 방법 A(후 방사능화법)

비방사성 ^{165}Ho -FS를 「하나로」 연구용 원자로(중성자속: 1.25×10^{13} n/cm²·sec, power: 20 MW)에 설치된 기송관 장치를 이용하여 ^{165}Ho -FS를 일정한 길이로 자른 다음 중성자 조사시켜 ^{166}Ho -FS를 제조하였다. 방사능은 중성자 조사시간에 따라서 조절할 수 있으며 2시간 조사하면 단위면적(cm²)당 259~296 MBq (7~8 mCi)의 방사성 슬리브를 제조할 수 있다.

^{166}Ho 에서 방출되는 방사선이 슬리브 표면으로부터 골고루 방출하는지를 확인하기 위하여 ^{166}Ho -FS를 지름이 1 cm인 원형으로 잘라내어 자가방사기록법으로 측정하였다.

(2) 방법B(전 방사능화법)

^{165}Ho -FS 제조사와 마찬가지로 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 를 원자로에서 먼저 중성자 조사시켜 방사성 $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 를 만든 다음 ^{166}Ho -FS를 제조하였다.

(3) ^{166}Ho -stent assembly (^{166}Ho -SA)의 제조

① 방법 A

^{166}Ho -FS가 금속 stent의 외부를 덮어씌운 방사성 stent를 만들기 위하여 stent 삽입용 원통형덮개(stent introducing sheath) 내부에 기존의 금속 stent(cook-Z stent)를 끼워넣은 다음 이것을 ^{166}Ho -FS 내부로 sheath를 밀어넣어 슬리브의 한쪽끝과 일치

시켰다. Sheath 내부의 stent를 밀어 넣는 막대기를 고정시키고 sheath를 뒤로 서서히 잡아당기면 금속 stent가 sheath 외부로 나오면서 팽창되어 sleeve 내벽에 고착된다(Fig. 2b). 이 때 ^{166}Ho -FS가 금속 stent로부터 분리탈착되지 않도록 금속 stent 망이 슬리브와 접촉되는 지점은 에폭시접착제로 처리하였다.

② 방법 B

Fig. 1의 stent 제조장치의 유리튜브 내에 금속 stent (Fig. 2(a))를 먼저 장착시키고 튜브의 양측단을 수평하게 지지시킨 상태에서 ^{166}Ho 함유 PU용액을 주입시킨 후 전동력을 이용하여 튜브를 일정한 속도로 회전시켜 PU 용액이 금속 stent에 자동적으로 고착된 방사성 stent 어셈블리(^{166}Ho -SA)를 제조하였다. PU 용액이 균일하게 고착된 방사성 stent 어셈블리는 공기를 불어넣어 용매를 완전히 증발시킨 후 핀셋으로 꺼내었다.

③ 방법 C

위의 방법B를 사용하여 ^{166}Ho 이 함유되지 않은 ^{165}Ho -stent를 만든 다음 그것을 원자로에서 일정한 시간 동안 중성자 조사시켜 방사성 stent 어셈블리(^{166}Ho -SA)를 제조하였다.

(4) 금속 stent의 중성자 방사화분석

후 방사능화법을 사용하여 방사성 stent 어셈블리(^{166}Ho -SA)를 제조할 때 ^{165}Ho -SA를 방사화시키는 과정에서 금속 stent 자체도 동시에 방사화될 수 있기 때문에 불필요한 방사성 핵종이 함유되어 치료선량 결정에 어려움이 있을 수 있다. 이를 알아보기 위하여 시판되고 있는 금속 stent 중에서 stainless steel, titanium, nitinol, platinum, tungsten을 대상으로 하여 그 일부를 각각 잘라내어 「하나로」의 중성자 방사화 분석용 PTS 장치를 이용하여 일정한 시간동안 중성자를 조사시킨 다음 multichannel analyzer로 생성된 방사성 핵종을 분석하였다.

(5) 방사능 누출 검사

수용액 중에서 계속 교반하면서 ^{166}Ho -stent의 방

사능 누출을 검사한 결과 3시간 이내에 5% 이내로 수용액에 녹아 나음을 알 수 있었다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 완전히 건조시킨 ^{166}Ho -stent를 5% 알칼리성 NaBH_4 수용액으로 10분간 처리한 후 방사능 누출을 검사하였다.

