

Methylenediphosphonate-^{99m}Tc의 효과적 이용에 관한 연구

한국에너지연구소

김재록 · 오옥두 · 박경배 · 구현숙

= Abstract =

A Study on Effective Application of Methylenediphosphonate-^{99m}Tc

Jae Rok Kim, Ok Doo Awh, Kyung Bae Park and Hyeon Sook Koo

Korean Advanced Energy Research Institute

Biodistribution studies has been carried out to elucidate the cause of poor bone imagings often encountered in using methylenediphosphonate(MDP)-^{99m}Tc and to establish effective conditions in using the popular bone imaging agent.

After 150 minutes from the I.V. injection of MDP-^{99m}Tc to mice, the radioactivities accumulated at bone(B), liver(L), and stomach(S) were counted. The radiochemical purity (RCP), the volume, the radioactivity concentration and the amount of radioactivity of MDP-^{99m}Tc were controlled. Data were expressed either in %cpm/g·organ or % cpm/organ. The organ distribution ratios(B/L and B/S) were correlated with the RCP, the volume of injection, the radioactivity concentration etc.

Results indicated that the RCP plays a major role in biodistributions. High radioactivity concentration and injection of a small amount is recommended. Negligible effect was observed with the amount of radioactivity. It has been confirmed that the up-to-date methods of RCP determinations cannot sensitively detect the sharply affecting trace impurities. A particular biodistribution pattern of crossed B/L and B/S lines was observed in case of using MDP-^{99m}Tc of low RCP. In such a case, rather a higher dosage would be effective for improving the contrast between bone and liver.

I. 서 론

Methylenediphosphonate(MDP)-^{99m}Tc는 몇 가지 bone imaging agent들 중 매우 우수한 것이라고 하나^{1,2)}, 실제로 그 이용에 있어서 위장, 간장, 신장등에 집적하는 방사능이 문제되어 imaging을 악화시키는 경우가 있다³⁾. SnCl₂에 의한 ^{99m}Tc 표지 pyrophosphate(PYP)의 체내 분포는 그 화합물의 방사화학적 순도 이외에도 착화제와 SnCl₂의 몰비율(molar ratio)이나 착화제의 양에 따라 달라진다는 사실이 알려져

있으나^{4~6)} MDP-^{99m}Tc의 경우에는 아직 확실하지 않고 즉석표지키트 제조공급자의 사용설명서^{7,8)}에만 그 사용지침이 간단히 소개되고 있을 뿐이다. SnCl₂의 양이 적을수록 체내분포효과는 좋아질 것으로 예상되기는 하나 너무 적을 경우 즉석표지키트의 유효사용기간이 짧아지거나 표지수율이 저하될 것을 염려하여 어느 정도 이상의 양을 확보해야 한다. 본 연구에서는 키트당 MDP 12.5 mg, SnCl₂·2H₂O 0.9 mg⁹⁾등으로 고정하여 만든 키트를 이용함에 있어서 가끔 발생하는 poor imaging의 원인을 구명하고 그 최적 이용조건을 확립하기 위한 연구의 일환으로 MDP-^{99m}Tc의 방사화학적

순도, 주사량, 방사능농도등을 조절하여 생쥐에 주사하고 그 생체내 방사능분포에 관한 결과를 얻었으므로 이를 보고한다.

II. 실험

1) 기구 및 재료

MDP-^{99m}Tc: 12.5 mg의 MDP(sigma)와 0.9 mg의 SnCl₂·2H₂O(Merck)를 Ar 분위기하에 섞고 pH를 4.8~5.0으로 조절한 다음 동결 건조해 제조한 MDP-^{99m}Tc 주석표지용 바이알(KAERI 제품)에 Na^{99m}TcO₄(KAERI 제품) 1 ml씩을 넣어 주석표지한 것(비방사능 400~1,500 μCi/mg MDP, 방사화학적순도 99% 이상)

Micro 주사기 : 0.05~1.0 ml, Hamilton

γ 측정기 : polyspec Research Spectrometer, Baird Atomic

2) 실험방법

방사화학적순도, 방사능농도, 주사량등을 달리하여 생쥐 꼬리 정맥에 주사한 다음 150분 후에 간, 위, 뼈 등의 무게를 달고 그 방사능을 측정하여 이들 세 장기에 集積한 방사능 합에 대한 각 장기 集積방사능의 백분율을 구한 다음 각 장기의 무게와 관련시켜 %cpm/g·organ 또는 %cpm/organ 단위로 나타내었다. 이때 뼈는 정강이와 허벅지 사이 즉 무릎부분을 시료로 하였고 뼈의 평균 무게는 5g으로 보았다.

