

REVIEW

방사면역치료를 위한 알파 방출 방사성 동위원소 생산

원자력의학원
전권수

Alpha-emitting Radioisotopes Production for Radioimmunotherapy

Kwon Soo Chun, Ph.D

Radiopharmaceuticals Laboratory, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

This review discusses the production of alpha-particle-emitting radionuclides in radioimmunotherapy. Radioimmunotherapy labeled with alpha-particle is expected to be very useful for the treatment of monocellular cancer (e.g. leukemia) and micrometastasis at an early stage, residual tumor remained in tissues after chemotherapy and tumor resection, due to the high linear energy transfer (LET) and the short path length in biological tissue of alpha particle. Despite of the expected effectiveness of alpha-particle in radioimmunotherapy, its clinical research has not been activated by the several reasons, shortage of a suitable alpha-particle development and a reliable radionuclide production and supply system, appropriate antibody and chelator development. Among them, the establishment of radionuclide development and supply system is a key factor to make an alpha-immunotherapy more popular in clinical trial. Alpha-emitter can be produced by several methods, natural radionuclides, reactor irradiation, cyclotron irradiation, generator system and elution. Due to the sharply increasing demand of ^{213}Bi , which is a most promising radionuclide in radioimmunotherapy and now has been produced with reactor, the cyclotron production system should be developed urgently to meet the demand. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(1):1-8)

Key Words : Alpha-emitting radionuclide production, Reactor, Cyclotron, Radioimmunotherapy

서 론

핵의학에서 사용하고 있는 방사성 동위원소는 방출하는 방사선의 종류에 따라 진단용과 치료용으로 대별한다. 방사성 동위원소는 핵에너지 상태가 불안정하므로 알파붕괴, 베타붕괴(전자 방출 또는 양전자 방출), 전자포획, 핵이성체전이 등 다양한 방식으로 붕괴하면서 알파선, 베타선(전자/양전자), 감마선, 오제(Auger)전자 등을 방출하며 최종적으로 안정한 동위원소로 변환한다. 양전자를 방출하는 동위원소는 PET 영상을 얻을 수 있고, 전자포획으로 붕괴하며 낮은 에너지의 감마선을 방출하는 동위원소는 방사선 피폭이 적고 선명한 영상을 얻을 수 있어 진단용 핵종으로 이용하고 있다. 반면 알파선(astatine-211, bismuth-212/213, actinium-225등), 베타선(iodine-131, yttrium-90, rhenium-186/188,

lutetium-177등), 오제전자(iodine-125/123, indium-111등)를 방출하는 동위원소들은 치료용으로 사용하고 있다.^{1,2)}

방사성 동위원소에서 방출하는 알파 입자의 에너지는 대부분 5-9 MeV에 속하며, 선형 에너지 전이(Linear Energy Transfer, LET)는 다른 방사선과 비교하여 월등히 큰 60-230 keV/ μm 이며, 조직 내에서 비정형 세포 2-10 개 길이에 해당하는 50-90 μm 이다. 그러므로 알파 방출 핵종은 매우 작은 공간에 많은 에너지를 전달하고, 그 비정형 거리가 짧아 단일 암세포나 다른 장기로 전이한 매우 작은 전이암 또는, 항암제 치료와 암 제거 수술 후 남아 있을 수 있는 암세포를 치료하는데 매우 효과적이다. 알파입자의 세포독성은 매우 커, 하나 또는 몇 개의 알파방출 핵종으로도 암세포를 충분히 죽일 수 있다.^{3,4)} 베타선은 핵에서 방출하는 전자로 구성되었으며 알파선과 다른 암 치료 특성을 가진다. 베타선의 에너지 스펙트럼은 연속적이며, 최대 운동에너지가 약 0.3-2.3 MeV이다. 베타선의 LET는 0.1-1 keV/ μm 로 낮으며 비정형이 세포 10-1000 개에 해당하는 0.5-12 mm로 길어 crossfire 효과로 고체 암세포 덩어리를 치료하는 데는 알파 방출 핵종보다 효과적이다. 오제전자의 경우는 에너지가 약 4-20 keV 정도로 매우 작고, 조직내 비정형이 0.5 μm 이하로,

- Received: 2007. 2. 12. • Accepted: 2007. 2. 20.
- Address for reprints: Kwon Soo Chun, Ph.D., Radiopharmaceuticals Laboratory, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Tel: 82-2-970-1337, Fax: 82-2-970-1341
E-mail: kschun@kcch.re.kr

Table 1. Potential Alpha-emitters for Radioimmunotherapy.

Isotope	Half-life	Particle emitted	α energy (MeV)	Production routes	Limitation
¹⁴⁹ Tb	4.1 h	1 α	4	¹⁴² Nd(¹² C,5n) ¹⁴⁹ Dy → ¹⁴⁹ Tb 600 MeV Spallation (Ta)	accelerator short half-life
²¹¹ At	7.2 h	1 α	6	²⁰⁹ Bi(α ,2n) ²¹¹ At	cyclotron
²¹² Pb	10.6 h	1 α ,2 β	7.8	Th-228 (²²⁴ Ra/ ²¹² Pb)	
²¹² Bi	1.0 h	1 α ,1 β	6	Th-228 (²²⁴ Ra/ ²¹² Pb)	²⁰⁸ Tl high γ -ray (2.6MeV)
²²³ Ra	11.4 h	4 α ,2 β	6-7	²²⁶ Ra(n, γ) ²²⁷ Ac	chelate
²²⁴ Ra	3.66 d	4 α ,1 β	5-8	Th-228	chelate
²²⁵ Ac	10.0 d	4 α ,2 β	6-8	²³³ U → ²²⁹ Th ²²⁶ Ra(p,2n) ²²⁵ Ac	Chelate stability in vivo, Toxicity of daughter nuclide
²¹³ Bi	45.6 m	4 α ,2 β	6	²²⁵ Ac/ ²¹³ Bi	Limited availability from ²²⁹ Th
²⁵⁵ Fm	20.1 h	1 α	7	²⁵⁵ Es/ ²⁵⁵ Fm	

