

새로운 심근관류 영상 화합물로서 ^{99m}Tc -Ethyl-3-Isocyanobutyrate의 합성, 표지 및 체내동태에 대한 연구

서울대학교병원 핵의학과, 한국과학기술연구원 응용과학부*, 한국 원자력병원 핵의학과**

이명철 · 조정혁* · 이동수 · 임상무** · 오승준*
정수욱 · 이경한 · 정재민 · 정준기 · 고창순

= Abstract =

Synthesis Characterization and Biodistribution of ^{99m}Tc -Ethyl-3-Isocyanobutyrate as a New Myocardial Perfusion Agent

Myung Chul Lee, M.D., Jung-Hyuck Cho, Ph.D.,* Dong Soo Lee, M.D., Sang Moo Lim, M.D.**
Seung-Joon Oh, B.S.,* Soo Wook Chung, B.S., Kyung Han Lee, M.D., Jae Min Jeong, Ph.D.,
June-Key Chung, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

**Division of Applied Science, Korean Institute of Science and Technology,*

***Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

Tchnetium labeled isonitrile analogues are widely used as myocardial perfusion imaging agents. We synthesized and characterized a new isonitrile compound, ethyl 3-isocyanobutyrate(EIB). Proton and ^{13}C NMR spectroscopy and thin layer chromatography with a C_{18} coat was performed. EIB was easily labeled with $^{99m}\text{TcO}_4^-$ with sodium dithionite. The labeling efficiency measured by RP-HPLC was over 95%. The labeled product was stable with dilution in normal saline and with prolonged incubation at room temperature. There was no formation of secondary products or free $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

In vivo kinetics study of ^{99m}Tc (I) labeled EIB in rabbits showed adequate myocardial uptake, good contrast against lung background, and relatively rapid liver clearance. The heart to lung ratio was over 2.5 and the heart to liver ratio was approximately from 0.4 to 5 at 60 minutes post injection. Hepatic clearance of ^{99m}Tc -MIBI was faster ($t_{1/2}=6$ minutes) than that of ^{99m}Tc -MIBI. In vivo kinetics observed in dog was similar to that in rabbit but there was faster gallbladder filling, and thus lower liver background. SPECT imaging of the canine myocardium showed favorable imaging characteristics. However, biodistribution in mice demonstrated a myocardial % injected dose/organ of less than 0.1%. This was thought to be due to interspecies difference in plasma esterase activity. In human plasma, ^{99m}Tc (I) labeled EIB was stable for at least 2 hours, without production of secondary products by HPLC.

We conclude that ethyl 3-isocyanobutyrate may be a potential new myocardial perfusion imaging agent and deserves further investigation as to its usefulness for clinical use.

Key Words: Myocardial SPECT, ^{99m}Tc -MIBI, Ethyl 3-isocyanobutyrate

서 론

허혈성 심장질환에서 관류결손 심근을 정확히 검출하고 정량하는 것은 심장핵의학의 중요한 과제중 하나이며 1973년 탈륨-201이 등장한 이래^{1,2)} 허혈 및 경색심근에 대한 유용한 방사성화합물로 널리 이용되고 있다. 탈륨-201은 포타슘 유사체로서 Na^+/K^+ -ATPase 펌프에 의해 세포막을 통과하여 심근에 높은 추출율을 보이며 섭취되나, 감마에너지가 낮아 감쇠와 산란이 많으며, 반감기가 길어 충분한 용량의 투여가 어렵고 가격이 비교적 비싼 단점을 안고 있다. 이러한 이유로 보다 이상적인 심근관류 화합물을 개발하는 것은 심장핵의학의 오랜 목표가 되어 왔으며 1980년 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 으로 표지된 양이온 화합물(cationic complex)의 이용 가능성이 제시된 이후로^{3,4)} 이상적인 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지 심근관류 화합물의 개발에 많은 노력이 계속되고 있다. 이미 구미에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ teboroxime 등의 화합물이 개발되어 유용하게 이용되고 있으나, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI는 심근추출율이 낮고 간섭취가 많으며, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxime은 추출율은 높은 반면 수분내에 심근으로부터 빠져나오기 때문에 단일광자방출단층촬영이 용이하지 못한 등 아직 각기 단점이 있어 이들 문제를 보완한 새로운 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지 심근관류 화합물의 개발이 아직 요망되고 있다. 이에 저자들은 새로운 isonitrile계 화합물로서 ethyl 3-isocyanobutyrate (이하 EIB로 약함)를 합성하였으며 그 화학적 성질 및 체내동태를 조사하여 임상응용 가능성을 살펴보았다.

