

# 흰쥐 육종 180에서 $^{169}\text{Yb}$ -Citrate의 종양 친화성

원자력병원 핵의학연구실

김장휘 · 홍성운 · 임상무 · 이진오

= Abstract =

## Accumulation of $^{169}\text{Yb}$ Citrate in Tumor Bearing Mice

Jang Hee Kim, B.S., Sung Woon Hong, M.D., Lim Sang Moo, M.D. and Jhin Oh Lee, M.D.

*Nuclear Medicine Laboratory, Korea Cancer Center Hospital, KAERI*

Tumor localizing properties of  $^{67}\text{Ga}$  citrate and  $^{169}\text{Yb}$  citrate were studied with sarcoma 180 bearing mice.

To compare precisely the accumulation of  $^{67}\text{Ga}$  citrate and  $^{169}\text{Yb}$  citrate in tumor tissue itself,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{169}\text{Yb}$  were administered simultaneously as a mixture of same chemical form of citrate.

The yield of  $^{169}\text{Yb}$  labeled citrate and the of radiopharmaceuticals purity was identified more than 90% by chromatography on silica gel plates.

$^{67}\text{Ga}$  and  $^{169}\text{Yb}$  were injected into mice and the mice were killed at 3, 24, and 48 hours following intraperitoneal injection of the radiopharmaceuticals.

The retention value of  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{169}\text{Yb}$  in tumor was similar but they differ from each other markedly in normal tissue distribution.

$^{169}\text{Yb}$  citrate is cleared up from blood more rapidly than  $^{67}\text{Ga}$  citrate, and a high tumor to blood ratio is achieved shortly after injection.

## 서 론

$^{67}\text{Ga}$ -citrate가 종양조직에 집적되는 것을 1969년 Edward와 Hayes에 의하여 처음으로 보고되어 현재 종양영상 진단에 널리 사용되고 있으나 아직 종양조직에 선택적으로 집적되는 기전은 잘 알려져 있지 않다<sup>1-3)</sup>.

1982년 Hayes가 정상조직에서의  $^{67}\text{Ga}$  집적은 endocytosis에 의하여, 종양조직은 passive diffusion에 의하여 리소솜에 집적된다는 것을 제시하였다<sup>4)</sup>.

$^{169}\text{Yb}$ 는 1968년 Hosain에 의하여 DTPA에 표지하여 cisternography 및 GFR 측정에 이용되었으며<sup>5,6)</sup> 1973년 종양영상 진단에  $^{169}\text{Yb}$ -citrate가 이용되었다<sup>7)</sup>. 란탄

족 원소가운데  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  등은 종양조직에 친화력이 우수하며<sup>9)</sup> 이들은  $^{140}\text{La}$ ,  $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ 보다 더 친화력이 있는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>.

Ytterbium은 수종의 안전한 동위원소를 갖고 있으며 원자로에서  $^{168}\text{Yb}(n, r)$   $^{169}\text{Yb}$  반응 및 사이크로트론에서  $^{169}\text{Tm}(d, 2n)$   $^{169}\text{Yb}$  반응에 의하여 생산되며 외부 방사선 측정기로 측정하기에는 적당한 핵종이다(Table 1).

저자들은  $^{169}\text{Yb}$ -citrate의 최적 표지조건을 검토하여 제조한 후 Sarcoma 180 종양세포를 이식하고 실험동물군에 개체간의 차이, 종양의 성장률 및 크기에 따른 차이를 없애기 위하여  $^{169}\text{Yb}$ -와  $^{67}\text{Ga}$ -citrate를 혼합 동시투여하여 종양조직에 집적되는 농도를  $^{67}\text{Ga}$ -citrate와 비교 검토하여 종양영상 약제로서의 유용성을 검토하였다.

## 실험 재료

### 1. 실험동물

체내분포 실험용으로는 체중 20~30 gm의 Swiss Webster mice에 Sarcoma 180 암세포를  $5 \times 10^6$  cells씩 계대이식한 후, NIH 제조 방법에 의한 고형사료로 5~6 일간 사육 후 종양직경이 약 1 cm 될 때 실험에 사용하였다.