대부분이 수십 nm로 매우 작아 짧은 거리에 에너지를 전달하므로 LET가 약 4-26 keV/ μ m 정도로 상대적으로 크다.⁵⁾ 오제 전자의 비정은 매우 짧으므로 오제 전자 방출 핵종은 세포질에 있을 때는 치료효과가 거의 없고 세포핵에 들어가 DNA에 투입될 때 큰 치료 효과를 기대할 수 있다.¹⁾

위와 같이 치료용 핵종들은 방출하는 방사선의 종류에 따라 비정과 LET등이 다르므로 치료를 하고자 하는 암 종류에 따라 적절한 방사성동위원소를 사용해야 한다. 최근에 미국과 유럽을 중심으로 알파입자방출 핵종을 단일클론 항체에 표지하여 미세 전이암과 백혈병 등 매우 작은 암세포를 치료하기 위하여 방사면역치료법 연구가 활발하다.⁶⁻⁸⁾ 알파 방출 핵종은 약 100종류가 있으나 핵종의 생산 가능성, 반감기, 붕괴방식, 항체의 표지등을 고려하면 그중 방사면역치료법에 사용할 가능성이 있는 핵종은 10종 이내이다(Table 1). 대부분의 이들 핵종은 가속기와 원자로, 발생기를 이용하여 생산하고 있으며 그 생산 방법과 핵적 특성은 Table 1과 같다. 미국 및 유럽을 중심으로 알파 방출핵종을 이용한 방사면역 치료연구는 약 20년 전부터 시작하였으나 지금까지도 베타 방출 핵종과 비교하여 활발하지 못한 편이다. 그 주원인은 알파방출 핵종 생산 기술이 다른 핵종과 비교하여 매우 어려워 그동안 생산기술 개발에 대한 연구가 상대적으로 활발하지 못하였으며, 또한 생산 기술이 개발되어도 생산 단가가 매우 비싸 임상연구가 원활히 수행될 정도로 충분한 방사능이 생산 공급되지 못했기 때문이라 판단된다. 그 결과 알파방출 핵종에 대한 중요성이 인식하였음에도 불구하고 활성화되지 못하고 가장 좋은 치료 결과를 기대할 수 있는 세 가지 핵종(²¹¹At, ²¹²Bi, ²¹³Bi)에 대해서만 동물실험을 수

행하였고 더욱이 ²¹³Bi만이 유일하게 임상연구 단계에 도달하였다.

알파방출핵종을 이용한 방사면역치료연구는 기존 암 치료법으로 치료하기 어려운 여러 종류의 암을 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 기대되므로 이를 위하여 알파 방출 핵종의 생산 기술 개발과 안정적인 공급체제 구축은 필요하다.

Astatine-211

²¹¹At의 특성

²¹¹At은 방사할로젠족에 속하며 그중 가장 무거운 원소다. Astatine의 동위원소는 약 23종이 있으며 안정한 동위원소는 존재하지 않는다. ²¹¹At은 알파선을 방출하며 치료용 핵종의 유력한 후보의 하나로 30년 전부터 ²¹¹At-방사면역치료법이 연구되었다.⁹⁾ ²¹¹At은 반감기가 7.2시간이며 분기붕괴 (branched decay)로, 두 가지 경로, ²¹¹Po과 ²⁰⁷Bi를 거쳐 에너지가 다른 두 종류 알파선을 방출하면서 안정한 ²⁰⁷Pb로 붕괴한다(Fig. 1). 첫 번째 붕괴경로는 전자포획으로 딸 핵종 ²¹¹Po(58.3%, 반감기: 0.516 초)로 붕괴한 후 5.9 MeV의 알파선을 방출하면서 ²⁰⁷Pb로 붕괴한다. 다른 경로는 7.5 MeV의 알파선을 방출하며 ²⁰⁷Bi(41.7%, 반감기: 33.4 년) 붕괴한 후 전자포획으로 ²⁰⁷Pb로 붕괴한다. ²¹¹Po과 ²¹¹At의 알파 입자의 평균 에너지는 6.8 MeV이며 조직 내에서 비정은 수개의 세포를 통과할 수 있는 55-80 μ m 이며, 평균 LET는 99 keV/ μ m이다.¹⁰⁾ 딸 핵종 ²¹¹Po에서 방출하는 K x-선 (77-92 keV)을 이용하여 생물학적 체내분포 측정을 위한 SPECT 영상을 얻을 수 있다.¹¹⁾ ²⁰⁷Bi는 전자포획으로 ²⁰⁷Pb