대상 및 방법

1. EIB의 합성

에틸 3-아미노 부티레이트(Fig. 1-I) 4.0 g, 30.5 mmol에 파라톨루엔 설펜산 3 mg을 넣고 0°C로 냉각시킨 뒤 에틸 포르메이트 2.56 g, 30.5 mmol를 천천히 떨어뜨렸다. 에틸 포르메이트가 첨가되는 동안의 발열반응 후 용액을 12시간동안 가열 환류시켰다. 증류장치를 사용하여 0.6 mmHg로 감압한 상태에서 96~98°C로 증류한 뒤 연한 연두색의 에틸 N-포르밀-아미노 부티레이트 3.0 g, 18.6 mmol과 트리에틸아민 4.0 g, 39.5 mmol을 건조 메틸렌 클로라이드에 넣고 -40°C로 냉각시켰다. 여기에 메틸렌 클로라이드에 녹인 디포스겐(1.86 g, 9.4 mmol)을 천천히 떨어뜨렸다. 이 용액을 물과 소듐카보네이트 용액으로 씻어준 뒤 0.5 mmHg로 감압한 상태에서 40°C로 증류하여 무색의 용액을 얻었다. 이렇게 하여 합성된 에틸-3-이소시아노 부티레이트(ethyl 3-isocyno butyrate: 이하 EIB로 약함)의 구조는 Fig. 1-III과 같다. EIB의 ^1H NMR 분광분석 결과는 다음과 같다:

(δ 1.1~1.2, 3H, t, CH_2CH_3); (δ 1.3, 3H, t, d, C- CH_3);
 (δ 2.4~2.7, 2H, m, $-\text{CH}_2-$); (δ 4.0~4.2, 2H, q, CH_2CH_3)

2. EIB의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지 및 방사화학적 분석

EIB의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지에는 원자로에서 합성되거나 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 발생기로부터 용출시킨 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 를 이용

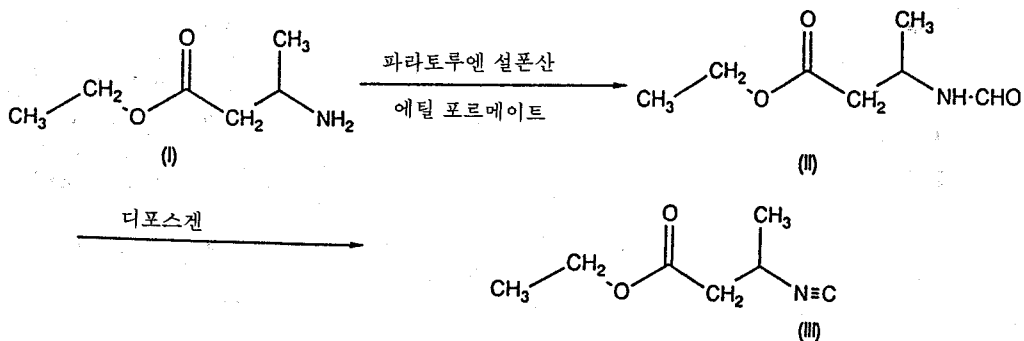


Fig. 1. Process for EIB synthesis, with chemical structures for (I) ethyl 3-amino butyrate, (II) ethyl N-formyl-amino butyrate, and (III) ethyl 3-isocyanobutyrate (EIB).

하였다. 5 µg의 EIB와 5 mg의 소듐디티오나이트 (sodium dithionite), 250 µl의 무수에탄올, 그리고 100 µl용적의 ^{99m}TcO₄⁻ 740 MBq (20mCi)을 혼합하여 60°C에서 30분간 가열함으로써 표지된 ^{99m}Tc-EIB를 얻었다. 표지된 화합물의 구조는 ^{99m}Tc-MIBI와 마찬가지로 +1가 전하를 가지며 ^{99m}Tc을 중심으로 6개의 EIB가 배위결합한 것으로 생각되었다.