방사화학적순도(RCP)는 70% 때와 100% 때를 비교하였으며 이때 주사량과 방사능농도는 각각 0.1 ml 및 ≈5 mCi/ml 이었다.

방사능농도는 2, 6, 8, 20 mCi/ml 등으로 비교하였으며 이때 주사량 및 방사화학적 순도는 각각 0.1 ml 및 ≈100%이었다.

주사량은 극미량(0.01 ml 이하), 0.02 ml, 0.1 ml, 0.15 ml, 0.25 ml 등으로 조절하였으며 이때 방사화학적 순도와 방사능농도는 각각 ≈100%, 및 10 mCi/ml 이었다.

메이타가 비교적 큰 폭으로 변화하였으므로(Table 1) 뚜렷한 경향을 파악하기 위하여 얻어진 메이타들을 재차 뼈 집적방사능(B, %cpm/g·bone)에 대한 간 집적방사능(L, %cpm/g·liver)의 비(B/L) 및 뼈 집적방사능(B, %cpm/g·bone)에 대한 위 집적방사능(S, %cpm/g·stomach)의 비(B/S)등으로 표시하여 이들을

점시하고 최소자승법으로 처리하여 방사능과 B/L, B/S 관계, 방사화학적순도와 B/L, B/S 관계, 방사능농도와 B/L, B/S 관계, 주사량과 B/L, B/S 관계등을 그림으로 나타내었다(Fig. 1~Fig. 6).

III. 결과 및 토의

1) 방사화학적 순도와 체내 분포

Table 1이 보이는 바와 같이 RCP 100%인 Na^{99m}TcO₄와 RCP 50%인 pyrophosphate(PYP)-^{99m}Tc 등에 의한 골격집적율은 3.5% 및 84%등에 비해 RCP 100%인 MDP-^{99m}Tc에서의 골격집적율은 97% 임으로 MDP-^{99m}Tc의 우수성을 알 수 있으며 문헌¹²⁾과 일치하는 경

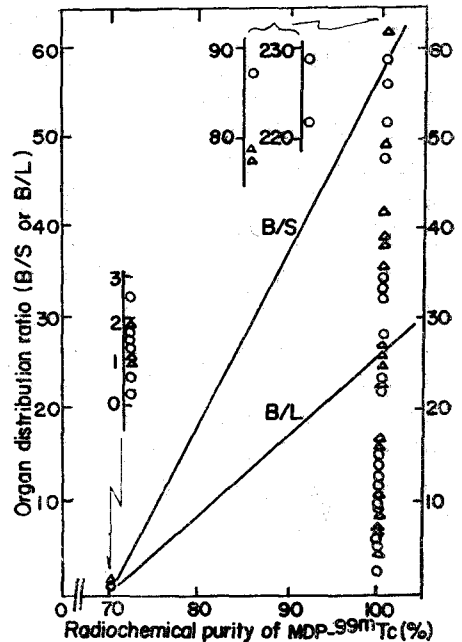


Fig. 1. Radiochemical purity of MDP-^{99m}Tc v.s. organ distribution ratios at 150 minutes after I.V. injection to mice(B/L; the ratio of accumulated radioactivity at bone(B, %cpm/g·organ) to that at liver(L, %cpm/g·organ), B/S: the ratio of accumulated radioactivity at bone(B) to that at stomach (S, %cpm/g·organ). The total radioactivity(100%) is the sum of those of B+L+S).