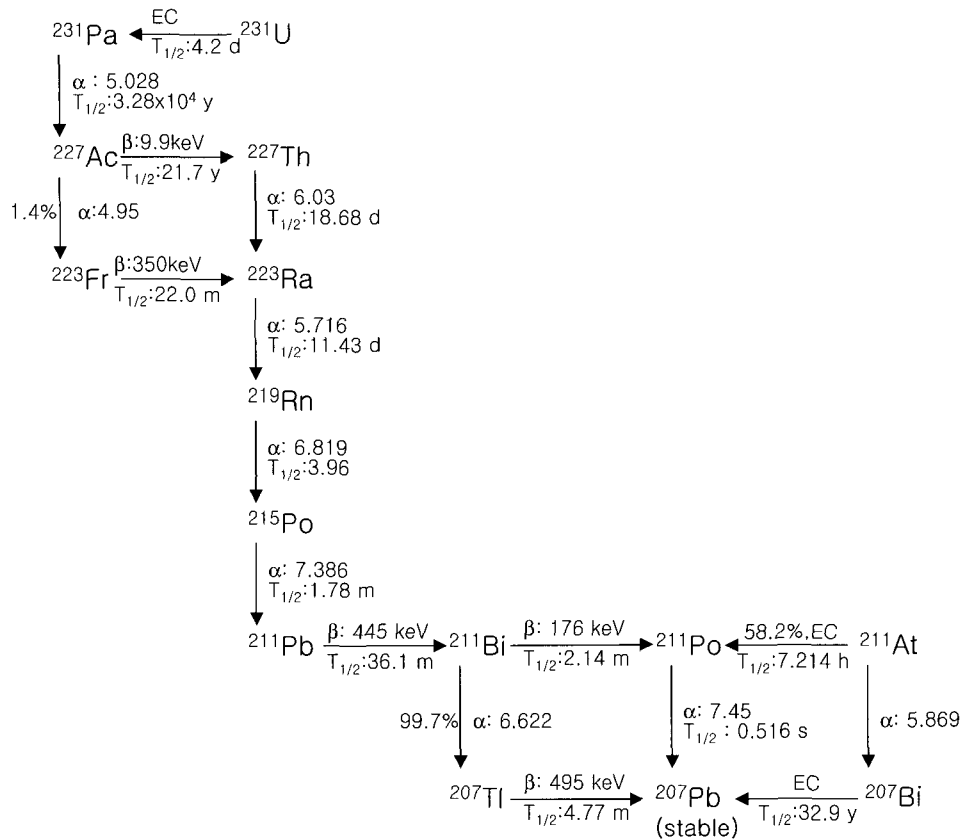


Fig. 1. Decay scheme of uranium-231 and astatine-211.

로 붕괴하면서 569.7 keV(97.76%)와 1063.7 keV(74.6%) 등 강한 에너지의 감마선을 방출하므로 방사선 안전이 염려되지만 ^{207}Bi 의 긴 반감기 때문에 ^{211}At 1 mCi 투여할 때 약 0.9 μCi 의 소량의 ^{207}Bi 가 생성되므로 방사선 차폐 및 안전에는 큰 문제가 발생하지 않는다.¹²⁾

^{211}At 의 생산

^{211}At 은 가속기로 가속한 알파입자(빔 에너지; 22-28.5 MeV)를 천연 비스무스 금속표적에 빔 조사하여 ^{207}Bi ($\alpha, 2n$) ^{211}At 핵반응을 발생시켜 생산한다.¹³⁾ 동위원소 생산 수율은 핵반응의 여기함수에 비례한다. 따라서 ^{211}At 의 생산 수율을 높이기 위해서는 여기함수가 최대치(약 900 mb)인 30 MeV 알파입자를 조사하는 것이 가장 효과적이지만 불순물로 생산되는 ^{210}At 를 최소화하기 위하여 빔 에너지를 28.5 MeV 이하로 조절한다. 불순핵종(^{210}At)이 생산되는 ^{207}Bi ($\alpha, 3n$) ^{210}At 핵반응의 Q-value는 -28.07 MeV이고, 또한 여기함수는¹⁴⁾ 30 MeV부터 급격히 증가하기 시작하므로 알파 에너지를 28.5 MeV 이하로 조사하여야 한다.¹⁵⁾ ^{210}At 의 반감기는 8.1시간이며 전자포획(98.8%)으로 알파입자를 방출하

는 반감기가 긴 ^{210}Po (반감기; 138일)으로 붕괴하므로 뼈에 축적되어 오랜 시간동안 방사선 피폭을 발생시킨다. 따라서 ^{211}At 을 생산할 때는 가능한 ^{210}At 불순핵종의 생성을 최소화시켜야 한다. 빔 조사 후 표적물질 Bi와 ^{211}At 의 화학분리는 비교적 조작성이 용이한 건조 증류법을 이용하며 클로로포름 용액에 통과시켜 ^{211}At 을 포집한다.¹⁶⁾ ^{211}At 생산에서 가장 큰 문제점은 전 세계적으로 알파입자를 가속기할 수 있는 가속기가 많지 않아 ^{211}At 생산 공급량이 적어 임상연구를 하는데 어려움이 많다. 그러므로 생산수율을 높이기 위하여 가속기 본체를 개조하여 내부 표적조사장치를 설치하고, 알파입자의 표적 조사 면적을 넓이기 위하여 1° 이하의 경사표적을 사용하고 있다.¹⁷⁾ 현재 ^{211}At 평균 생산수율은 27.75±2.59 MBq/ $\mu\text{A h}$ 로 보고 되었다.¹⁸⁾

Bismuth-212

^{212}Bi 의 특성

^{212}Bi 는 반감기가 60.6분이고 분기 붕괴하여 ^{208}Tl (36%)과 ^{212}Po (64%)를 거쳐 한 개씩의 알파와 베타 입자를 방출하며

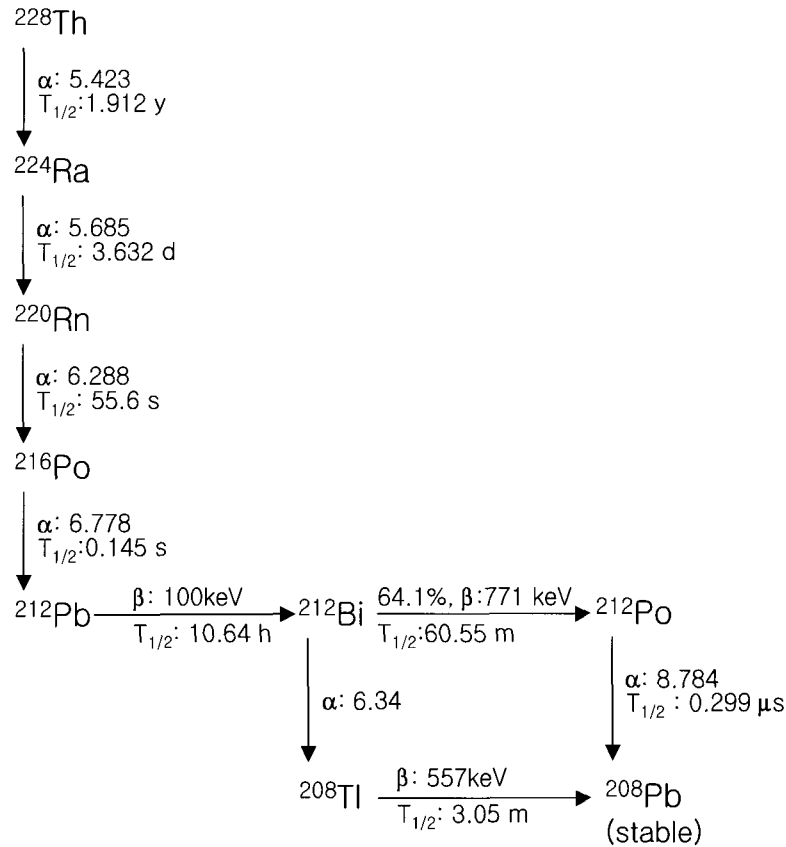


Fig. 2. Decay scheme of thorium-228.