### 2. $^{169}\text{Yb}$ -Citrate 제조

구연산 50 mg을 1 ml 주사용 증류수에 녹인 후 무담체인  $^{169}\text{YbCl}_3$  (10 mCi/mg, Amersham 제품) 1 ml를 구연산 용액에 가한 후 pH 6.0이 되도록 조절하여 100°C에서 15분간 가열한다. 가열 후 0.22  $\mu\text{m}$  millipore 여과지로 여과하였다.

### 3. 방사화학적 순도

$^{169}\text{Yb}$ -citrate 제조 후  $\text{SiO}_2$  TLC에 약 2  $\mu\text{l}$ 를 점적하여 전개용매 10%  $\text{NH}_4\text{OAc} : \text{MeOH}(1:1)$ 에 약

40~60분간 상승 전개시킨 후 건조시켜 크로마토그램 주사 장치(Aloka TLC-2B)로 방사능 최고점의  $R_f$  값을 측정하여  $0.0 = ^{169}\text{Yb}^{+3}$ ,  $0.87 = ^{169}\text{Yb}$ -citrate를 얻었다 (Fig. 1).

표지수율은 전개가 끝난 0.5 cm 간격으로 얇은 층 크로마토그래피판을 절단하여 방사능을 well형 계측기로 측정하여 96.3%임을 확인 하였다.

### 4. 체외 안전도

$^{169}\text{Yb}$ -citrate는 산화, 환원제 없이 표지화합물을 형성하며 구연산 양이 10 mg 이하인 경우 표지수율이 감소하는 경향을 보였으며 10 mg 이상에서는 표지수율에 변화는 없었다. 또한 열 및 시간경과에 따른 표지수율은 4°C에서 1 개월 이상 안전한 표지화합물을 형성 하였다.

## 실험 방법

실험 1 :  $^{169}\text{YbCl}_3$ 를 정상 마우스에 5~6  $\mu\text{Ci}$ 씩 복강내 주사하고 1, 5 및 24시간 후 간장, 비장, 폐, 신장, 위, 뼈, 근육 및 혈액을 채취하여 각 장기의 gm당 집적농도

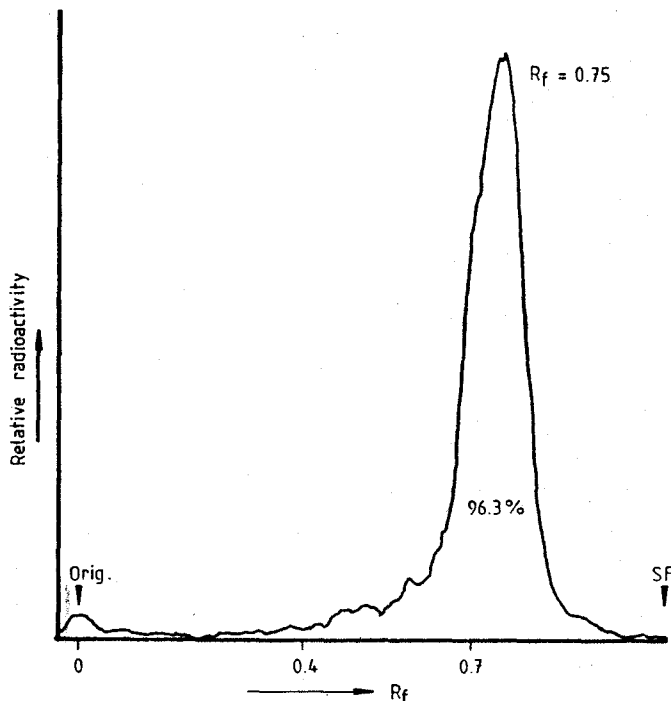


Fig. 1. Thin layer chromatography of  $^{169}\text{Yb}$ -citrate after labeling.

를 백분율로 표시하였다.