Table 1. Organ Distribution of MDP-^{99m}Tc and Related Compounds Having Different Radiochemical Purities*

Compound	RCP(%)	Radioactivity concentration (mCi/ml)	Injection volume (ml)	Number of animals	Mean biodistributions(% cpm/g·organ)				
					Bone(B)	Liver(L)	Stomach(S)	B/L	B/S
Na ^{99m} TcO ₄	100	5	0.10	3	4	75	22	0.1	0.2
PYP- ^{99m} Tc	32	5	0.10	3	42	56	2	0.8	26.3
	42	3	0.10	2	46	34	20	1.4	2.3
	50	4	0.10	3	84	13	3	6.5	28.0
MDP- ^{99m} Tc	100	8	0.10	2	96	3	1	30.0	80.0
	100	2	0.10	3	46	50	4	0.9	11.5
	100	6	0.15	4	77	9	13	8.2	57.5
	100	20	0.15	5	69	6	27	12.3	2.6
	100	2	0.15**	5	97	3	1	35.7	120.6
	70	1	0.10	5	36	29	35	1.3	1.0
	100	20	0.05	6	86	3	11	28.7	7.8
	100	2	0.05	4	95	2	3	39.6	31.7
	100	2	0.15	4	88	6	5	14.2	17.6

* One hundred and fifty minutes post I.V. injection to mice

** MDP-^{99m}Tc of 20mCi/ml was diluted to 2 mCi/ml with saline, and injected

Table 2. Typical Data Showing the Variation of Organ Distributions Using the Same Batch of High Radiochemical Purity MDP-^{99m}Tc*

Mouse	Organ distributions(% cpm/organ)					Remark
	Bone(B)	Liver(L)	Stomach(S)	B/L	B/S	
A	98.2	1.5	0.3	66	327	
B	99.3	0.6	0.1	166	993	
C	98.3	1.3	0.4	76	246	
D	66.6	34.0	0.6	2	111	I.V. imperfect
E	99.1	0.8	0.1	124	991	
Mean	92.3	7.6	0.3	87	534	
(excluding D)	98.7	1.1	0.2	108	639	

* One hundred and fifty minutes post I.V. injection to mice. The radiochemical purity, radioactivity concentration and the volume of injection were >99%, 2 mCi/ml, and 0.15 ml, respectively.

향을 나타낸다. 그런데 RCP 100%인 MDP-^{99m}Tc의 경우에 있어서도 RCP 50%인 PYP-^{99m}Tc 때 보다 낮은 골격집적율을 나타내는 경우가 있는 반면 RCP 70%인 MDP-^{99m}Tc 때는 RCP 100%인 MDP-^{99m}Tc 때보다 항상 낮은 골격집적율만을 나타낸다. 그러나 RCP 100%인 MDP-^{99m}Tc에 있어서도 골격집적율의 변화폭이 커서 Table 1만으로는 확실한 경향을 찾기 어렵다. 따라서 RCP와 골격집적율관계를 최소자승법으로 처리하여 보면(Fig. 1). 골격집적율이 RCP에 직접 비례함

을 확실히 알 수 있다.

Table 1의 결과는 같은 배치의 MDP 측정표지 키트들을 각 실험때마다 1개씩 사용하여 얻은 것이므로 그와같은 골격집적율의 큰 변동은 Na^{99m}TcO₄ 또는 MDP-^{99m}Tc의 방사능농도, 화학적 및 방사화학적 불순물의 양, 주사조건등의 변동에 기인하는 것으로 생각된다. 다만 그와같은 방사화학적 불순물들은 지금껏 알려진 RCP 측정법에 의해서는 검출되지 않았다. 기보된 RCP 측정법으로는 다만 뚜렷한 큰 RCP 변동만이 검출될

뿐 생체내 분포상태 변동의 원인이 되는 미소한 RCP 변화를 검출하리만큼 예민하지 못하다.

Table 2가 나타내는 바와 같이 같은 표지 배치의 MDP-^{99m}Tc를 사용하는 경우라도 방사능 골격집적율의 뚜렷한 감소가 있는 경우는 동물 개체간 차이 이외에도 불완전한 I.V.로 인해 주사 시료의 일부가 피하에 남았기 때문이라고 본다. I.V.가 나쁜 경우를 제외한 평균 B/L 값(%cpm/g·organ)은 문헌치(B/L=48)¹⁾과 거의 같아(B/L=50)(즉 Table 2에서 %cpm/organ 단위로 표시한 평균 B/L=108에 해당) 이 경우 제조한 MDP-^{99m}Tc 측정표지키트 자체는 외국산과 대비해서 손색이 없는 것으로 판명되었다.