안정한 ^{208}Pb 로 붕괴한다(Fig. 2). 베타붕괴로 생성된 ^{212}Po 은 반감기가 0.3 μs 로 매우 짧아 즉시 8.784 MeV 에너지의 알파입자를 방출한다. 6.30 MeV 알파 입자를 방출하며 생성된 ^{208}Tl (반감기: 3.05 분)은 베타선을 방출하며 안정한 ^{208}Pb 로 붕괴한다. ^{212}Bi 에서 방출하는 알파선의 평균에너지는 7.8 MeV이며 조직내에서 비정은 40-100 μm 이다.

때는 ^{224}Ra 의 연쇄붕괴 과정에서 발생하는 두 핵종, ^{220}Rn 과 ^{208}Tl 을 고려해야 한다. 즉, ^{220}Rn 의 확산을 방지하기 위하여 컬럼을 gas-tight상태로 제작해야 하며, ^{208}Tl 은 2.614 MeV (branching ratio: 99.16%)의 강한 에너지의 감마선을 방출하므로 이용자의 방사선 피폭을 줄이기 위하여 발생기의 차폐를 확실히 해야 한다.

^{212}Bi 의 생산

^{212}Bi 는 ^{228}Th 으로부터 연쇄붕괴로 생성되는 딸 핵종을 분리하여 생산한다(Fig. 2). ^{212}Bi 는 반감기(1시간)가 짧아 항체 표지 시간이 촉박하여 임상연구에 이용하기에는 용이하지 않으므로 $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Bi}$ 발생기를 제조하여 사용하고 있다.¹⁹⁾ ^{224}Ra 은 음이온 교환 수지를 이용하여 ^{228}Th 으로부터 분리한다.²⁰⁾ ^{228}Th -nitrate를 음이온교환수지에 흡착시킨 다음 9 N 질산용액을 흘려 ^{224}Ra 을 용출시킨다. 분리한 ^{224}Ra 용액을 완전히 증발시키고 다시 0.1 M 염산으로 용해시킨 후 양이온 교환수지(AGMP-50)에 흡착시켜 발생기를 제조한다. $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Bi}$ 발생기에 0.5-2 N 염산이나 0.2-2 N HI용액을 흘려 ^{212}Bi 용출시켜 생산한다.²¹⁾ $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Bi}$ 발생기를 제조할

Lead-212

^{212}Pb 의 반감기는 10.6 시간이며, ^{212}Bi 와 같이 ^{228}Th 의 딸 핵종이므로 ^{228}Th 연쇄 붕괴과정에서 분리하여 생산하기도 하고 ^{224}Ra 발생기를 이용하여 생산한다(Fig. 2). ^{212}Pb 를 항체에 표지하여 생체에 투여하면 생체 내에서 ^{212}Bi 를 발생시키는 in vivo 발생기 역할을 할 수 있다.²²⁻²³⁾ 이것은 ^{212}Bi 의 짧은 반감기로 인하여 발생하는 항체 표지의 어려움을 극복할 수 있다. 그러나 ^{212}Pb 의 단일클론 항체 표지는 오제전자로 인하여 ^{212}Pb 결합이 끊어져 생체내에서 불안정하다는 단점이 있다.²¹⁾

Actinium-225

²²⁵Ac 특성

²²⁵Ac은 반감기가 10.0일로 다른 알파방출 핵종과 비교하여 충분히 길며, 여섯 종류의 딸 핵종을 거치면서 총 4개의 알파입자와 2개의 베타입자를 방출하면서 ²⁰⁹Pb로 붕괴한다 (Fig. 3). 알파입자는 8.4, 7.0, 6.3, 5.87, 5.83 MeV 등, 베타입자는 656, 434, 197 keV 등 매우 다양한 에너지를 가지는 방사선을 방출한다. ²²⁵Ac은 ²²³Ra과 같이 반감기가 길고, 강한 감마선이 방출하지 않아 원거리까지 수송이 용이하여 비교적 긴 생물학적 대사 연구에 사용하기에 적합하다. ²²⁵Ac은 킬레이트에 결합시키고 항체에 표지하여 사용하기도 하고, ²²⁵Ac/²¹³Bi 발생기를 제작하여 사용하기도 한다.