(6) 방사선 흡수선량 측정

본 연구에서는 식도의 구조특성을 고려한 전산용 기하학적 모델을 개발하여 stent의 방사능 분포에 따라 변화하는 식도벽에 전달되는 흡수선량을 평가

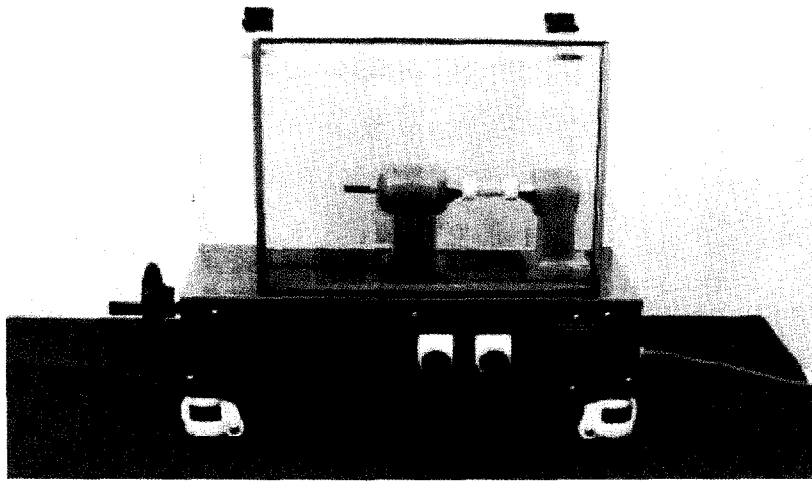


Fig. 1. Coating device of radioactive stent. ^{166}Ho - Stent for the treatment of esophageal cancer was prepared by means of this apparatus.

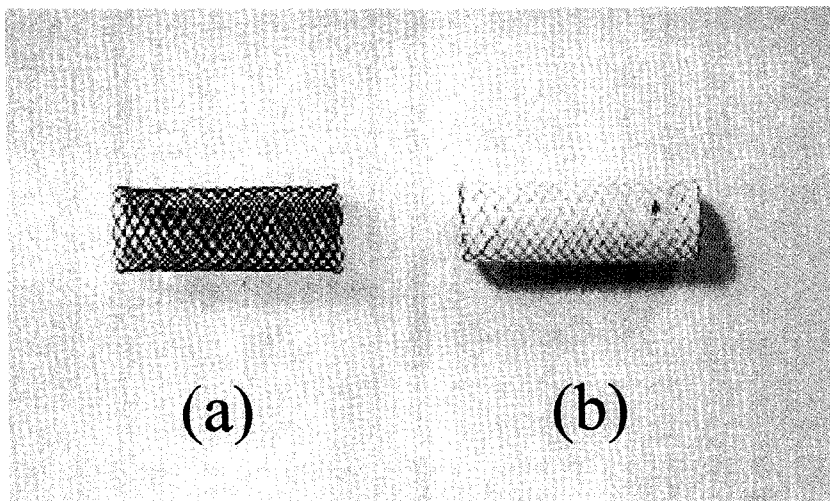


Fig. 2. (a) is a conventional metallic stent and (b) is ^{166}Ho -stent in which non-radioactive metallic stent was covered with polyurethane incorporated with radioactive $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$.

하였다. Fig. 3은 방사선 흐름에 의해 식도벽에 전달되는 흡수선량을 모사하기 위해 설정한 기하학적 인 모델을 나타낸다. ^{166}Ho -stent로 부터 방출된 β 선과 γ 선이 식도벽에 에너지를 전달하는 과정에 대한 모사실험은 EGS4 code system을 이용하여 수행되었다.^{19,20} 방사능 주입량에 대한 인체내의 방사선 흡수선량은 선원의 형태와 위치를 고려하여 반경방향과 축방향으로 각 0.5 mm 간격으로 20개와 40개씩 격자를 나누어 총 780개의 격자에 대하여 계산되었다. 표적체는 반경방향(Target A type)과 축방향(Target B type)에 따라 두 가지 유형으로 설계하였다. ^{166}Ho -stent에서 방출되는 β 선 에너지는 Coulomb 포텐셜에 대한 Dirac 방정식의 해를 이용하여 계산된 β 선 스펙트럼의 결과를 사용하여 무작위로 선정되었다.^{21,22} 식도내벽에 접촉되어 있는 ^{166}Ho -stent 선원은 표면둘레에 균일하게 분포하는 것으로 가정하였다.

결 과

1. ^{166}Ho -stent 개발

본 연구에서는 stainless steel stent의 금속 표면에 방사성 동위원소를 implant함으로써 ^{166}Ho 을 포함하는 방사성 stent를 개발하였다(Fig 2(b)). 최종적으로 생성된 슬리브(^{165}Ho -FS)의 두께는 40~80 μm 정도이며 polyurethane matrix 내에 함유되어 있기에 polyurethane만으로 제조한 sleeve 보다는 유연성과 탄력성이 작지만 내부로 금속 stent를 끼워 넣는데는 지장이 없었다. 또한 ^{165}Ho -FS는 불투명한 막으로 구성되어 있는 반면에 순수한 슬리브는 투명하여 양자를 육안으로 쉽게 식별할 수 있었다. 전자현미경으로 폴리머 matrix 내에 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 의 분포도를 확인한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 화합물이 검정색을 띤 구형으로 촘촘히 matrix 내에 골고루 분산되어 있으며 입자의 크기는 5~10 μm 가 주류를 이루고 있다. 그러나

