Original Article

$(n,\gamma)^{99}Mo$를 이용한 $^{99}Mo-^{99m}Tc$발생기의 유용성 평가

전북대학교병원 핵의학과[1], 서해대학 방사선과[2]
서한경[1] · 김정호[1] · 심철민[1] · 김병철[1] · 최도철[1] · 권용주[1] · 박영순[2] · 김동윤[2]

The Evaluation of Usefulness of $^{99}Mo-^{99m}Tc$ Generator Using$(n,\gamma)^{99}Mo$ Developed by Korea Atomic Energy Research Institute

Han Kyung Seo[1], Jeong Ho Kim[1], Cheol Min Shim[1], Byung Cheol Kim[1], Do Cheol Choi[1], Yong Ju Gwon[1], Yung Sun Park[2] and Dong Yun Kim[2]
[1]Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea
[2]Department of Radiotechnology, Seohae College, Kunsan, Korea

Purpose: The Molybdenum which is the raw material of $^{99}Mo-^{99m}Tc$ generator is produced from the nuclear reactor. However, output has dwindled as the two nuclear reactors supplying the bulk of radioactive material-one in Chalk River, Ontario and the other in Petten, the Netherlands-have been closed for repairs or maintenance. This resulted in the enhancement of its price. So $^{99}Mo-^{99m}Tc$ generator using$(n,\gamma)^{99}Mo$ is developed by Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI). Medicinal availability of this generator is evaluated in this study. **Materials and Methods:** The radioactivity of ^{99m}Tc eluted in generator 1, 2 and 3 unit developed by KAERI was measured. The quality control test of generator such as appearance test, pH test, LAL test, sterility test, chemical impurity (Al) test and radiochemical purity test were performed. Planar and SPECT/CT image sof SD rat (6 weeks, Female) at 2 hr after injection of ^{99m}Tc-HDP (hydroxymethylenediphosphonate) (TechneScan HDP, Malinckrodt Medical, Dutch) and ^{99m}Tc-DPD (diphosphono-1, 2-propanedicarboxylicacid) (TECEOS, CIS bio international, France) which were labeled with ^{99m}Tc eluted in KAERI and commercial generator (40.5 GBq, Malinckrodt Medical, Dutch) using SPECT/CT camera (Symbia, Siemense, Germany) were obtained respectively. **Results:** The mean radioactivity of ^{99m}Tc elution generator 1unit was 4.18 GBq (113 mCi), generator 2 unit was 4.73 GBq (128 mCi) and generator 3 unit was 3.33 GBq (90 mCi). All quality control tests were within normal limit except pyrogentest. Pyrogen test was positive. Planar and SPECT/CT images of rat injected ^{99m}Tc-HDP which was labeled with ^{99m}Tc eluted in commercial generator show increased uptake in bone, stomach and bowl. Planar images show increased uptake in liver and bone in case of ^{99m}Tc-DPD. However, images of rat injected ^{99m}Tc-HDP and ^{99m}Tc-DPD which were labelled ^{99m}Tc eluted in KAERI generator show increased uptake in bone, liver and spleen. **Conclusion:** If shortcoming is removed such as pyrogen and liver appearance, domestic role as an alternative generator is thought to be able to fill and to secure the national medical service by supplying ^{99m}Tc when the supply of ^{99m}Tc be comes short. **(Korean J Nucl Med Technol 2013;17(2):48-52)**

Key Words : Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI) generator, $(n,\gamma)^{99}Mo$, Quality control

서 론

임상 및 기초 핵의학 분야에서 방사성동위원소를 생산할 수 있는 방사성 핵종 발생기는 아주 중요한 역할을 하고 있다. 방사성 핵종 발생기는 1920년에 Failla가 ^{222}Rn의 생산을 위한 $^{226}Ra-^{222}Rn$발생기의 개발로 특허권을 취득하였고,[1)] 1937년 Berkeley 대학의 Perrier와 Segre에 의해 $^{99}Mo-^{99m}Tc$발생기

• Received: March 5, 2013. Accepted: August 23, 2013.
• Corresponding author : **Han-Kyung Seo**
Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Hospital, 634-18 Keumam-dong, Duckjin-gu, Chonju 561-712, Korea
Tel: +82-63-250-1169, Fax: +82-63-250-1588
E-mail: shk2522@hanmail.net