2) 방사능농도와 체내분포

Fig. 2가 보이는 바와 같이 B/L이나 B/S 모두 방사능농도에 비례하며 기울기는 B/L이 B/S보다 약간 큰 경향을 띄고 있다. 주사량과 방사능농도는 상호 역비례관계에 있으므로 Fig. 2에서의 B/L, B/S의 기울기는 모두 ⊕였으나 Fig. 3에서의 그것은 모두 ⊖로 나타나 일관성을 보였다. 본 실험에서는 바이알당 대략 1ml의 Na^{99m}TcO₄용액을 가하여 측정표지하였으므로 방사능 세기와 주사량은 MDP-^{99m}Tc, MDP, 및 기타 방사성 및 비방사성 불순물양들과 직접 비례한다. PYD-^{99m}Tc의 동물실험 결과에서도 PYP 양을 토끼체중(kg)당 0.32, 1.60, 8.92 mg 등으로 늘려 주사할 경우 골격집적방사능(%dose/organ)은 58, 46, 35등으로 감소한다는 사실⁹⁾이 보고되었다.

Fig. 4가 나타내는 바와 같이 주사량을 10배만큼 줄일 경우 B/L, B/S가 모두 증가하였는데 B/L 보다는 B/S에서 더욱 그 증가율이 컸다. Fig. 4는 20 mCi/ml의 MDP-^{99m}Tc 그대로를 0.1 ml 주사한 것과 20 mCi/ml로 MDP-^{99m}Tc를 0.85% 소금물로 10배 희석한 다음 그것을 0.1 ml 주사하여 그 생체분포비율을 본 결과 임으로 본 결과가 의미하는 것은 희석 사용에 따라서 방사성 및 비방사성 불순물도 희석되어 그들에 의한 간섭이 10배 또는 그 이상으로 줄었다는 사실이다. 이 결과들은 모두 앞서 살핀 방사능농도에 대한 결과와 잘 맞는다.

따라서 방사능농도가 큰 Na^{99m}TcO₄를 소량 사용하여 방사능농도가 큰 MDP-^{99m}Tc를 얻고 그것을 적량 사용해야 좋은 결과를 얻을 수 있다고 본다.

일반적으로 B/S가 B/L보다 그 영향을 크게 받는 이유는 방사성 및 비방사성 불순물의 일정 한도량의 집적에는 간섭이 예민하나 위장에 있어서는 그와 같은

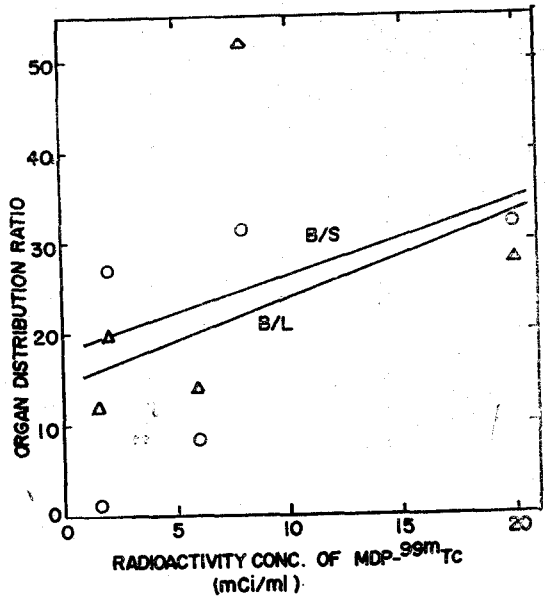


Fig. 2. Radioactivity concentration of MDP-^{99m}Tc v.s. organ distribution ratios at 150 minutes after I.V. injection to mice(Legends are same as those explained in Fig. 1).

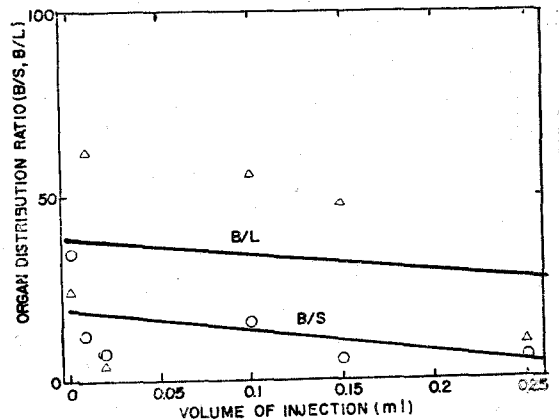


Fig. 3. Volume of injection v.s. organ distribution ratios at 150 minutes after I.V. injection to mice(Legends are same as those explained in Fig. 1).