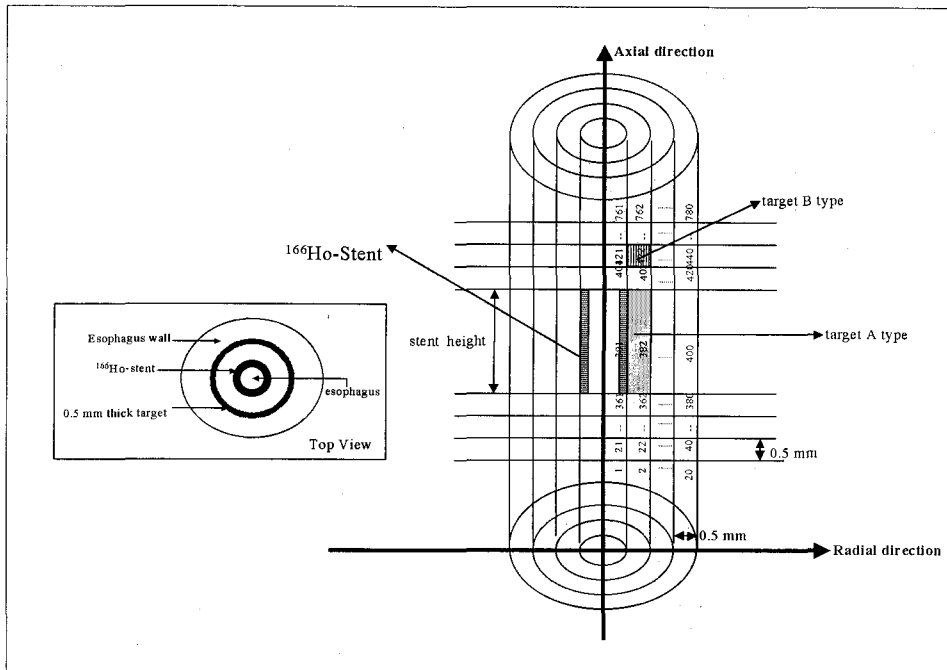


Fig. 3. A geometrical model of a cylindrical radioactive stent for computer simulation. This model was determined by considering structural properties of esophagus.

polyurethane 만으로 제조한 슬리브는 폴리머 matrix만 나타나서 양자가 뚜렷이 구별되었다(Fig. 5). 또한 ^{166}Ho 에서 방출되는 방사선이 슬리브 표면으로부터 골고루 방출하는지 알아보기 위하여 자가 방사기록법으로 측정한 결과 ^{166}Ho 이 폴리머 matrix 내에 균일하게 분산되어 이들로부터 방출되는 방사선도 균일함을 알 수 있었다.

2. 금속 stent의 중성자 방사화분석

시판되고 있는 금속 stent 중에서 stainless steel, titanium, nitinol, platinum, tungsten을 대상으로 하여 방사화분석을 하였다. Table 1-3에서 보는 바와 같이 정도차이는 있지만 방사화되는 원소들이 많이 함유되어 있었다.

Stainless steel의 경우 반감기가 44.5일인 ^{59}Fe 과 27.7일인 ^{51}Cr 이 많이 함유되었고 ^{60}Co (반감기 5.27년)도 0.23% 함유되어 후 방사능화법에 의한 방사성 stent 제조는 비효과적이다. Titanium과 nitinol의 경우 ^{51}Cr 이 함유되어 있으나 그 양이 미미하며 나머지 핵종들도 반감기가 비교적 짧거나 길어도 생성되는 양이 적으므로 dosimetry 관점에서 볼 때 별 문제가 되지 않을 것으로 생각되며 platinum과 tungsten의 경우는 각각 ^{101}Pt 과 ^{197}W 이 주된 방사성 핵종이므로(>99%) 후 방사능화법에 적용될 수 있다. 따라서 비교적 방사화가 잘되는 란탄족 계열의 원소는 금속 stent 내의 것보다 생성되는 방사능이 월등히 높기 때문에 별로 큰 문제는 되지 않는다.