합성한 ^{99m}Tc-EIB의 순도를 측정하기 위해 역상고성능액체크로마토그래피(reverse phase high performance liquid chromatography; 이하 RP-HPLC로 약함)을 이용하여 분리, 검출하였다. RP-HPLC에 이용된 컬럼은 5 µm 크기의 입자를 고정상으로 이용한 4.6×15 cm 크기의 C₁₈ Novapak 역상컬럼이었으며 NaI(Tl) 검출기를 이용하였다. 이동상으로는 0.05 M (NH₄)₂SO₄(pH=5.5)와 메탄올을 혼합한 용매를 이용하였으며, 유입방법은 90%(NH₄)₂SO₄로부터 90% 메탄올이 될때까지 분당 1 ml의 직선형 농도경사(linear gradient)로 20분간 흘리고 90% 메탄올 농도에서 10분간 더 유지하였다. 표지효율은 ^{99m}TcO₄⁻와 ^{99m}Tc-EIB 절정면적의 합에 대한 ^{99m}Tc-EIB 절정 면적의 비율로 구하였다.

3. ^{99m}Tc-EIB의 정도관리

RP-HPLC를 이용하여 ^{99m}Tc-EIB의 높은 표지효율과 화학적 안정성을 확인할 수 있었으나, 심근영상 때마다 RP-HPLC를 수행하는 것은 어려우므로 이어서 역상박층 크로마토그래피(RP-TLC)와 미니스트립을 이용한 즉석박층크로마토그래피(ITLC)를 정도관리방법으로 쓸 수 있는지 조사하였다. RP-TLC은 C₁₈ 피복유리판(Merck C₁₈ F₂₅₄)과 3:3:2:2 비율의 메탄올: 아세토니트릴(acetonitrile): 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran): 암모늄 아세테이트 전개용매를 이용하여 전개시켰다. 이때 R_f값은 0.21~0.33이었다. 미니스트립 ITLC는 종이(Whatman No. 1), ITLC-SG (Gelman), ITLC-SA (Gelman)를 이용하여 1:1 비율의 클로로포름(chloroform): 테트라하이드로퓨란 전개용매를 이용하여 전개하였다.

4. ^{99m}Tc-EIB의 혈장내 안정도 조사

여러 동물에 대한 ^{99m}Tc-EIB의 혈장내 안정도를 조사하기 위해 마우스, 쥐(rat), 개, 그리고 사람의 혈액도

취해 혈장을 분리하였다. 각 동물의 혈장 200 µl를 20 µl의 ^{99m}Tc-EIB와 혼합해 37°C에서 2분 그리고 50분 반응시켰다. 각 시간 경과후 4°C 무수 에탄올 1 ml를 가해 혈장 단백질의 작용을 차단했다. 이것을 4°C, 3000 g, 15분에서 원심분리후 상층액중 20 µl를 취해 생리식염수로 전처리된 sep-pak® cartridge에 loading하였다. 그리고 생리식염수 5 ml로 용출시킨 다음 다른 새 튜브에 무수 에탄올 5 ml를 용출시킨 액을 받았다. 이중 20 µl를 취해 RP-HPLC를 수행하였다.

5. 마우스를 이용한 생체분포 조사

^{99m}Tc-EIB의 체내동태를 조사하기 위해 총 20마리의 마우스에서 체중을 측정한 후 꼬리 정맥을 통해 100 µl 용적의 ^{99m}Tc-EIB 37 MBq (1mCi)을 주사한 후 5분, 15분, 30분, 그리고 60분후에 각각 5마리씩 희생시켰다. 심장강으로부터 약 2 ml의 혈액을 주사기로 채취하고, 뇌, 심장, 폐, 간, 비장, 신장, 위, 장관, 근육, 지방, 그리고 꼬리를 분리하고 각 장기별 무게를 측정한 후 감마카운터로 방사능을 계수하였다. 혈액과 근육의 총 무게는 각각 체중의 6.5% 및 40%로 계산하였다. 투여한 방사능량과 장기내 방사능치를 구하여 각 장기당 섭취율을 구하였다. 이들 수치와 주사한 방사능량으로부터 시간에 따른 장기별 주사량 대비 백분율(% injected dose/organ)을 계산하였으며, ^{99m}Tc-MIBI를 주사한 후 같은 방법으로 실험하여 그결과를 비교하였다.