한도량에는 둔감하기 때문이라고 생각된다. 이와같은 이유때문에 Fig. 4에서의 B/L의 ⊖기울기는 Fig. 5에서처럼 ⊕기울기로 될 수 있다. 즉 Fig. 5의 방사능세기와 체내분포 관계에서 B/S의 기울기는 ⊖이나 B/L의 그것은 ⊕인데 그 이유는 일정량 투여된 MDP-^{99m}Tc 중 방사성 및 비방사성 불순물이 많은 경우(즉 RCP 70%때 나머지 30%는 ^{99m}TcO₄⁻이나 그 밖의 미검출

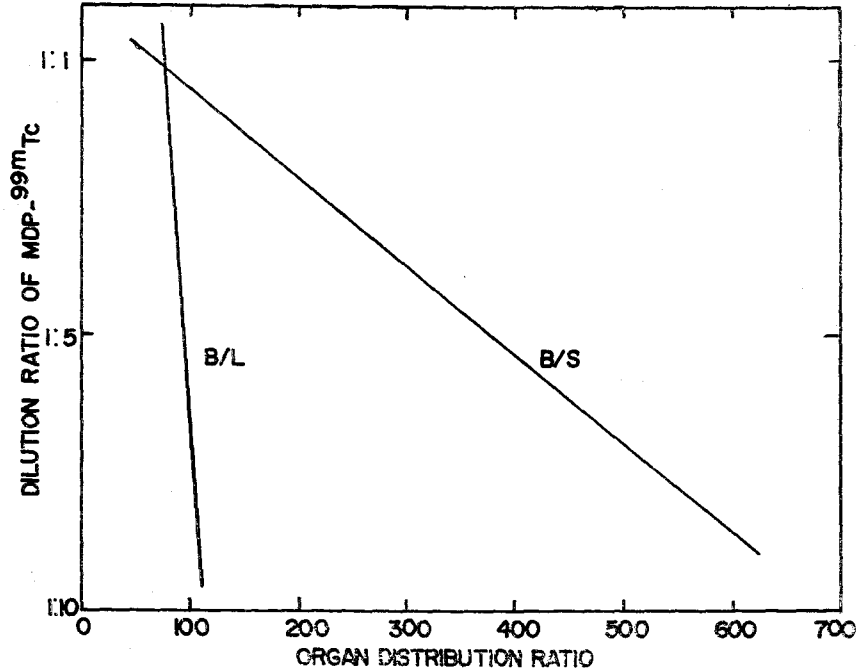


Fig. 4. Variation of organ distribution ratios with the use of undiluted (20 mCi/ml) and diluted (2 mCi/ml) ^{99m}Tc -MDP. (Legends are same as those explained in Fig. 1 except the unit of B, S, L is in % dpm/organ).