**실험 2 :** <sup>169</sup>Yb-citrate 2~3 μCi를 Sarcoma 180 암세포가 이식된 마우스에 복강 주사하고 4, 24 및 48시간 후의 체내 잔유량을 동물 전신계측기로 측정 하였으며, 3, 24 및 48시간 후 각 장기의 집적율을 측정하였다.

**실험 3 :** <sup>169</sup>Yb-와 <sup>67</sup>Ga-citrate를 Sarcoma 180 암세포가 이식된 마우스에 동시 투여하고 3, 24 및 48시간 후에 도살하여 각 장기의 방사능치를 구한 다음, 핵종의 구분을 위하여 동 시료를 5일후 재차 방사능치를 구해 <sup>67</sup>Ga 및 <sup>169</sup>Yb의 직접률을 다음과 같이 계산하였다.

$$T1 = Ga + Yb \dots\dots\dots(1)$$

$$T2 = e^{-8.885 \times 10^{-3} \times t} \times Ga + e^{-9.080 \times 10^{-4} \times t} \times Yb \dots\dots(2)$$

T1=도살즉시 (t=0) 전 계수

T2=도살 후 경과된 시간 (t=5 days) 전 계수

<sup>67</sup>Ga의 붕괴상수 =  $8.885 \times 10^{-3}$  /hr

<sup>169</sup>Yb의 붕괴상수 =  $9.080 \times 10^{-4}$  /hr

Table 1. Physical Characteristics of <sup>169</sup>Yb

Radionuclide	Half-life (days)	γ-Radiation energy (KeV)
Ytterbium-169	32.0	63 (41.6%)
		110 (17.4%)
		130 (11.5%)
		177 (22.3%)
		197 (35.9%)
		308 ( 9.9%)

결 과

**실험 1 :** <sup>169</sup>YbCl<sub>3</sub> 6 μCi/0.1 ml를 복강내에 주사한 후 시간에 따른 장기별 분포는 Table 1과 같으며 Yb도 다른 란탄족 원소와 같이 뼈, 간장 조직에 많은 양이 집적 되었으며 혈액중의 농도 감소는 <sup>169</sup>Yb-citrate와 비교해서 급격히 감소함을 알 수 있다.

**실험 2 :** <sup>169</sup>Yb-citrate 2~3 μCi/0.1 ml를 Sarcoma 180 암세포가 이식된 mice에 복강주사 하고 3, 24 및 48시간 후 각 장기의 집적율은 Table 2와 같으며 24시간 후 체내잔존량은 71.7±1.90였다.

**실험 3 :** <sup>169</sup>Yb-citrate와 <sup>67</sup>Ga-citrate를 Sarcoma 180 암세포가 이식된 mice에 동시 투여하고 3, 24 및 48

Table 2. Organ Distributon of <sup>169</sup>Yb-Citrate in Sarcoma 180 Tumor Bearing Mice

Organs	3 hrs % dose/gm	24 hrs % dose/gm	48 hrs % dose/gm
Liver	2.80 ± 0.28	1.94 ± 0.38	1.95 ± 0.15
Lung	2.78 ± 0.40	0.89 ± 0.89	0.97 ± 0.15
Spleen	2.17 ± 0.18	1.31 ± 0.36	1.21 ± 0.16
Kidney	5.21 ± 0.09	6.11 ± 0.90	4.66 ± 0.18
Stomach	1.86 ± 0.62	1.55 ± 0.18	1.19 ± 0.19
Muscle	1.27 ± 0.22	1.25 ± 0.40	0.80 ± 0.10
Bone	9.49 ± 2.80	16.80 ± 1.46	25.80 ± 3.20
Tumor	4.76 ± 0.11	3.11 ± 0.10	3.69 ± 0.23
Blood	3.13 ± 0.78	0.15 ± 0.06	0.07 ± 0.04

\* All values are average for five animal each.