3. 흡수선량 평가

EGS4 code system을 사용하여 액체 물에 대하여 직경이 20 mm이고 높이가 40 mm인 원통형 ^{166}Ho -stent의 주위의 각 표적체에서 계산된 β 선과 γ 선에 의한 선량 분포를 Table 4에 나타내었다. 식도벽의 길이와 함께 흡수선량이 감소하는 경향을 나타낸다. 원통형 ^{166}Ho -stent 선원의 높이를 0.5 mm 등간격으로 80개의 영역으로 나누어 반경방향으로 0~0.5 mm 영역에서 계산된 베타선에 의한 흡수선량률은 Fig. 6에 나타내었다. Stent의 중심 높이(19.5~20 mm)로부터 stent의 끝단부 방향으로 표적영역(0~0.5 mm 또는 39.5~40 mm)이 이동함

에 따라 흡수선량이 30% 감소함을 알 수 있었다. 일반적으로, 방사성 핵종에 의해 야기되는 흡수선량 크기는 그것으로부터 방출되는 베타선 에너지 스펙트럼에 따라 차이가 난다. 종말점에너지가 높은 베타붕괴 방사성 핵종이 상대적으로 높은 흡수선량을 야기한다.

흡수선량계산에서 불확도는 각 영역에 전달된 에너지의 standard deviation으로부터 구하였으

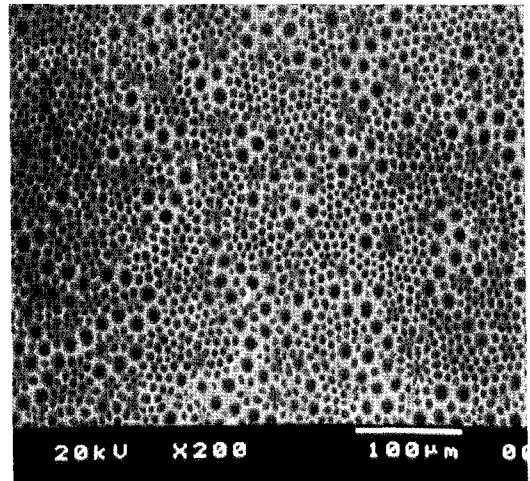


Fig. 4. SEM photograph shows $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ particles (dots) are uniformly incorporated within polyurethane matrix.

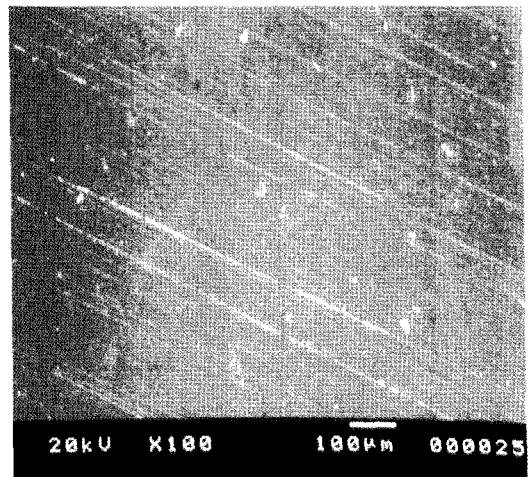


Fig. 5. SEM photograph shows polyurethane matrix without $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$.

Table 1. Neutron Activation Analysis of Stainless Steel Stent*

Element	Radionuclides	Half-Life	Gamma Energy keV (%)	% of Weight [†]
As	As-76	26.32 h	559.1 (44.7)	0.003
Au	Au-198	2.7 d	411.8 (95.51)	0.00002
Co	Co-60	5.27 y	1173.24 (100)	0.23
Cr	Cr-51	27.7 d	320.08 (9.83)	18.88
Fe	Fe-59	44.5 d	1099.2 (56.5)	68.50
Mn	Mn-56	2.58 h	846.8 (98.9)	0.94
Mo	Mo-99	2.75 d	739.4 (12.1)	2.05
V	V-52	3.76 m	1434.1 (100)	0.045
W	W-187	23.9 h	479.5 (25.3)	0.009

* A small piece of stent was irradiated in HANARO research reactor using pneumatic transfer system.

† An amount of each element was determined by multichannel analyzer.

Table 2. Neutron Activation Analysis of Titanium Stent*

Element	Radionuclides	Half-Life	Gamma Energy keV (%)	% of Weight [†]
Ti	Ti-51	5.76 m	320.1 (93)	>99
Sc	Sc-46	83.8 d	889.1 (100)	Ti (n,p) reaction
Sc	Sc-47	3.422 d	159.4 (68)	"
Sc	Sc-48	1.82 d	983.5 (100)	"
As	As-76	26.32 hr	559.1 (44.7)	0.002
Au	Au-198	2.7 d	411.8 (95.51)	0.000006
Cd	Cd-115	2.23 d	336.2 (50.1)	0.003
Cr	Cr-51	27.7d	320.08 (9.83)	0.007
K	K-42	12.36 hr	1524.6 (18.3)	0.004
La	La-140	1.68 hr	1596.5 (95.4)	0.000003
Mn	Mn-56	2.58 h	846.8 (98.9)	0.002
Mo	Mo-99	2.75 d	739.4 (12.1)	0.001
Sb	Sb-124	60.2 d	602.7 (98.4)	0.001
W	W-187	23.9 h	479.5 (25.3)	0.001
Zn	Zn-69m	13.76 hr	438.6 (94.8)	0.002

*, † see Table 1.