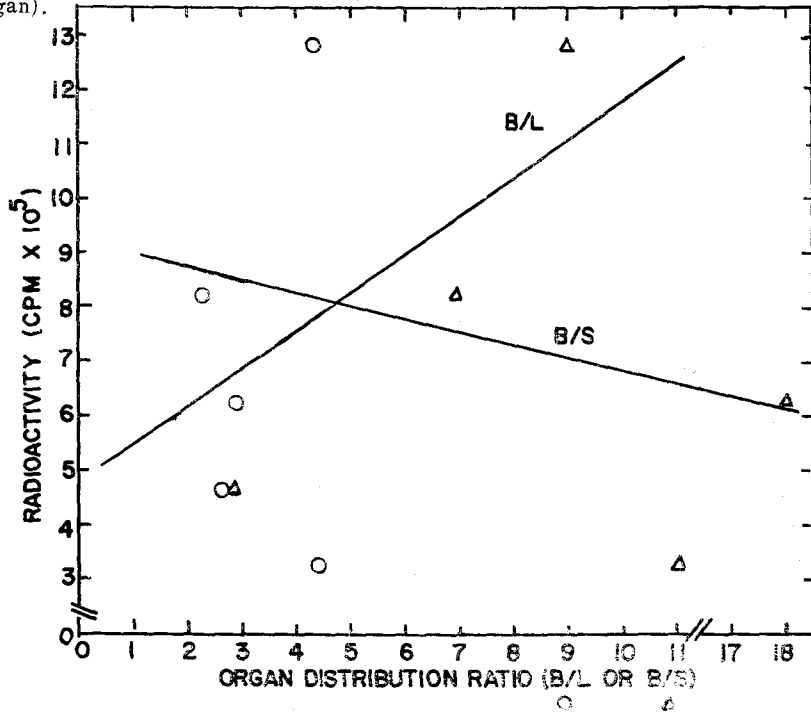


Fig. 5. Radioactivity and organ distribution ratios in case of using ^{99m}Tc -MDP of low (70%) radiochemical purity (Legends are same as those explained in Fig. 4).

방사성 및 비방사성 불순물도 가능) 간에 집적되는 한 B/L의 기울기는 \oplus 인 반면 위장에는 많은 량을 계속
 도량을 넘게 되므로 간에의 집적율은 작은 반면(즉 집적할 수 있어서 \ominus 기울기로 된다고 생각한다. 따라

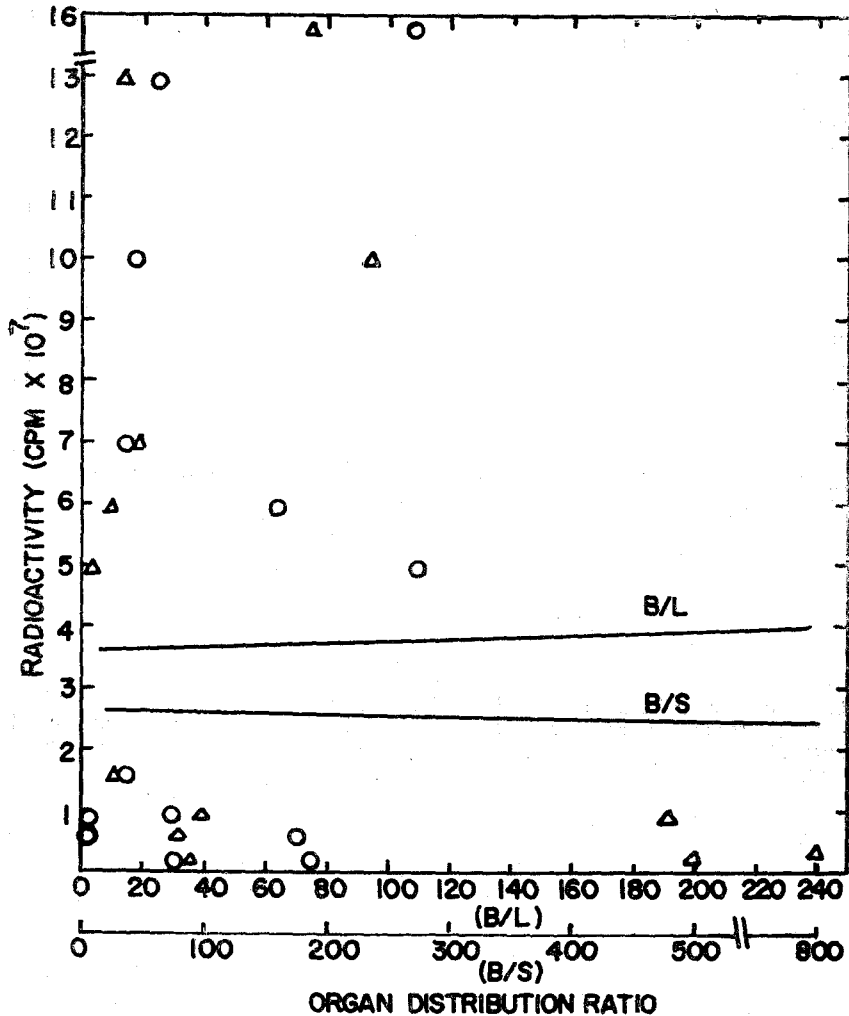


Fig. 6. Radioactivity and organ distribution ratios in case of using MDP-^{99m}Tc of high(100%) radiochemical purity(Legends are same as those explained in Fig. 4).