6. 토끼의 영상 및 분석

3~3.5 Kg 크기의 토끼 5마리를 케타민으로 마취시킨 후 저에너지 고해상도 조준기가 부착된 감마카메라(ON420) 아래에 흉부와 복부가 카메라 시야내에 들어오도록 눕혔다. 토끼의 귀정맥을 통해 약 137 MBq (3.7mCi)의 ^{99m}Tc-EIB를 주사하고 동시에 컴퓨터로 1시간 동안 60초 간격으로 총 60 화면의 동적영상을 얻었다. 동적영상에서 심장, 폐, 간, 담낭, 그리고 신장에 관심영역을 설정하고 60분간의 시간방사능곡선을 구하였으며 시간별 심장 대 혈액, 심장 대 간, 그리고 60분간의 시간방사능곡선을 구하였으며 시간별 심장 대 혈액, 심장 대 간, 그리고 심장 대 폐의 방사능비를 구하였다. 기존의 물질과 비교하기 위하여 137 MBq (3.7 mCi)의 ^{99m}Tc-MIBI를 주사하고 같은 방법으로 체내동태를 조사하였다.

7. 개에서 ^{99m}Tc -EIB 심근관류 SPECT 영상

30 Kg 크기의 잡견을 케타민으로 마취시킨후 팔레트 위에 왼쪽옆으로 눕히고 약 5 mCi의 ^{99m}Tc -EIB를 정맥 주사하였다. 저에너지고해상도 조준기가 부착된 감마카메라로 5분, 10분, 15분, 30분, 40분, 50분, 그리고 60분후 평면영상을 취하였다. 이어서 단일광자방출전산화단층촬영(SPECT)을 시행하였으며, 좌후면으로부터 우전면에 걸쳐 3도 간격으로 180도에 걸쳐 64×64 매트릭스로 화면당 10초씩의 투사상을 컴퓨터에 수록한 후 역투사할 때 나이퀴스트진동수 0.4, 차수 5의 Butterworth 여과기(filter)를 이용하여 횡단면상을 재구성하였다. 이어서 사위상(oblique view)에 대한 단축(short axis), 시상(sagittal), 그리고 관상(coronal) 단면영상을 구성하여 분석하였다.

결 과

RP-HPLC 분석에서 ^{99m}Tc -EIB의 저류시간(retention time)은 23분이었으며 표지 효율은 95% 이상이었

다(Fig. 2). 원자로에서 합성된 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 과 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -발생기로부터 용출시킨 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 를 이용한 경우간에 표지효율에는 차이가 없었다. RP-TLC을 이용하였을 때 ^{99m}Tc -EIB의 R_f 값은 0.2~0.3 사이였으며(Fig. 3), 표지효율은 86~95%로 측정되었다. 미니스트립 ITLC를 이용했을 때 ITLC-SG와 ITLC-SA에서 ^{99m}Tc -EIB의 R_f 는 1.0이었고 종이에서는 0.63에서 0.88 사이였으며 표지효율은 85~95%로 측정되었다. RP-TLC을 시행하는데 걸린 소요시간은 약 1시간이었으나 미니스트립 ITLC는 10분이내에 가능하였다. ^{99m}Tc -EIB를 희석하거나 상온에서 2시간까지 반응시켜도 표지효율에 변화가 없이 안정하였다(Fig. 4-A,B).

각 동물의 혈장내에서 ^{99m}Tc -EIB의 안정성을 살펴본 결과 사람, 토끼, 그리고 개의 혈장에서는 2분 또는 120분 반응후 저류시간의 변화없이 단일절정을 유지하여 안정함을 확인하였다. 그러나 마우스와 쥐의 혈장에서는 2분 반응에서 부터 이미 상당히 분해되어 반응전의 단일절정이 여러개의 더 짧은 저류시간으로 나뉘어졌으며(Fig. 4-C), 1시간 후에는 19분에 단일절정을 보이는 수용성 화합물로 변화하였다(Fig. 4-D).