8.5% 이내에 있었다.

4. ¹⁶⁶Ho-Stent를 이용한 동물실험

수술로 stent와 식도벽을 봉합하지 않은 군은 모두 3일 이전에 식도에서 빠져나와 소장으로 이동되었고 이로 인한 식도벽의 stent에 대한 반응을 얻지 못하였다. 그 이유는 개의 식도는 사람과 달리 늘어나는 정도가 매우 강하여 웬만한 이물은 쉽게 통과

하는 성질을 가지고 있기 때문이었다. 그러므로 총 여섯 마리에서 조직검사를 얻을 수 있었다. 6마리 모두에서 추적 X-ray 검사상 stent가 식도 내에 고정되어 있었다(Fig. 7).

148 MBq (4 mCi)의 stent (0.5 mm 깊이에서의 흡수선량: 38,258 rad)를 삽입한 후 4주(2마리)에서는 식도 점막의 상피세포의 소실, 점막층의 심한 염증 반응이 관찰 되었으나 근육층의 손상은 보이지

Table 3. Neutron Activation Analysis of Nitinol Stent*

Element	Radionuclides	Half-Life	Gamma Energy keV (%)	% of Weight [†]
Ni	Ni-65	2.52 h	1481.8 (23.5)	50
Ti	Ti-51	5.76 m	320.1 (93)	48
Sc	Sc-46	83.8 d	889.1 (100)	Ti (n,p) reaction
Sc	Sc-47	3.422 d	159.4 (68)	"
Sc	Sc-48	1.82 d	983.5 (100)	"
As	As-76	26.32 h	559.1 (44.7)	0.001
Au	Au-198	2.7 d	411.8 (95.51)	0.000009
Cr	Cr-51	27.7 d	320.08 (9.83)	0.005
K	K-42	12.36 h	1524.6 (18.3)	0.002
Mn	Mn-56	2.58 h	846.8 (98.9)	0.001
Mo	Mo-99	2.75 d	739.4 (12.1)	0.002
Sb	Sb-124	60.2 d	602.7 (98.4)	0.0004
W	W-187	23.9 h	479.5 (25.3)	0.003

*, [†] see Table 1.

Table 4. Absorbed Dose Rate* Produced by β Particles and γ-rays Emitted from the Surface of ¹⁶⁶Ho-Stent (Target A type)

Target Depth (mm)	Absorbed Dose Rate due to β-particles (cGy/s per GBq)	Absorbed Dose Rate due to γ-rays (cGy/s per GBq)	Total Absorbed Dose Rate (cGy/s per GBq)	Total Absorbed Dose Rate (cGy/s per mCi)	Total Absorbed Dose when Time Factor (1/λ) was Considered (Gy)
0.0-0.5	1.8186	0.0384	1.8570	0.0687	95.6447
0.5-1.0	0.8216	0.0353	0.8569	0.0317	44.1330
1.0-1.5	0.4889	0.0324	0.5213	0.0193	26.8696
1.5-2.0	0.3027	0.0299	0.3326	0.0123	17.1242
2.0-2.5	0.1875	0.0275	0.2150	0.0080	11.1377
2.5-3.0	0.1144	0.0254	0.1398	0.0052	7.2395
3.0-3.5	0.0678	0.0234	0.0912	0.0034	4.7335
3.5-4.0	0.0382	0.0216	0.0598	0.0022	3.0629

* Absorbed dose rate produced by ¹⁶⁶Ho-stent was computed by means of EGS4 code system. Liquid water was used as transport material. The number of histories was chosen at 4,000,000 and 80,000,000 for β -particles and γ-rays, respectively.

않았다. 7주 후에는 염증반응의 약화가 관찰 되었으나 그외의 합병증은 유발되지 않았다(Fig. 8).

222 MBq (6 mCi)(0.5 mm 길이에서의 흡수선량: 57,387 rad)를 삽입 한 후 4주에는 육안적으로 그림과 같이 점막층의 함몰이 일어나 식도내강이 넓어짐이 확실하게 보였고 현미경상에는 염증반응

이 근육층까지 일어났으나 역시 합병증은 일어나지 않았다(Fig. 9).