Table 3. Organ Distribution after Injecting <sup>169</sup>Yb-Citrate and <sup>67</sup>Ga-Citrate Simultaneously into Sarcoma 180-Bearing Mice

Organs	<sup>169</sup> Yb-Citrate (% dose/gm)			<sup>67</sup> Ga-Citrate (% dose/gm)		
	3 hrs	24 hrs	48 hrs	3 hrs	24 hrs	48 hrs
Liver	4.01	4.86	3.01	4.75	5.83	8.73
Lung	1.90	1.42	1.08	3.83	1.57	1.66
Spleen	2.37	2.22	1.30	3.84	3.01	3.97
Kidney	6.30	7.60	4.72	3.10	3.92	4.40
Stomach	1.78	1.68	1.27	3.08	5.27	3.91
Muscle	2.51	2.22	0.89	4.34	1.65	0.99
Bone	12.81	19.90	30.11	3.64	7.09	10.40
Tumor	3.89	4.95	3.10	3.77	5.26	3.08
Blood	4.30	0.60	0.05	6.46	0.98	0.43

Table 4. Tumor-Organ Ratio in Case of the Injection of a Mixture of <sup>169</sup>Yb-Citrate and <sup>67</sup>Ga-Citrate

Organs	<sup>169</sup> Yb-Citrate			<sup>67</sup> Ga-Citrate		
	3 hrs	24 hrs	48 hrs	3 hrs	24 hrs	48 hrs
Liver	0.79 ± 0.39	1.02 ± 0.37	1.03 ± 0.29	0.79 ± 0.20	0.90 ± 0.18	0.35 ± 0.10
Lung	2.05 ± 0.68	3.49 ± 1.20	2.87 ± 1.06	0.98 ± 0.35	3.35 ± 0.76	1.86 ± 0.57
Spleen	1.64 ± 0.50	2.23 ± 0.90	2.38 ± 0.47	0.98 ± 0.08	1.75 ± 0.59	0.78 ± 0.19
Kidney	0.62 ± 0.22	0.65 ± 0.19	0.66 ± 0.13	1.22 ± 0.16	1.34 ± 0.13	0.70 ± 0.16
Stomach	2.19 ± 0.73	2.95 ± 1.63	2.44 ± 0.44	1.22 ± 0.08	1.00 ± 0.16	0.79 ± 0.24
Muscle	1.55 ± 0.70	2.23 ± 0.62	3.48 ± 0.75	0.87 ± 0.20	3.19 ± 0.59	3.11 ± 1.04
Bone	0.30 ± 0.09	0.25 ± 0.07	0.10 ± 0.02	1.04 ± 0.06	0.74 ± 0.21	0.30 ± 0.09
Blood	0.90 ± 0.26	8.25 ± 2.34	62.00 ± 27.10	0.58 ± 0.08	5.37 ± 1.32	7.16 ± 1.95

Table 5. Comparison of Distribution in Sarcoma 180 Tumor Bearing Mice

Organ	<sup>169</sup> Yb-Citrate vs <sup>67</sup> Ga-Citrate		
	3 hrs	24 hrs	48 hrs
	P value <0.05	P value <0.05	P value <0.05
Liver	--	--	+
Lung	+	--	+
Spleen	+	--	+
Kidney	+	+	--
Stomach	+	+	+
Muscle	+	+	--
Bone	+	+	+
Tumor	--	--	--
Blood	+	+	+

Table 6. Organ Distribution of <sup>169</sup>YbCl<sub>3</sub> in Normal Mice

Organs	5 hrs % dose/gm	24 hrs % dose/gm	48 hrs % dose/gm
Liver	5.56 ± 0.67	2.52 ± 0.35	4.21 ± 0.74
Lung	1.89 ± 0.77	1.00 ± 0.24	1.22 ± 0.21
Spleen	2.06 ± 0.88	1.42 ± 0.43	1.37 ± 0.53
Kidney	6.79 ± 0.11	4.18 ± 0.60	4.45 ± 0.14
Stomach	3.41 ± 0.50	1.63 ± 0.04	2.15 ± 0.46
Muscle	3.85 ± 0.89	2.41 ± 0.07	2.61 ± 0.21
Bone	29.80 ± 2.60	36.30 ± 4.38	38.41 ± 3.67
Blood	0.67 ± 0.04	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01

\* All values are average for five animal each.