가 발명되었다. 특히 진단용 물질을 표지하는 방사성 핵종을 무담체 상태로 얻을 수 있는 ^{99}Mo-^{99m}Tc발생기는 핵의학 체내 검사에서 가장 많이 사용되고 있으며,[2,3] ^{99m}Tc (반감기 6시간)은 일반적으로 모핵종인 ^{99}Mo (반감기 67시간)의 발생기 체계인 방사평형원리를 이용해서 분리되어진다. ^{99}Mo-^{99m}Tc 발생기의 경우 원료물질인 몰리브덴은 원자로에서 원자핵 반응에 의한 산물이다. 일반적으로 전 세계적으로 공급되고 있는 ^{99m}Tc는 우라늄을 핵분열 시킨 후 추출하여 얻어지는 ^{99}Mo를 이용하여 생산된다. 이러한 시설을 갖춘 원자로는 세계에서 5-6곳 밖에 없어 독과점 형태로 국제 공급이 이루어지고 있다. 문제는 이들 원자로들의 노후화로 인해 2008년에 동시다발적인 불시정지 사태가 발생하게 되고, 이것이 국제적인 ^{99}Mo 공급불안정으로 이어지게 되었다. 이에 국제적으로 핵분열에 의한 ^{99}Mo 생산용 원자로 건설과 함께 우라늄의 핵분열을 이용하지 않고 ^{99}Mo를 생산할 수 있는 대안기술의 개발이 필수적 과제로 등장하였다. 한국원자력연구원에서는 보유하고 있는 고성능 흡착제 제조에 관한 원천기술과 다목적 연구용 원자로인 '하나로'에서 중성자 조사를 통해 생산할 수 있는 (n,γ)^{99}Mo를 이용하는 발생기 제조 기술을 개발하고 있다.

본 연구의 목적은 한국원자력연구원에서 개발되고 있는 (n,γ)^{99}Mo/^{99m}Tc발생기의 성능을 평가하고 개선방안을 연구함으로써 의학적 유효성을 확보하는 것이다.

이를 위해 본 연구에서는 한국원자력연구원에서 제조된 (n,γ)^{99}Mo/^{99m}Tc발생기를 이용하여 ^{99m}Tc 용출 방사능량 시험, ^{99m}Tc정도평가, 표지수율 및 동물영상 평가를 진행하였다.

대상 및 방법

2012년 7월 25일(수) 1호기, 동년 7월 31일(화) 2호기와 3호기 총 3기의 18.5 GBq (500 mCi) 발생기를 한국원자력연구원으로부터 공급받아 다음과 같은 실험을 실행하였다.

1. ^{99m}Tc 용출방사능 측정

화, 수요일부터 금요일까지 총 3기의 발생기를 1회/일 총 11회 용출하여 각각의 방사능을 측정하였다.

2. ^{99m}Tc 의 품질관리 실험

1) 성상 검사

각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc을 백색의 광원하에서 이물질이 있는지에 대한 여부와 무색 투명한 상태로 존재하는지를 육안으로 확인하였다.

2) pH 검사

각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc을 pH 테스트 종이(Scientific universal indicator paper, Doosan)에 각각 점적하여 ^{99m}Tc의 정상범위인 pH 5.5-8에 포함되는지 여부를 확인하였다.

3) 발열성 물질 검사(LAL test)

투구게(Horseshoe crab)의 혈액 세포에서 얻은 특정 단백질로 발열성 물질과 만나면 응고 되는 현상을 이용한 LAL (Limulus Amebocyte Lysate)검사법[5]을 적용하였다. 1 mL 주사기를 이용하여 약 10 μL의 ^{99m}Tc을 양성, 음성키트에 주입한 후 양성 키트에 0.2 mL, 음성 키트에 1 mL 멸균 증류수를 피펫으로 투입한 다음 적당히 혼합하여 배양기에서 37℃로 1시간 동안 배양하였다. 배양 후 양성키트는 겔 형태로 변화되고, 음성키트는 변화 없음을 각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc에 대하여 확인하였다.

4) 무균 검사

각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc을 BAP 키트(Sheep blood agar plateAM 601-02, 아산제약)에 골고루 도포하여 30-35℃로 유지된 배양기 안에서 48시간 배양 후 박테리아 성장 유무를 확인하였다.