²²⁵Ac 생산

지금까지 ²²⁵Ac을 생산하는 방법은 가속기 및 원자로, 선형전자 가속기 등 여러 종류의 방사선 발생장치를 이용하는 방법이 보고 되었다.²⁴⁾ 원자로를 이용하는 방법은 표적물질 ²³²Th과 ²²⁶Ra에 중성자를 조사하여 ²²⁵Ac의 모 핵종 ²³³U과 ²²⁹Th을 각각 생산한다. 각각의 핵반응과 붕괴방식은 ²³²Th(n,γ)²³³Th(21.8분,β붕괴)→²³³Pa(26.975일,β붕괴)→²³³U(1.59x10⁵년)과 ²²⁶Ra(3n,γ)²²⁹Ra(4.0분,β붕괴)→²²⁹Ac(62.7분,β붕괴)→²²⁹Th(7340년)이다. 첫 번째 핵반응으로 1960년대에 kg 정도의 ²³³U을 생산하였으며, ²³³U으로부터 붕괴대 생성된 ²²⁹Th을 분리하여 g 정도 양을 생산하였다. 두 번째 핵반응은 세 개의 중성자를 ²²⁶Ra에 연속적으로 포획시켜 원자로에서 직접 ²²⁹Th을 생산하는 방법이다. ²²⁹Th과 딸 핵종인 ²²⁵Ac의 분리하는 두 가지 방법을 이용하고 있다. 첫째 방법은 ORNL(Oak Ridge National Laboratory)에서 사용하는 분리법으로써 음이온교환수지(MP1)와 양이온 교환수지(AG50-x4)를 이용하고 있으며 8주마다 총 약 100 mCi을 생산하여 임상연구에 공급하고 있다.²⁵⁾ 다른 방법으로는 ²²⁹Th-oxide를 titanium phosphate 수지에 흡착시킨 후 0.5 N 질산을 흘려 ²²⁵Ac와 ^{225/224}Ra 동위원소 등을 용출시킨다.²⁶⁾ ²²⁵Ac을 정제하기 위하여 Ra이 혼합된 용출용액을 Dowex-50w 컬럼에 흡착시킨 후 1.2 N 질산으로 불순물을 제거한 다음 8 M 질산을 컬럼에 흘려 순수한 ²²⁵Ac을 용출시켜 정제한다. 현재 ²²⁵Ac 생산용 ²²⁹Th은 독일 ITU에서 45.6 mCi, 미국 ORNL에서 약 150 mCi, 러시아 IPPE 연구소 약 20-30 mCi를 보유하고 있다.

초기에는 원자로를 이용하여 ²²⁵Ac을 생산하였다. 그러나 위 방법은 늘어나는 ²²⁵Ac의 수요량이 충족시키는 데는 한계가 있다. 즉, ²²⁹Th의 반감기가 7340 년으로 너무 길어 ²²⁵Ra

의 growing time이 길어 ²²⁵Ac의 생산량이 제한적이다. 따라서 가속기를 이용한 ²²⁵Ac 생산법을 독일의 ITU(Institute for Transuranium Elements) 연구소가 중심이 되어 연구하였다.²⁷⁾ 생산에 이용하고 있는 핵반응은 ²²⁶Ra(p,2n)²²⁵Ac이며, 24.8 MeV, 10 μA 양성자 빔을 표적물질(²²⁶RaCl₂)에 빔 조사하여 약 13 mCi ²²⁵Ac을 시험 생산하였으며 현재 생산 수율을 높이기 위하여 대량생산기술을 개발 중이다. ALICE 코드를 이용하여 계산한 ²²⁶Ra(p,2n)²²⁵Ac 핵반응의 여기함수와 박막을 제작하여 실험으로 측정된 여기함수는 서로 잘 일치하여 약 16 MeV에서 약 700 mb의 최대값을 형성한다.²⁷⁾ 빔 표적조사장치는 30 mg의 ²²⁶RaCl₂ 분말을 화학적 성질이 비슷한 약 300 mg의 BaCl₂ 분말과 잘 섞은 다음 압축기로 압력을 가하여 펠릿을 만든다. 펠릿 앞뒷면에 은 박막을 덮고 용접하여 ²²⁶Ra을 완전 밀봉한다. 빔 조사중에 발생하는 열을 냉각시키기 위하여 앞뒷면을 냉각시킬 수 있는 표적 냉각장치에 부착하여 빔 조사를 한다. 빔 조사 후 이온교환수지와 염산을 이용하여 ²²⁵Ac과 ²²⁶Ra를 분리하고 ²²⁶Ra은 재사용을 위하여 회수한다(Fig. 4).

마지막 생산법은 선형가속기를 이용한 생산법은 ²²⁶Ra(v,n)²²⁵Ra 핵반응을 이용하고 있으며 18 MeV 전자선에서 발생한 제동복사선을 ²²⁶Ra에 조사하여 생산한다. 그러나 현재는 생산 수율은 매우 낮아 임상연구가 가능할 정도의 방사능을 생산하기 위해서는 선형가속기의 빔 전류와 펄스 폭, 주기를 증가시켜야 한다.

생산한 ²²⁵Ac은 Dowex-50w 양이온교환수지로 정제하여 항체에 표지하거나, ²¹³Bi을 생산하기 위하여 컬럼에 흡착시켜 ²²⁵Ac/²¹³Bi 발생기를 제조한다.²⁸⁾ 유럽에서 ²²⁵Ac의 가격은 약 1,000-1,500 Euro/mCi 로 매우 고가이다.

Bismuth-213

²¹³Bi의 특성

²¹³Bi(반감기: 45.6 분)은 ²²⁵Ac의 딸 핵종이며 ²¹³Po(97.84%, 반감기: 4.2 μs)와 ²⁰⁹Tl(2.16%, 반감기: 2.2 분)의 분기붕괴로 ²⁰⁹Pb(반감기: 3.25 시간)를 거쳐 안정한 ²⁰⁹Pb로 붕괴한다 (Fig. 3). 붕괴하는 동안 한 개의 알파입자(실제는 두 종류)와 두 개의 베타입자를 방출한다. ²¹³Bi에서 방출하는 440 keV의 감마선의 영상으로 in vivo에서 약동역학과 방사선량에 대한 정보를 평가할 수 있다.²⁹⁻³⁰⁾