333 MBq (9 mCi)(0.5 mm 길이에서의 흡수선량: 86,080 rad)를 삽입한 결과 식도출혈이 관찰되었고 조직검사상 심한 염증반응과 부종 이에 따른 식도내강의 협착 등 오히려 부작용이 더 많았다.

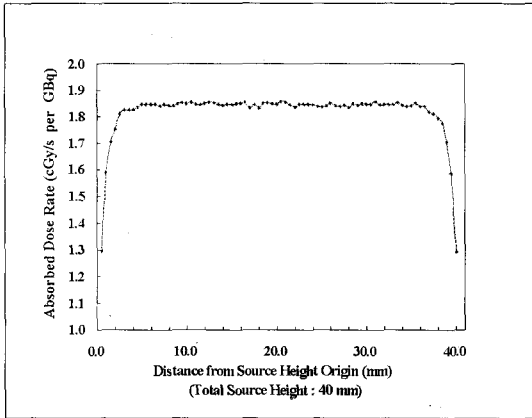


Fig. 6. Absorbed dose rate due to β particles in each target at 0.5 mm target depth in radial direction from source (diameter of 20 mm and total length of 40 mm) that is divided into 80 regions with all same size. Each source has diameter of 20 mm and length of 0.5 mm. The number of targets for which dose rate distributions were obtained is 80.



Fig. 7. Image of X-rays at 3 days after stent insertion shows the retention of stent within esophageal wall.



Fig. 8. Biopsy at 7 weeks after the treatment with 148 MBq (4 mCi) stent shows decreased inflammation without induction of a complication.

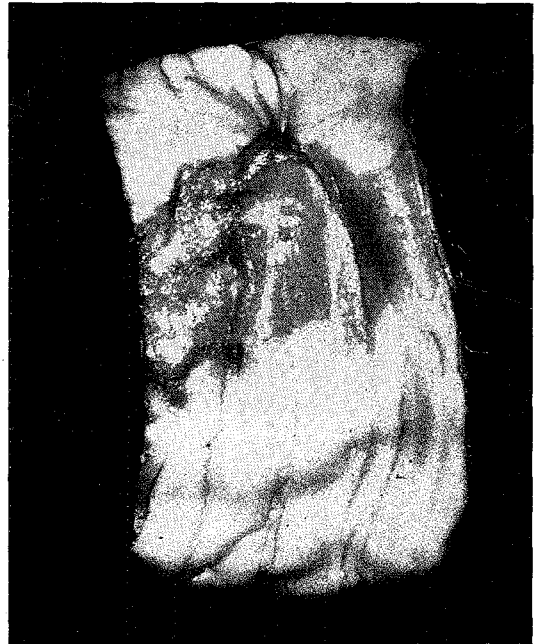


Fig. 9. Pathologic change of esophageal tissue at 4 weeks after the treatment with 222 MBq (6 mCi) stent. It shows that mucous membrane layer of the part adjoining to stent is caved in.

고 찰

전 방사능화법은 슬리브 제조 전과정에서 방사성 동위원소를 취급해야 함으로 그만큼 번거로움이 많고 주의를 요한다. 그러나 방사능이 높은 슬리브를 다량으로 제조하기에 용이하며 다양한 핵종 즉 중성자 흡수단면적이 크기에 별로 영향을 받지 않고 치료용 방사성 핵종으로 알려진 ^{131}I , ^{125}I , ^{198}Au , ^{192}Ir , ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{169}Yb , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{32}P , ^{42}K , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re 등이 이용될 수 있다. 후 방사능화법은 안정동위원소의 중성자 흡수 단면적이 커서 쉽게 방사화될 수 있는 란탄족 계열의 원소인 ^{152}Sm , ^{164}Dy , ^{165}Ho 등에 적합한 것으로서 슬리브 제조시에 수반되는 작업자의 방사선피폭을 최소화할 수 있고 취급하기가 쉬운 장점이 있으나 ^{165}Ho -SA를 방사화시키는 과정에서 금속 stent 자체도 동시에 방사화될 수 있기 때문에 불필요한 방사성 핵종이 함유되어 치료선량 결정에 어려움이 있을 수 있다. 본 연구 결과로서 비교적 방사화가 잘되는 란탄족 계열의 원소는 금속 stent 내의 것보다 생성되는 방사능이 월등히 높기 때문에 별로 큰 문제가 되지 않음을 알 수 있었다. 따라서 방사화가 잘되지 않거나 되더라도 단반감기의 방사성 핵종이 생성되는 금속 stent는 후 방사능화법을 적용할 수 있다. 그러나 후 방사능화법은 폴리머 matrix 자체가 원자로 중성자 조사과정에서 주위의 높은 방사선 환경 때문에 유연성과 탄력성이 크게 변할 수 있기 때문에 장시간 조사시킬 수 없으므로 중성자 조사표적으로서 해당 안정동위원소의 질산화물이나 산화물을 사용할 경우에는 이러한 문제점이 발생하지 않고 다량생산이 가능한 전 방사능화법이 더 적합하다.