5) 발생기 화학 순도 검사

발생기의 화학 순도 시험은 ^{99m}Tc속에 알루미늄 이온의 오염 여부를 시험하는 것으로써, 발생기 제조시 생길 수 있는 알루미나 컬럼의 불량으로 인해 생리식염수 용출 과정에서 알루미늄 이온이 용출되어 나올 수 있다. ^{99}Mo-^{99m}Tc발생기의 경우 알루미나 컬럼에서 용출될 수 있는 알루미늄이 ^{99m}Tc 표지 방사성 의약품의 방사화학적 순도를 감소시킬 수 있기 때문에 미국에서는 알루미늄의 용출량을 10 μg/mL로 제한하고 있다.[6] 알루미늄 breakthru 키트(Model# 150-780, Biodex)를 이용하여 aurintricarboxylic acid 도포되어 있어 알루미늄 이온과 결합하면 적색을 띠는 여과지에 표준 알루미늄용액을 10 μL 점적하고 다른 여과지에 각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc을 10 μL씩 묻혀 두 여과지의 변색 정도를 비교 확인하였다.

6) 방사성핵종 순도 검사

^{99m}Tc용액의 ^{99}Mo의 오염을 측정하는 것으로써 ^{99m}Tc의 방

사선(140 kev)은 완전히 차단하고 ^{99}Mo의 방사선은 대부분 통과시킬 수 있는 두께 6 mm 납용기에 각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc용액을 넣고 NaI (Tl)검출기(Biodex, Atom LAB 200)를 이용하여 방사능을 측정하였다.

7) 방사화학적 순도 검사

발생기로부터 용출한 ^{99m}Tc의 방사화학적 순도를 측정하기 위하여 사용된 방사성 의약품은 현재 임상에서 가장 많이 이용되는 영상검사로 국내에서 시행된 핵의학 영상검사의 약 38% 차지하는 골스캔에 사용 되고 있는 diphosphono-1, 2-propanedicarboxylic acid (DPD) (TECEOS, CIS bio international, France)와 심장 스캔에 널리 이용되고 있는 Tetrofosmin (MYOVIEW, GE health care. UK)을 용출된 ^{99m}Tc과 표지 시킨 후 방사크로마토그람 스캐너(Bioscan, AR-2000)로 박층크로마토그라피(TLC; Thin Layer Chromatography)를 실시하였다. 이때 DPD는 고정상으로 silicagel 60F254 (Merk, Germany.) (2×10 cm), 이동상으로는 아세톤과 메탄올를 1:1 사용하였고 Tetrofosmin은 ITLC-SG (Pall corporation, USA) (2×20 cm) 이동상으로는 아세톤과 CH_2Cl_2을 35:65로 희석하여 사용하였다.[5,6]

3. 동물 영상획득

원자력 연구원에서 제공한 발생기(2호기)에서 용출된 ^{99m}Tc과 상용화된 발생기(40.5 GBq, Malinckrodt Medical, Dutch)에서 용출된 ^{99m}Tc에 hydroxymethylene diphosphonate (HDP) (TechneScanHDP, Malinckrodt Medical, Dutch)와 DPD를 표지 후 SD 쥐(6주: 암컷)에 주사(74 MBq, 2 mCi) 2시간 후 SPECT/CT 카메라(Symbia, Siemense, Germany)를 이용하여 ^{99m}Tc-HDP는 평면영상 및 SPECT/CT 영상, ^{99m}Tc-DPD는 평면영상을 각각 획득하였다.

결 과

1. ^{99m}Tc 용출방사능 측정

1회/일(24시간 주기, 오전 8시 용출) 1호기 평균 용출량은 4.18 GBq (113 mCi), 2호기 4.73 GBq (128 mCi), 3호기 3.33 GBq (90 mCi)를 보였다(Table 1).

2. ^{99m}Tc 품질 관리 실험

1) 성상 검사

각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc은 모두 육안으로 확인되는 이물질이 없었고, 무색 투명한 상태를 유지하고 있었다.

2) pH 검사

각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc의 pH평균은 6.52로 정상 범위 안에 있었다(Table 2).

3) 발열성 물질 검사(LAL test)

모든 발생기에서 생산된 ^{99m}Tc에 발열성 물질이 존재했다.

4) 무균 검사

배양 후 확인한 BAP 키트 안에 모두 박테리아가 검출되지 않았다.