²¹³Bi의 생산

²¹³Bi은 ²²⁵Ac/²¹³Bi 발생기를 이용하여 생산하며, ²²⁵Ac을 AGMP-50이온교환수지에 흡착시킨 후 0.1 M HI 용액을 흘

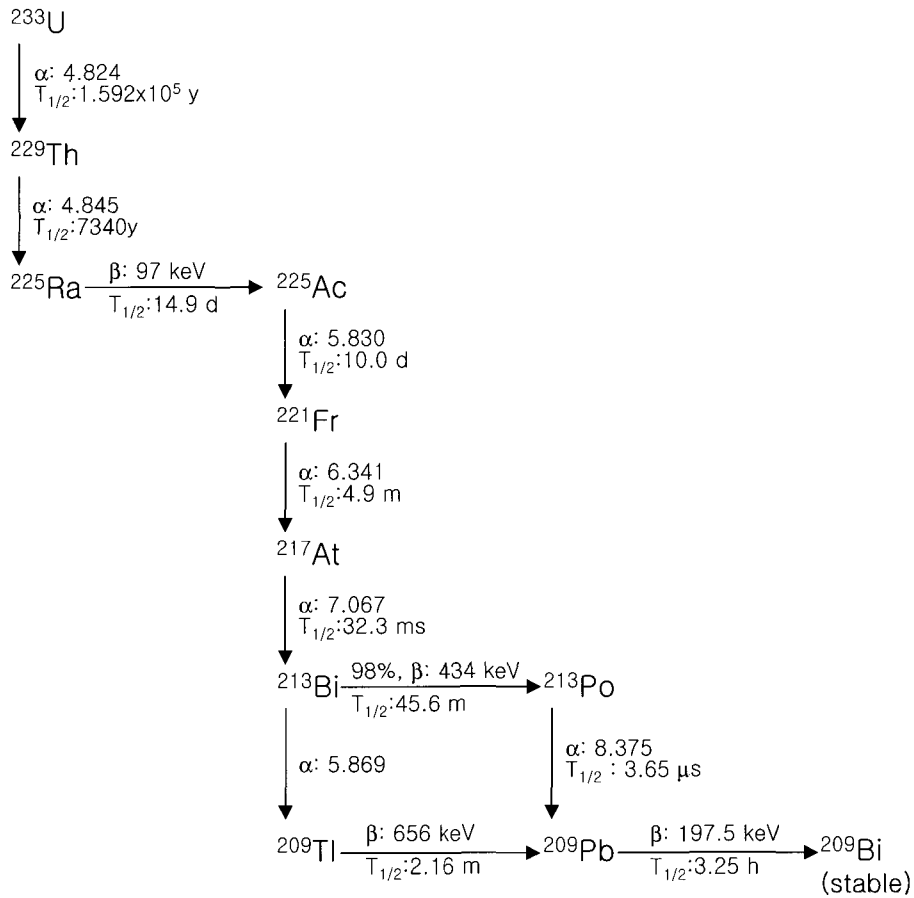


Fig. 3. Decay scheme of uranium-233 and thorium-229.

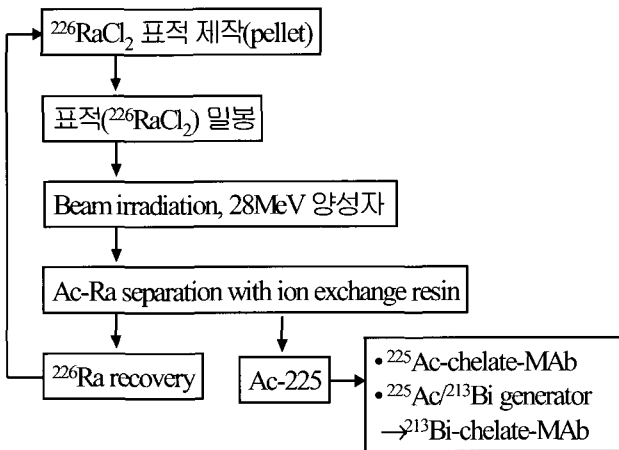


Fig. 4. Schematic procedures for ²²⁵Ac production with cyclotron.

려 (BiI₅)⁻을 용출시켜 생산한다.³¹⁾ ²¹³Bi의 방사능은 약 150 분후에는 최대 방사능의 90%에 도달하며, 약 300 분 후는 영속 평형에 도달한다. ²²⁵Ac/²¹³Bi 발생기는 독일의 ITU 연구소와 미국의 ORNL에서 생산하여 공급하고 있다. 초기에

는 발생기에 사용하는 이온교환 수지로 유기 수지를 사용하였으나 강한 알파 방사선 영향에 의하여 수지가 파손되고 모핵종도 용출되어 inorganic resin을 사용하여 문제점을 개선하였다.

Radium-223

²²³Ra(반감기: 11.4 일)은 우라늄 광물에서 분리한 ²²⁷Ac으로 ²²⁷Ac/²²³Ra 발생기를 제조하여 생산한다.³²⁾ ²²³Ra은 4개의 알파입자와 2개의 베타입자를 방출하며 안정한 ²⁰⁷Pb로 붕괴한다(Fig. 1). 4개의 알파입자 방출은 다른 알파방출 핵종과 비교하여 ²²³Ra 한 개의 붕괴로 암 세포 한 개를 파괴할 정도로 치료 효과가 높은 장점이 있는 반면 단점도 있다. 단점은 ²²³Ra을 항체에 표지할 경우 알파입자의 큰 되튐 에너지로 생체 내에서 안정한 표지화합물을 합성하기 어렵다. 더욱이 ²²³Ra의 연쇄붕괴 도중에 발생하는 ²¹⁹Rn은 생체 내에서 핵종들을 재 분산시켜 정상조직의 방사선 피폭 문제를 발생시키기도 한다. 최근에 ²²³Ra을 조직내로 운반하기 위하

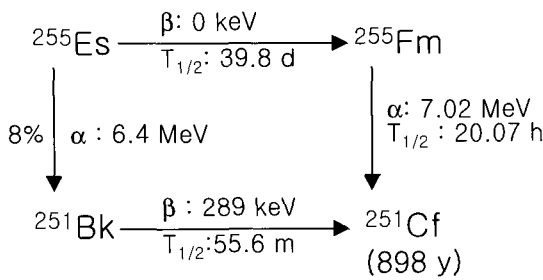


Fig. 5. Decay scheme of ²⁵⁵Es and ²⁵⁵Fm.