시간 후에 각 장기의 집적율을 물리적 반감기가 다른 것을 이용하여 <sup>67</sup>Ga와 <sup>169</sup>Yb의 섭취율을 각각 계산하였으며 (Table 3), 종양 대 각 장기 비율은 Table 4와 같다. 또한 <sup>169</sup>Yb-와 <sup>67</sup>Ga-citrate를 동시 투여한 군에서, 종양 집적율의 차이는 통계적 의의가 없는 것으로 나타났다 (Table 5).

### 고 안

란탄족 원소 15종 중에서 <sup>170</sup>Tm, <sup>169</sup>Yb 및 <sup>177</sup>Lu이 <sup>67</sup>Ga-citrate와 같이 종양 조직에 고 농도로 집적된다는 것이 알려져 있으며<sup>9)</sup>, <sup>170</sup>Tm과 <sup>177</sup>Lu에 비해서 Scintillation Camera을 사용하여 양성 영상을 얻기에 알맞은 에너지(177, 198 KeV)을 가진 <sup>169</sup>Yb를 선택하

였다. 이는 <sup>67</sup>Ga의 주 에너지(184 KeV)와 거의 같다. <sup>157</sup>Dy, <sup>167</sup>Tm, <sup>165</sup>Er, <sup>177</sup>Lu, <sup>175</sup>Yb와 <sup>169</sup>Yb는 무거운 란탄족 원소들은 주로 뼈에 집적되며 가벼운 란탄족 원소들은 세망내피 조직에 주로 섭취된다<sup>10)</sup>.

이 란탄족 원소들이 종양 조직에 집적되는 기전에 대하여는 잘 알려져 있지 않아 임상에 이용되는 것은 <sup>169</sup>Yb뿐이며, 다른 란탄족 원소는 아직 상품화가 되지 않고 있다<sup>11)</sup>.

임상적 이용에서 두경부 및 폐종양에서 각각 85%, 75.5%의 양성을 나타내며 특히, 편평 상피 세포 종양에 친화력이 있는 것으로 보고되었다<sup>7)</sup>. 또한 <sup>169</sup>Yb-citrate는 반감기가 32일로 지연된 종양 영상을 얻는데는 적당하나 상대적으로 환자에 대한 피폭선량이 높은 것이 단점이다<sup>8)</sup>.

<sup>169</sup>Yb-citrate의 유효 반감기는 11.8 시간으로 짧은 시간 내에 투여한 량의 약 40%가 배설되며, 잔유량 60%는 유효반감기가 26.9일 이므로 천천히 체외로 배설된다. 중

양영상에 필요한  $500 \mu\text{Ci } ^{169}\text{Yb-citrate}$ 를 주사했을 때 전신에 1.74 rads 및 뼈에 5.77 rads에 비해 같은 목적으로  $^{67}\text{Ga-citrate } 3\text{mCi}$ 를 주사했을 때 전신에

받는 0.48 rads와 뼈에 1.32 rads와 비교해서 약 4배의 많은 양의 피폭 선량을 받는다. 그러나  $^{169}\text{Yb-citrate}$ 는 연조직에 낮은 집적율로  $^{67}\text{Ga-citrate}$ 와 비교해서 선명한 종양영상을 얻을 수 있다.  $^{169}\text{Yb}$ -와  $^{67}\text{Ga-citrate}$  동시투여군과  $^{169}\text{Yb-citrate}$ 의 단독 투여군과의 장기별 분포는 간장 및 뼈 ( $p < 0.05$ )를 제외하고는 다른 장기들은 유의성 ( $p > 0.05$ )이 없었다.