5) 발생기 화학순도 검사

알루미늄 이온의 용출 여부를 확인하기 위하여 알루미늄 breakthru 키트를 사용하여 비색 실험을 한 결과, 표준액과 비교하였을 때 ^{99m}Tc 용출액을 묻힌 여과지 변색이 없어 알루미늄은 용출되지 않았다.

Table 1. Radioactivity of ^{99m}Tc eluted in generator 1, 2 and 3 unit (unit: mCi)

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Total	Mean±SD
1 unit	130	131	80		341	113±29
2 unit	228	175	47	65	515	128±87
3 unit	150	86	83	44	363	90±43

Table 2. pH of ^{99m}Tc eluted in generator 1, 2 and 3 unit

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Mean±SD
1 unit	6.5	6.5	6.7		6.56±0.1
2 unit	6.5	6.7	6.5	6.8	6.63±0.1
3 unit	6.0	6.5	6.5	6.5	6.37±0.2

6) 방사성 핵종 순도 검사

각각의 발생기에서 용출된 ^{99m}Tc의 ^{99}Mo의 방사능은 기준치인 0.15 μCi 이하를 보였다.

7) 방사화학적 순도 검사

각각의 발생기에서 용출한 ^{99m}Tc과 결합한 ^{99m}Tc-DPD의 결합효율은 97% 이상을 보였고^{99m}Tc-Tetrofosmin의 결합효율은 90% 이상을 보였다.

4. 동물 영상

1) 상용화 발생기

A. ^{99m}Tc-HDP의 쥐 영상

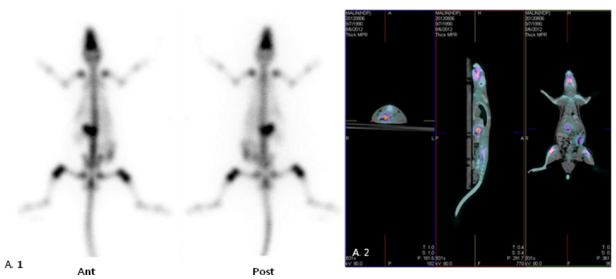

Fig. 1. Planar (A1) and SPECT/CT (A2) images of SD rat at 2 hr after injection of ^{99m}Tc-HDP. Planar and SPECT/CT images show increased uptake in bone, stomach and bowl.

상용화 발생기에서 용출한 ^{99m}Tc과 결합한 ^{99m}Tc-HDP의 쥐 영상에서 뼈, 위, 장을 관찰할 수 있었다. ^{99m}Tc-HDP의 결합효율은 97%였다.

B. ^{99m}Tc-DPD의 쥐 영상

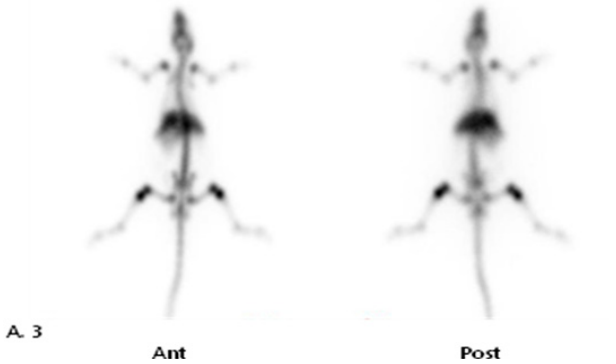

Fig. 2. Planar (A3) images of SD rat at 2 hr after injection of ^{99m}Tc-DPD. Planar images show increased uptake in liver and bone.

상용화 발생기에서 용출한 ^{99m}Tc과 결합한 ^{99m}Tc-DPD의 쥐 영상에서 간과 뼈를 관찰할 수 있었다. ^{99m}Tc-DPD의 결합효율은 97%였다.

2) 원자력 연구원 발생기

A. ^{99m}Tc-HDP의 쥐 영상

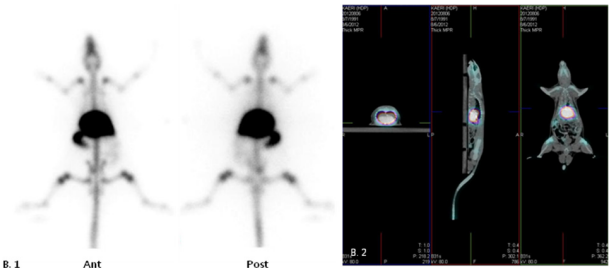

Fig. 3. Planar (B1) and SPECT/CT (B2) images of SD rat at 2 hr after injection of ^{99m}Tc-HDP. Planar and SPECT/CT images show increased uptake in bone, liver, spleen and bowl.