여 folate-F(ab')₂로 덮은 리보조음 운반체가 개발되었다.³³⁾

Fermium-255

²⁵⁵Fm은 반감기가 20.07 시간이며 7.02 MeV 알파 입자를 방출하며 반감기가 898일인 ²⁵¹Cf로 붕괴한다.(Fig. 5) ²⁵⁵Fm은 ²⁵⁵Es/²⁵⁵Fm 발생기로 생산하며, ²⁵⁵Es은 ORNL 연구소의 High Flux Isotope Reactor에서 curium에 중성자를 조사하여 수 mCi를 생산하였다.¹²⁾

Terbium-149

¹⁴⁹Tb의 특성

¹⁴⁹Tb(반감기: 4.118 시간)는 란타나이드족에 속하며 3.967 MeV의 알파방출(17%)과 양전자방출(4%), 전자포획(79%) 등 3 가지 붕괴방식으로 ¹⁴⁵Nd와 ¹⁴⁹Sm으로 붕괴한다(Fig. 6).³⁴⁾ ¹⁴⁹Tb은 높은 LET(142 keV/μm)와 조직내 짧은 비정(28 μm)으로 미세 전이암 치료에 좋은 효과가 있을 것으로 기대된다.³⁴⁾

¹⁴⁹Tb의 생산

¹⁴⁹Tb 생산은 에너지 중입자 가속기를 이용하여 생산하지만 생산수율이 매우 낮고 어렵다. 표적 물질로는 ¹⁴²Nd나 Ta을 사용한다. 호주 국립 대학에서는 tandem 가속기로 ¹⁴²Nd에 70 MeV의 ¹²C 빔을 조사하여 ¹⁴²Nd(¹²C,5n)¹⁴⁹Dy → ¹⁴⁹Tb 핵반응으로 수십 μCi를 생산하였으며,³⁵⁾ 유럽의 CERN 싱크로트론 ISOLDE에서 4 mA, 600 MeV의 양성자를 Ta 표적에 조사하여 파쇄 핵반응으로 ¹⁴⁹Tb을 약 30mCi 정도 생산하였다.

고 찰

알파방출 핵종을 이용한 방사면역치료법은 알파 핵종의

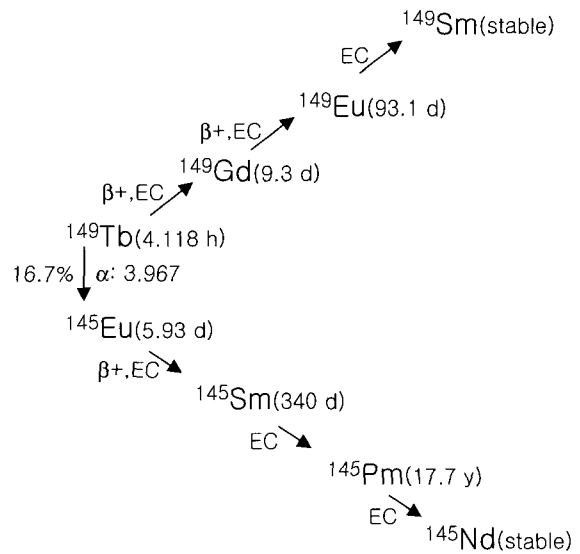


Fig. 6. Decay scheme of ¹⁴⁹Tb.

높은 LET로 좋은 치료효과가 기대되었지만 실제로 많은 임상연구가 시행되지 못하였다. 그 원인은 아래와 같이 세 가지로 요약할 수 있다. 임상연구를 위한 다양한 알파방출 치료용 핵종의 미개발과 불안정한 공급, 종양 선택성이 좋은 단일클론 항체에 대한 지속적인 연구 또한, 연쇄 붕괴하는 알파 방출 핵종은 높은 되튐 에너지와 오제전자가 많이 발생하여 킬레이트와 방사금속간의 결합력은 약화되므로 생체 내에서 안정한 킬레이트 개발은 중요하다. 그 중 가장 중요한 것은 알파방출 핵종의 개발과 안정적 공급체제 구축이다. 현재 가장 주목을 받고 있는 핵종은 ²²⁵Ac과 ²¹³Bi, ²¹²Bi, ²¹¹At 등이며 ²¹³Bi, ²¹²Bi, ²¹¹At은 동물실험을 수행하고 있고, 그중 ²¹³Bi는 임상연구가 가장 활발하여 phase I을 수행중이다. ²²⁵Ac은 항체에 표지하여 인체에 투여하면 in vivo 발생기 역할을 하면서 내 개의 알파 입자와 두 개의 베타입자를 방출하여 치료 효과가 가장 클 것으로 예상된다. 그러나 단점으로는 너무 많은 방사선을 방출하여 큰 되튐 에너지로 방사 금속이 항체에서 분리되기가 정상 세포에 방사선 피폭을 발생시킬 수 있다. 그러므로 대신 ²¹³Bi을 생산하기 위한 ²²⁵Ac/²¹³Bi 발생기를 제조하는데 사용하고 있다. 최근 증가된 ²²⁵Ac의 수요를 만족시키기 위하여 독일을 중심으로 가속기를 이용한 새로운 ²²⁵Ac 생산법을 개발하고 있으며 일상생산이 성공할 경우에는 원자료를 이용하는 ²²⁹Th 생산법을 대체할 것으로 예상된다. ²¹¹At은 가장 먼저 알파방출 핵종으로 주목받았으나 임상연구를 활성화시키기 위해서는 생체 내에서 안정한 ²¹¹At의 킬레이트의 개발과 알파입자를 가속시킬 수 있는 가속기 확보가 선결문제다.