## 결 론

$^{169}\text{Yb-citrate}$ 와  $^{67}\text{Ga-citrate}$ 를 종양이 이식된 실험 동물군에 동시 투여한 후 종양조직의 집적량을 측정하여 종양조직의 친화성을  $^{67}\text{Ga-citrate}$ 와 비교하여 종양 영상약제로써의 유용성을 검토하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1)  $^{169}\text{Yb}$  표지 구연산의 표지수율은 96%임을 얇은층 크로마토그래피로 확인 하여 더 이상 정제하지 않고 사용하였으며, 온도 및 시간경과에 따른 표지수율의 변화는 없었다.

2)  $^{169}\text{YbCl}_3$ 를 정상 마우스에 복강주사하고 5, 24 및 48 시간 후의 생물학적 분포에서는 뼈가 38.4%로 가장 많이 집적되었다.

3)  $^{169}\text{Yb-citrate}$ 를 Sarcoma 180 암세포가 이식된 실험동물군에 주사하고 48시간 후의 종양 대 장기의 비율은 뼈와 신장을 제외하고는 1보다 컸다(Table 2).

4) Sarcoma 180 암세포를 이식한 실험동물군에  $^{67}\text{Ga}$ -와  $^{169}\text{Yb-citrate}$ 를 동시 투여한 48시간 후의 종양 대 각 장기의 비율은 간장 ( $p < 0.01$ ), 비장 ( $p < 0.01$ ), 폐 ( $p < 0.05$ ), 위 ( $p < 0.01$ ), 뼈 ( $p < 0.01$ ), 혈액 ( $p < 0.01$ ) 등에서는 집적율이 유의한 차이를 보였다.

이상의 결과를 통하여  $^{169}\text{Yb-citrate}$ 가 종양조직에 고농도로 집적됨을 확인 하여 종양 표지자로써의 가능성을

보였으며  $^{67}\text{Ga-citrate}$ 와 비교하여 연조직에 낮은 집적율로 선명한 영상을 얻을 수 있어 종양영상 약제로써의 유용성을 확인하였다.

## REFERENCES

- 1) ML Thakur, et al: *Gallium-67 and Indium-111 Radiopharmaceuticals. Int J Appl Rad Isot* 28:183, 1977
- 2) T Konikowski, et al: *Kinetic of  $^{67}\text{Ga}$  compounds in Brain Sarcomas and Kidney of Mice. J Nucl Med* 14:164, 1973
- 3) DA Goodwin, et al: *Radiolabeled antitumor agents. Semi Nucl Med* 6:389, 1976
- 4) Takahiko Suzuki, et al: *Studies on the  $^{67}\text{Ga}$  uptake mechanism by Ehrlich ascites tumor cells. Eur J Nucl Med* 12:47-50, 1986
- 5) David L Gilday, et al: *Evaluation of ytterbium-169 diethylenetriaminepentaacetic acid as brain scanning agent. Radiology* 93:1129-1133, 1968
- 6) Fazlehosain, et al: *Ytterbium-169 diethylenetriamine pentaacetic acid complex. Radiology* 93:1199-1230, 1968
- 7) Kinichi Hisada, et al: *Clinical evaluation of tumor scanning with  $^{169}\text{Yb-citrate}$ . Radiology* 116:389-393, 1975
- 8) Kinichi Hisada, et al: *Tumor scanning with  $^{169}\text{Yb-citrate}$ . J Nucl Med* 15:210-212, 1974
- 9) Kinichi Hisada, et al: *Radiolanthanides as promising tumor scanning agents. J Nucl Med* 14:615, 1973
- 10) K Hisada, et al: *Radiolanthanides as tumor-localizing agents. Tumor localization with radioactive agent. IAEA, 113, 1976*
- 11) Liniecki, et al:  *$^{51}\text{Cr-bleomycin}$ , New oncophilic radiopharmaceutical II. Scintigraphic diagnosis of malignant neoplasms. Nucl Med* 2:68, 1982
- 12) Kinichi Hisada, et al: *Tumor scanning with  $^{169}\text{Yb-citrate}$ . J Nucl Med* 14:772-773, 1973