베타선 방출 핵종의 경우는 그 투과거리가 감마선보다 짧기 때문에 금속망 표면에 골고루 분포되어야 방사선 흡수선량 평가가 비교적 정확하여 치료선량을 결정하기 쉽다. 그러나 기존의 금속 stent는 그 구조상 대부분 금속망으로 구성된 원통형 stent이기 때문에 비록 망 표면에 골고루 방사성물질이 코팅되더라도 망사이의 공간에는 상대적으로 적은 양의 방사선이 조사될 수 밖에 없는 근본적인

문제를 내포하고 있으므로 효과적인 치료를 기대하기 어렵다. 이에 비해 본 연구에서 제조된 ^{166}Ho -stent는 방사성 핵종이 골고루 분포되어 있는 방사성 슬리브와 금속 stent로 구성된 일종의 어셈블리로서 병소에 균일한 방사선을 방출함으로써 효과적인 치료를 기대할 수 있으며, ^{166}Ho -FS로 금속 stent 외부를 둘러싸울 때 약간의 번거로운 점은 있으나 종래의 방사성 금속 stent와 달리 그 제법이 단순하고 다종다양한 방사성 슬리브 제조가 가능하기 때문에 방사성 stent 제조 역시 다양해질 수 있는 장점이 있다. 또한 금속 stent의 표면이 implantation 절차에 의해 영향을 받지 않도록 제작함으로써 실용화의 문제점을 해결하였으며 방사선 환경 오염에 의한 위험도 무시할 수 있다.

위의 방사성 stent를 이용하여 황견을 대상으로 식도 부위에 삽입한 결과 148, 222, 333 MBq (4, 6, 9 mCi)의 ^{166}Ho 으로 방사선에 의한 식도점막의 파괴를 관찰하여 실제 환자에 적용할 경우 표층부위의 종양을 제거할 수 있고 식도 내강을 넓혀줄 수 있는 가능성을 얻었다.

수용액 중에서 계속 교반하면서 방사능 누출을 검사한 결과 3시간 이내에 5% 이내로 수용액에 녹아 나오는데 이는 ^{166}Ho -patch와는 달리 polyurethane이 stent에 보다 얇게 코팅되기 때문에 수용성 $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 이 조금씩 녹아 나오는 것으로 생각된다. ^{166}Ho -stent를 NaBH_4 와 Na_2CO_3 수용액으로 처리하면 불용성 Ho 화합물로 바뀌기 때문에 방사능 누출량을 0.5% 이내로 현저히 줄일 수 있다.

앞으로는 polyurethane보다는 생체 친화성이 높은 chitosan으로 표면 처리하면 방사능 누출을 더 줄일 수 있고 식도 또는 혈관에 대한 생체 친화성을 높일 수 있을 것이다. 이에 대한 연구는 현재 계속 진행되고 있다.

본 방사성 stent는 풍선도자 이후 평활근세포의 증식, 혈관 내 증식, 재협착을 줄이기 위하여 관상동맥의 내강 방사선조사뿐만 아니라 기타 간·담도계 등의 질환에도 적용 가능할 것으로 기대된다.