서 방사성 및 비방사성 불순물들이 어느정도 함유되어 있어서 정상적 이용이 곤란할 경우(RCP 70%이하 등)에는 차라리 주사량을 늘리는 편이 골격과 간장사이의 대조(contrast)를 크게 하는데 도움이 될 것이다.

3) 방사능 양과 체내분포

Fig. 6에서 보는 바와 같이 방사능 세기와 B/L,B/S 등에는 특별한 관계가 없다. 즉 방사화학적 순도가 100%인 한, 방사능의 세기는 거의 무관하다. 그러나 Fig. 5가 나타내는 바와 같이 RCP가 70%때에는 일정량의 MDP-^{99m}Tc에 대해 ^{99m}Tc⁷⁺, ^{99m}Tc⁴⁺ 및 기타 방사성 및 비방사성 불순물의 양이 크게 영향을 준다. 그와같은 패턴은 %cpm/g·organ 을 %cpm/organ 으로 나타내어도 마찬가지이며 다만 후자의 방법인 경우 기울기 판이 작아진다. 기울기는 Fig. 5 및 Fig. 6에서 같은

경향이지만 크기만이 다른 것으로 보아 B/L,B/S의 기울기 및 패턴은 방사화학적 순도와 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다. B/L과 B/S가 교차하는 특이한 패턴은 앞서 서술한 바와 같이 간장에 집적되는 양은 일정 한도로 제한성이 있는 반면 위장에서는 계속 증가할 수 있는 장기의 특성에 기인한다고 본다. 따라서 생체 실험결과로 얻은 체내분포패턴에 의해 MDP-^{99m}Tc의 방사화학적 순도에 관한 점검도 가능하다.

IV. 결 론

- 1) 골격집적율은 MDP-^{99m}Tc의 방사화학적 순도와 직접 비례한다.
- 2) 골격집적율은 MDP-^{99m}Tc의 방사능농도에 비례

한다.

3) 골격집적율은 주사 방사선량과는 거의 무관하며 주사량은 방사능농도와 역관계에 있으므로 적을수록 좋다.

4) 방사화학적 순도가 100%인 같은 MDP-^{99m}Tc 배치를 쓸 경우에도 생길 수 있는 낮은 골격집적율의 원인은 불완전한 정맥주사에 기인한다.

5) 이미 알려진 방사화학적순도 결정법으로는 MDP-^{99m}Tc 중의 미량 불순물 검출이 어려우며 검출되지 않는 미량 불순물들이 골격집적율을 크게 좌우하는 경향이 뚜렷하다. 그와같은 경우에는 차라리 주사방사능양을 약간 늘려서 뼈와 간의 콘트라스트를 늘리는 편이 효과적이다.

참 고 문 헌

- 1) Wang, T.S.T., Mojdehi, G.E., Fawwaz, R.A., and Johnson, P.M.: "A Study of the Relationship Between Chemical Structure and Bone Localization of Tc-99m Diphosphonic acid", *J. Nucl. Med.*, **20**(10), 1066-1070, 1979.
- 2) Subramanian, G. McAfee, J.G., Blair, R.J., Kallifelz, F.A., Thomas, F.D.: "Tc-99m MDP, a Superior Agent for Bone Imaging", *ibid.*, **16**, 744-755, 1975.
- 3) Kim, J.R., et al.: *Unpublished work*, 1981.
- 4) Eckelmn, W.C. Reba, R.C., Kubota, H. and Stevenson, J.S.: "^{99m}Tc Pyrophosphate for Bone Imaging", *J. Nucl. Med.*, **15**(4), 279-283, 1974.
- 5) Srivastava, S.C., Meinken, G., Smith, T.D., and Richard, P.: "Problems Associated with Stannous ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals", *Int'l J. Appl. Radiat. Isotopes*, **28**, 83-95, 1977.
- 6) Elson, M.K. and Shafer, R.B.: "Quality Assurance for ^{99m}Tc-Sn-Pyrophosphate", *J. Nucl. Med.*, **17**(10), 918-923, 1976.
- 7) Directions for the Use of Amerscan ^{99m}Tc-MDP Agent for Bone Scintigraphy, *Amersham International Ltd. Code N-115*, 1980.
- 8) Directions for Use of ^{99m}Tc-MDP Kit, *Daichi Radioisotope Lab*, 1981.