원자력 연구원 발생기에서 용출한 ^{99m}Tc과 결합한 ^{99m}Tc-HDP의 쥐 영상에서 뼈, 간, 비장, 장을 관찰할 수 있었다. ^{99m}Tc-HDP의 결합효율은 97%였다.

B. ^{99m}Tc-DPD의 쥐 영상

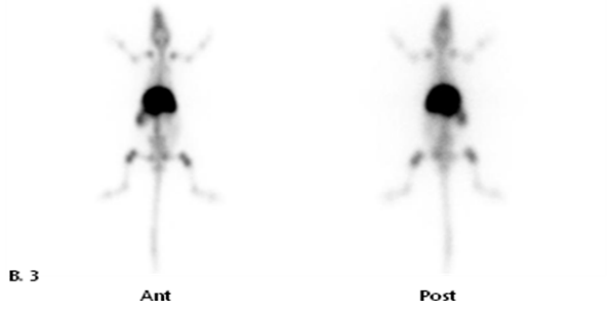

Fig. 4. Planar (B3) images of SD rat at 2 hr after injection of ^{99m}Tc-DPD. Planar images showincreased uptake in liver, spleen and bone.

원자력 연구원 발생기에서 용출한 ^{99m}Tc과 결합한 ^{99m}Tc-DPD의 쥐 영상에서 간, 비장, 뼈를 관찰할 수 있었다. ^{99m}Tc-DPD의 결합효율은 97%였다.

고찰 및 결론

^{99m}Tc의 생산은 그 모 핵종인 ^{99}Mo를 어떠한 방사화학적 방법을 통해 생산되느냐에 따라 달라지며, ^{99}Mo 생산량의 99% 이상이 고농축 ^{235}U의 핵분열을 통해 생산되고 있다. 하

지만 미국은 핵확산방지를 위해 고농축 ^{235}U 대신 저농축 우라늄(^{235}U함량 20% 이하)을 이용한 ^{99}Mo 생산기술을 보급하기 위해 노력중이며, 앞으로 핵분열 생성을 통한 ^{99}Mo 생산은 모두 저농축 우라늄을 이용하여야 한다는 점에 생산자들이 동의하도록 다양한 수단을 통해 강권하고 있다. 고농축 우라늄의 핵분열 생성을 통한 (n,f)^{99}Mo 생산기술, 생산된 (n,f)^{99}Mo를 이용한 ^{99m}Tc 발생기 제조기술 등은 40년 이상된 상용기술로 선진국은 이 기술에 전적으로 의존하고 있으며, (n,f)^{99}Mo 생산기지를 전 세계적으로 5-6기의 연구로에만 위치시켜 독과점적 공급체계를 유지하고 있다. 따라서 생산이 집중된 한두 곳이 동시에 생산할 수 없는 경우가 발생할 경우 국제적으로 공급에 차질이 발생한다.

이에 반해 핵분열 생성물을 취급하지 않는 '하나로'와 같은 연구용 원자로에서는 천연 혹은 농축 몰리브덴을 조사시켜 (n,γ)^{99}Mo를 생산하는 기술을 이용하여 ^{99m}Tc를 추출하여 공급하는 기술을 보유하고 있다. 하지만 이 기술에 기반을 둔 ^{99m}Tc의 공급은 ^{99m}Tc 짧은 반감기(6시간)에서 기인한 시간적 제약과 품질보증 절차 등의 제약으로 거의 이용되지 않고 있다. 다만, 일부 국가에서는 자국 내의 소형 연구로를 이용하여 현재도 ^{99m}Tc을 생산하여 공급하고 있지만 그 공급량은 무시할 수준이다.

이러한 상황등을 보완 및 대응하고자 한국원자력연구원에서는 보유하고 있는 고성능 흡착제 제조에 관한 원천기술을 접목하여 '하나로'에서 생산될 수 있는 (n,γ)^{99}Mo/^{99m}Tc발생기를 개발 중에 있다.