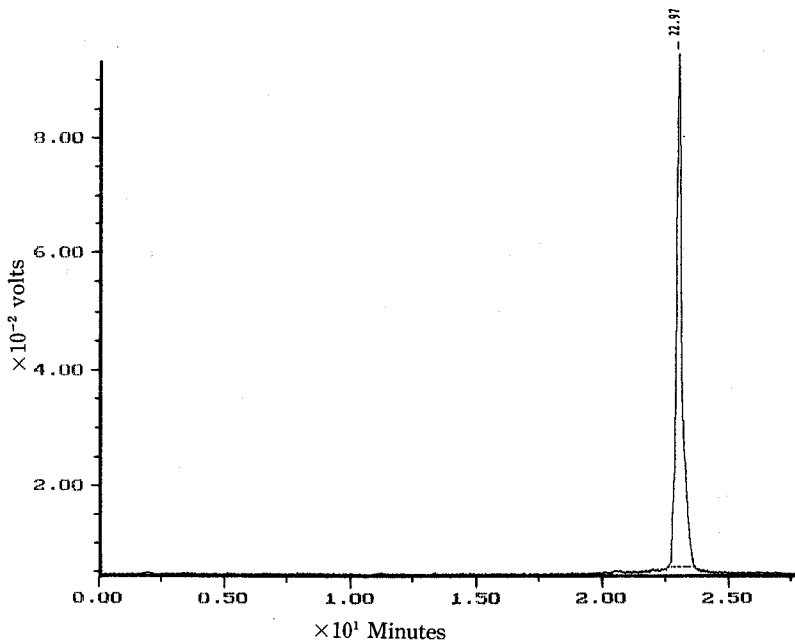


Fig. 2. Novapak reverse phase high performance chromatography (RP-HPLC) of ^{99m}Tc -EIB showed a retention time of 23 minutes and a labeling efficiency of over 95%.

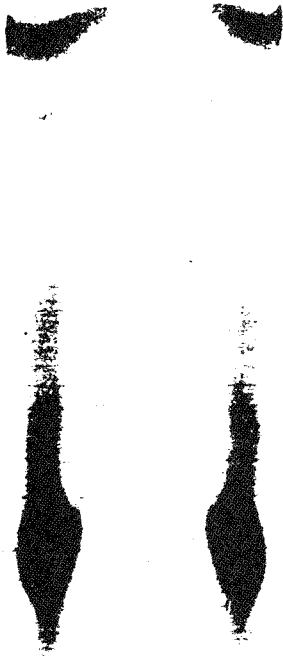


Fig. 3. Thin layer chromatography with C_{18} plate and solution of methanol: acetonitrile: tetrahydrofuran: ammonium acetate (3:3:2:2) showed a R_f value of 0.2~0.3 and a labeling efficiency of 86~95% for ^{99m}Tc -EIB

^{99m}Tc -EIB 또는 ^{99m}Tc -MIBI를 주사한 마우스에서 15분, 30분, 60분, 그리고 120분때 적출한 각 장기의 그람당 주사량 대비 백분율은 각각 Fig. 5-A, Fig. 5-B와 같다. 마우스에서 ^{99m}Tc -EIB의 심장섭취율은 주사량의 약 0.1%에 불과하여 ^{99m}Tc -MIBI의 2%에 비하여 훨씬 낮았으며(Fig. 5-C) 이는 마우스의 혈중 esterase에 의해 분해되었기 때문인 것으로 생각되었다.