요 약

목적: 식도암은 종양자체 혹은 주위조직의 침범으로 인한 식도 내강의 협착으로 음식물 섭취가 곤란하고 이에 따른 영양결핍, 면역력 약화등으로 생존율이 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 좁아진 식도 내강을 넓혀줄 뿐만아니라 종양에 방사선 치료도 병행할 수 있는 새로운 형태의 식도암 치료용 방사성 stent를 개발하고자 한다. **대상 및 방법:** 「하나로」 연구로를 이용하여 금속 stent 외부를 ^{166}Ho 동위원소가 함유된 원통형의 방사성슬리브로 덮어 씌운 방사성 stent 어셈블리($^{166}\text{Ho-SA}$)를 전 방사능화법과 후 방사능화법에 의하여 제조하였다. **결과:** 폴리우레탄 매트릭스 내에 함유되어 있는 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 및 $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 의 분포도를 전자현미경 사진과 자가방사기록법으로 확인한 결과 이들 화합물이 균일하게 분포되어 있음을 알 수 있었다. 식도의 구조적 특성을 고려한 전산용 기하학적인 모델을 개발하여 식도벽에 전달되는 흡수선량을 평가하였다. 본 연구에서 개발된 방사성 stent를 황견을 대상으로 식도부위에 삽입한 결과 육안적으로 점막층의 함몰이 일어나 식도내강이 넓어짐을 확인할 수 있었다. **결론:** 금속 stent 외부에 ^{166}Ho 동위원소가 함유된 얇은 원통형 sleeve를 덮어씌워 균일한 방사선을 방출할 수 있는 방사성 stent를 개발하였으며, 이를 좁아진 식도부위에 삽입하면 물리적 압력에 의한 식도 내강의 확장과 함께 서서히 방사선 효과에 의해 종양괴사를 유도함으로 시간이 지남에 따라 종양 크기의 증대에 의한 이차적 폐쇄를 현저히 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlosser K, Huttel E, Friedrich L, et al. Pure β -Particle-Emitting Stents Inhibit Neointima Formation in Rabbits. *Circulation* 1996;93:641-5.
2. Hehrlein C, Zimmermann M, Metz J, Fehsenfeld P, von Hodenberg E. Radioactive coronary stent implantation inhibits neointimal proliferation in non-atherosclerotic rabbits. *Circulation* 1993;88(suppl I):I-651(abstract).
3. Hehrlein C, Riessen R, Gollan T, Dsnges K, Fehsenfeld P, von Hodenberg E. Arterial wall cell distribution after implantation of radioactive stents. *Circulation* 1994;90(suppl I):I-597(abstract).
4. Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, Hoopes TG, Farb A, Nott SH, et al. Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a β -particle emitting stent. *Circulation* 1996;93:529-36.
5. Fischell TA, Carter AJ, Laird JR. The beta-particle emitting radioisotope stent (Isostent): Animal studies and planned clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1996;78(suppl 3A):45-50.
6. Park KB, Lee JD, Park KK, Lee MG, Rhim KJ, Kim YM. Radionuclide therapy in skin tumors with holmium-166. A pilot study in an animal model and clinical case report. 5th Asian Symposium on Research Reactor; 1996.
7. Park KB, Kim JR, Lambrecht. Preparation of dysprosium-165/holmium-166 macroaggregate for radiation synovectomy. *J Radioanal Nucl Chem* 1996;206:5-16.
8. Kim HS, Yoon MH, Oh YT, Chun MS, Kim JS, Park KB, et al. The effect of eternal beam radiation on neointimal formation in the rat carotid injury model. *Korean Circulation J* 1998;28:173-82.
9. Lee JD, Park KK, Lee MG, Kim EH, Rhim KJ, Park KB, et al. Radionuclide therapy of skin cancers and Brown's disease using a specially designed skin patch. *J Nucl Med* 1997;38:697-702.
10. Lee WY, Moon EY, Lee J, Choi CH, Nam SH, Park KB, et al. Toxicities of holmium-166 chitosan in mice. *Arzneimittelforschung* 1998;48(1):300-4.
11. Lim SM, Choi CW, Park SY, Lee SH, Lee BH, Park KB. Animal experiment and clinical trials of Ho-166 chitosan for various cancers. Modern trends in radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy; 1998 Mar. 30- Apr. 3; Lisbon, Portugal. p.277-91.
12. Park KB, Kim YM, Shin BC, Kim JR, Ryu JM, Lim SM. Therapeutic application of new holmium-166 chitosan complex in malignant and benign diseases. 1998 Mar. 30- Apr. 3; Lisbon,

- Portugal. p.569-80.
13. Suzuki YS, Momose Y, Higashi N, Shigematsu A, Park KB, Kim YM, et al. Biodistribution and kinetics of holmium-166 chitosan complex in rat and mice. *J Nucl Med* 1998;39:2161-6.
 14. Chung HS, Bang D, Lee JD, Sung YO, Park KB, Lee MG, Treatment of multifocal Bowen's disease with specially designed radioactive skin patch. *Br J Dermatol* 1999;139:938-9.
 15. Park KB, Kim YM, Kim JR. A radioactive chitosan complex, its macroaggregate, and a kit for preparing radioactive chitosan complex, process for preparation thereof, and the use thereof for radiation therapy, USP 5,762,903, 1998. Korea Patent 190,975, 1999.
 16. Park KB, Kim JR. Radioactive metallic macroaggregates and process for preparation thereof, Korea Patent 120,682,1997.
 17. Park KB, Kim JR, Lee JD. Radioactive patch/film and process for preparation thereof, Korea Patent 170,811,1998. USP 5,871,708,1999.
 18. Kim HS, Cho TH, Kim JS, Oh YT, Kang HJ, Park KB, et al. Effect of transcatheter endovascular radiation with holmium-166 on neointimal formation after balloon injury in porcine coronary artery. *Circulation*. In press, 1999.
 19. Nelson WR, Hirayama H, Rogers D. The EGS4 Code System. *SLAC Report* 265;1985.
 20. Nelson WR, Hirayama H, Rogers D. EGS4 user manual (Appendix2) *SLAC Report* 265;1995.
 21. Yi CY, Kim KH, Park KB, Han HS, Jun JS, Chai HS. Beta-spectra for the radionuclides in medicine. *Korean J Med Phys* 1999;9(1):37-46.
 22. Yi CY, Han HS, Cho WK, Park UJ, Jun JS, Chai HS. Calculation of mass attenuation coefficient of beta-particles. *Radiat Prot Dosim* 1998;78(3):221-9.
-