미국의 시사주간지 월 스트리트 저널이 발표한 전세계 몰리브덴 공급량의 20-30%를 차지하는 두 기의 원자로(캐나다-쵸크리버, 네델란드-페튼) 유지보수로 인한 몰리브덴 공급 감소는 핵의학적 검사에 막대한 영향을 초래할 것이라는 예견은 이미 현실화가 되었다.[4] 또한 2010년 3월에 발생한 아이슬란드 화산폭발과 같은 불가항력적 자연재해로 인한 발생기 공급차질이 다시 발생 할 수 있다.

(n,γ)^{99}Mo를 이용하여 한국 원자력 연구원에서 개발한 발생기는 상용화된 발생기에 비하여 용출된 방사능양이 적고, 발열성 물질검사에서 모두 발열 물질이 존재하는 것으로 나타났다. 쥐 실험에서 ^{99m}Tc-DPD는 상용화된 발생기와 연구원 발생기 모두에서 간이 관찰되었고 ^{99m}Tc-HDP는 한국 원자력 연구원 발생기에서는 간과 비장이 관찰되었으나 상용화된 발생기에서는 관찰되지 않았다.

간의 섭취는 바이얼의 금속오염 예를 들면 주사바늘에서 떨어져 나온 미량의 철, 바이얼 뚜껑에서 유출된 아연 혹은 발생기에서 나오는 알루미늄 등 콜로이이드 혹은 입자가 큰 물질이 간세포에 포획되어서 일어나는 현상이다.[7,8] 특히 Zimmer 등[8] 쥐의 뼈 스캔에서 알루미늄 농도가 높아질수록 간이 잘 보임을 실험을 통해 확인하였다. 이런 이유로 연구원 발생기로부터 알루미늄 누출양의 정확한 측정이 필요하다(저자들은 상용화된 키트 이용). 이런 몇 가지점 만 보완한다면 위와 같은 응급상황 시 국산 대체 발생기로서의 역할을 충분히 할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

본 연구의 목적은 한국원자력연구원에서 개발되고 있는 (n,γ)^{99}Mo/^{99m}Tc발생기의 성능을 평가하고 개선방안을 연구함으로써 의학적 유효성을 확보하는 것이다. 이를 위해 본 연구에서는 한국원자력연구원에서 제조된 (n,γ)^{99}Mo/^{99m}Tc발생기를 이용하여 ^{99m}Tc 용출 방사능량 시험, ^{99m}Tc정도평가, ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-tetrafomin 표지수율 및 동물영상 평가를 진행하였다. 용출 방사능양은 상용 제품에 동일 용량에 비해 다소 적었으나, 발열성 물질 검사를 제외한 전영역의 ^{9m}Tc정도평가 실험에서 정상범위를 나타냈다. 표지 수율도 90% 이상 높은 수율을 관찰할 수 있었다. ^{99m}Tc-HDP와 ^{99m}Tc-DPD를 주입한 쥐 영상에서 한국 원자력 연구원 발생기는 모두 간과 비장의 집적을 관찰할 수 있었고 간과 비장은 상용발생기 일부에서도 관찰되었다. 이에 원자력 연구원 발생기는 발열성 물질을 제거한다면 비상시 훌륭한 대체 발생기 역할을 수행할 수 있을거라 생각한다.

REFERENCES

1. Vucina JL.Elutionefficiency of ^{99}Mo-^{99m}Tcgenerators. Physics, Chemistry Technology 2001;2:125-130.
2. Hoefnagel CA. Radionuclide therapy revisited. Eur J Nucl Med 1991;18:408-431.
3. Knapp FF Jr, Mirzadeh S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. Eur J Nucl Med 1994;21:1151-1165.
4. http://blogs.wsj.com/health/2010/02/17/
5. 고창순. 핵의학 3판. 고려의학 2008;141-145.
6. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1992;186-210.
7. Hung JC, Ponto JA. Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. Seminars Nucl Med 1996;26: 208-255.
8. Michael Zimmer A, Pavel DG. Experimental investigations of the possible cause of liver appearance during bone scanning. Radiology 1978;126:813-816.
9. Kim JH, Seo HK, Gwon YJ. The evaluation of usefulness of 2 times elution a day of ^{99m}Tc using ^{99}Mo-^{99m}Tc generator, KJNMT 2010;14:83-86.