토끼에 ^{99m}Tc -EIB를 주사한 후 수룩한 정적영상에서 5분 이내에 심장이 잘 관찰되었으며 간 방사능은 담도계를 통하여 신속히 제거되어 관찰되었다(Fig. 6). 장기별 시간 방사능곡선으로부터 간방사능 절정은 약 2분에 얻어졌으며 간으로부터의 제거반감기는 약 6분으로 ^{99m}Tc -MIBI의 알려진 제거속도보다 빨랐다. 그러나 심장으로부터의 제거속도로 인하여 심장 대 간의 방사능비는 주사후 1시간까지 유의한 증가는 보이지 못하고 약 0.5로 ^{99m}Tc -MIBI 보다 약간 낮았다(Fig. 7-A). 심장 대 폐 방사능비는 주사후 5분에서 1시간까지 2.5에서

3.5사이로 ^{99m}Tc -MIBI보다 높아 우수한 심근 대 배후 방사능비를 보였다(Fig. 7-A). 심장 대 폐 방사능비는 주사후 5분에서 1시간까지 2.5에서 3.5사이로 ^{99m}Tc -MIBI보다 높아 우수한 심근 대 배후 방사능비를 보였다(Fig. 7-B).

잡종전에 투여하여 1시간 뒤에 획득한 ^{99m}Tc -EIB 심근의 평면영상에서는 심장과 간, 그리고 담도가 잘 관찰되었으며, 담도에서의 섭취속도가 토끼의 경우보다 빨라 간배설이 빠름을 알 수 있었다. 심근 SPECT 영상에서는 모든 심벽이 잘 구분되었으며, 배후에 대한 높은 심근 방사능비가 관찰되었다(Fig. 8).

고 찰

현재까지 개발된 심근관류 영상용 ^{99m}Tc 표지 양이온 화합물(cationic complex)은 화합물내 Tc의 산화상태에 따라 I가, reducible III가, nonreducible III가, 그리고 V가인 화합물로 나눌 수 있다⁵⁾. 이중 동물의 심근 섭취가 처음 관찰된 ^{99m}Tc 화합물은 reducible III가 화합물로서 1980년에 Deutsch 등이 처음 ^{99m}Tc (III) 표지 arsine 또는 phosphine계 양이온 화합물이 다른 1가의 알카리 금속이온과 마찬가지로 근육세포에 섭취됨을 보고하였다^{4,6)}. 그러나 이들 화합물은 쥐와 개의 심근에는 잘 섭취되었지만 심한 종간(interspecies) 동태차이를 보여 사람에서는 대부분 간에 모이고 심근섭취가 적어 영상에 부적절하였다. 이중 가장 관심을 모았던 [$^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}_2$] (dimethylphosphino ethane)⁷⁻⁹⁾ 역시 사람에서는 좋은 결과를 보이지 못했다^{10,11)}. 이는 이들 화합물이 사람 혈장내에서 불안정하여 양전하를 띤 Tc(III) 화합물로부터 중성인 Tc(II) 화합물로 환원되면서 심근에 섭취되지 않는 이차 생성물로 변하기 때문으로 생각되고 있다¹²⁾. 이와같은 문제를 극복하기 위하여 nonreducible ^{99m}Tc (III) 화합물이 연구되었으며 이중 Q_2 가 가장 유력하였으나¹³⁾, 단백질결합이 높아 심근섭취가 낮고 배후방사능이 높아 부적절하였다.

그뒤 1982년에 Davison과 Jones 등은 Tc(I)계 화합물은 Tc(III)계 화합물 보다 안정하며 만들기 쉽고 사람 심근에 섭취되어 심근관류영상에 적절하며, 알킬군으로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 등이 가능하다. 제일 처음 연구된 것은 에틸기를 이용한 [$^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_3$]⁺였으나 혈중 청소율이 낮아 이용되지 않았다¹⁶⁾. 1984년에는