References

- Buchegger F, Perillo-Adamer F, Dupertuis YM, Delaloye AB. Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;11:1352-63
- Hassfjell S, Brechbiel MW. The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications. *Chem Rev* 2001;101:2019-36
- Nikula TK, McDevitt MR, Finn RD, Chuanchu W, Kozak RW, Garmestani K, et al. Alpha-emitting bismuth cyclohexylbenzyl DTPA constructs of recombinant humanized anti-CD33 antibodies: pharmacokinetics, bioactivity, toxicity and chemistry. *J Nucl Med* 1999;40:166-76
- Raju MR, Eisen Y, Carpenter S, Inkret WC. Radiobiology of alpha-particles: part III. Cell inactivation by alpha-particle traversals of the cell nucleus. *Radiat Res* 1991;128:204-9
- Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2005;46:4S-12S
- Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. The promise of targeted α -particle therapy. *J Nucl Med* 2005;46:199S-204S
- Couturier O, Supiot S, Degraef-Mougin M, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Chatal JF, et al. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2005;32:601-14
- Imam SK. Advancements in cancer therapy with alpha-emitters: A review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51:271-8
- Smith JA, Myburgh JA, Neirinckx RD. Specific inactivation of sensitized lymphocytes in vitro using antigens labelled with astatine-211. *Clin Exp Immunol* 1973;14:107-16
- Humm JL. A microdosimetric model of astatine-211 labeled antibodies for radioimmunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1767-73
- Johnson EI, Turkington TG, Jaszczak RJ, Gilland DR, Vaidyanathan G, Greer KL, et al. Quantitation of ^{211}At in small volumes for evaluation of targeted radiotherapy in animal models. *Nucl Med Biol* 1995;22:45-54
- Wilbur DS. Potential use of alpha emitting radionuclides in the treatment of cancer. *Antibody Immunoconj Radiopharm* 1991;4:85-97
- Larsen RH, Wieland BW, Zalutsky MR. Evaluation of an internal cyclotron target for the production of ^{211}At via the $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ reaction. *Appl Radiat Isot* 1996;47:135-43
- Zalutsky MR, Narula AS. Astatination of protein using an N-succinimidyl tri-n-butylstannyl benzoate intermediate. *Appl Radiat Isot* 1988;39:227-32
- Groppi F, Bonardi ML, Birattari C, Menapace E, Abbas K, Holzwarth U, et al. Optimisation study of α -cyclotron production of At-211/Po-211g for high-LET metabolic radiotherapy purposes. *Appl Radiat Isot* 2005;63:621-31
- Lambrecht RM, Mirzadeh S. Cyclotron isotopes and radiopharmaceuticals-XXXV. Astatine-211. *Int J Appl Radiat Isot* 1985;36:443-50
- Lebeda O, Jiran R, Ralis J, Stursa J. A new internal target system for production of ^{211}At on the cyclotron U-120U. *Appl Radiat Isot* 2005;63:49-53
- Zalutsky MR, Zhao XG, Alston KL, et al. High-level production of alpha-particle-emitting ^{211}At and preparation of ^{211}At -labeled antibodies for clinical use. *J Nucl Med* 2001;42:1508-15
- Atcher RN, Friedman AM, Hines JJ. An improved generator for the production of Bi-212 and Bi-212 from Ra-224. *Appl Radiat Isot* 1988;39:283-6
- Atcher RW, Hines JJ, Friedman AM. A remote system for the separation of Th-228 and Ra-224. *J Radioanal Nucl Chem* 1987;117:155-62
- McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, Humm JL, Jurcic JG, Larson SM, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1342-51
- Mausner LF, Straub RE, Srivastava SC. The "in vivo" generator for radioimmunotherapy. *J Lab Comp Radiopharm* 1989;26:177-8
- Horak E, Hartmann F, Garmestani K, Wu C, Brechbiel M, Gansow OA, et al. Radioimmunotherapy targeting of HER2/neu oncoprotein on ovarian tumor using lead-212-DOTA-AE1. *J Nucl Med* 1997;38:1944-50
- Melville G, Liu SF, Allen BJ. A theoretical model for the production of Ac-225 for cancer therapy by photon-induced transmutation of Ra-226. *Appl Radiat Isot* 2006;64:979-88
- Boll RA, Malkemus D, Mirzadeh S. Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy. *Appl Radiat Isot* 2005;62:667-79
- Geerling MW Sr, Kaspersen FM, Apostolidis C. The feasibility of Ac-225 as a source of α -particles in RIT. *Nucl Med Commun* 1993;14:121-5
- Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, Abbas K, Mollenbeck J, Morgenstern A. Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. *Appl Radiat Isot* 2005;62:383-7
- Geerling MW. Radionuclides for radioimmunotherapy: criteria for selection. *Int J Biol Markers* 1993;8:180-6
- Sgouros G, Humm JL, McDevitt MR, Kennedy J, Schumaker R, Larson SM, et al. Bismuth-213 imaging: preclinical characterization of an alpha-particle emitting radionuclide. *J Nucl Med* 1996;37:78-80
- Sgouros G, Erdi YE, Humm JL, Mehta B, McDevitt MR, Finn RD, et al. Pharmacokinetics and dosimetry of an alpha particle emitter labeled anti-CD33 antibody (^{213}Bi -CD33) in patients with leukemia. *J Nucl Med* 1999;40:1935-46
- Spivakov BY, Stoyanov ES, Gribov LA, Zolotov YA. Raman laser spectroscopic studies of bismuth(III) halide complexes in aqueous solutions. *J Inorg Nucl Chem* 1979;41:453-5
- Atcher RW, Friedman AM, Huizenga JR, Spencer RP. A radionuclide generator for the production of Pb-211 and its daughters. *J Radioanal Nucl Chem* 1989;135:215-21
- Henriksen G, Schoultz BW, Michaelsen TE, Bruland ØS, Larsen RH. Sterically stabilized liposomes as a carrier for alpha-emitting radium and actinium radionuclides. *Nucl Med Biol* 2004;31:441-9
- Allen BJ, Blagojevic N. Alpha- and beta-emitting radiolanthanides in targeted cancer therapy: the potential role of terbium-149. *Nucl Med Commun* 1996;17:40-7
- Goozee G, Allen BJ, Imam SK. Tandem accelerator production of Tb-149 for targeted cancer therapy, *AINSE Radiation Science Conference "RADIATION'96"*