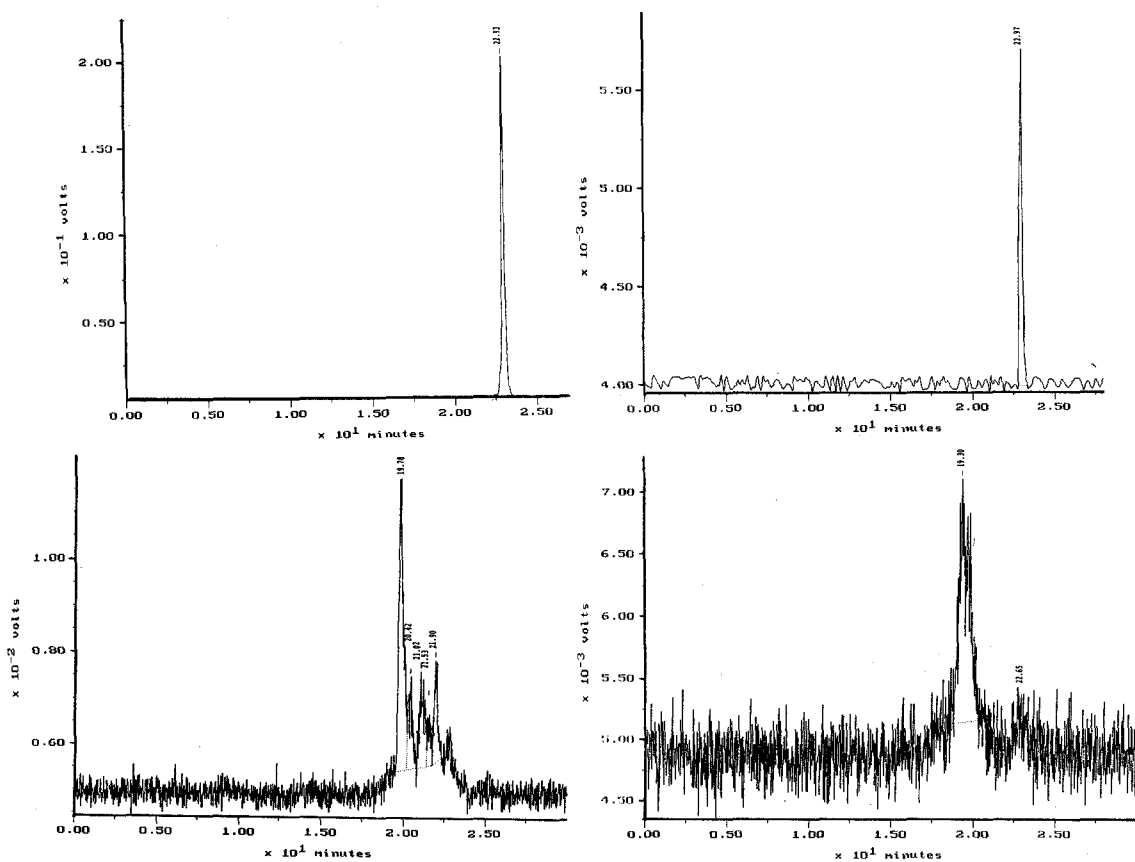


Fig. 4. RP-HPLC ^{99m}Tc -EIB after 2 minute (A) and 2 hour (B) incubation with human serum showed excellent stability without change in retention time. However incubation with murine plasma showed multiple shortened retention time peaks as early as 2 minutes (C) and a new single peak at 2 hours (D), implicating instability and transformation into a new substance.

처음으로 hydrolyzable ester기를 갖는 새로운 Tc(I)계 화합물인 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{TMP})_6]^+$ 와 유사체인 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{POM-POM})_3]^+$ 가 개발되어 동물실험에서 우수한 특성을 보였으나 사람에서는 낮은 심근섭취 및 혈중 청소율, 높은 간섭취로 이용이 불가능하였다¹⁷⁾. 이를 해결하기 위해 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{arene})_2]^+$ 라는 Tc(I)계 화합물이 연구되었으나 생성이 어렵고 심장/간섭취비가 낮아 역시 이용이 안되고 있다¹⁸⁾.

그 이후 현재 가장 많이 이용되고 있는 Tc(I)isonitrile계 화합물이 개발되었으며 단백질합이 없고 간 및 폐섭취가 비교적 적으며 심근섭취가 적절한 장점을 갖고 있다. 제일 먼저 개발된 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{TBI})_6]^+$ (tertiary butyl isonitrile: $\text{CN-C}(\text{CH}_3)_3$)은 그러나 간섭취가 높고 지속적인 단점이 있어^{19,20)} 간섭취를 낮추기 위한 노력으

로 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CPI})_6]^+$ (carbomethoxy isopropyl isonitrile)가 개발되었는데 혈중 및 간, 폐 방사능의 빠른 제거율을 보여 이용가능하나 hydrolyzable ester기를 갖고 있어 안정한 방사성화합물 키트를 만드는 것이 어려운 점이 있다²¹⁻²³⁾. 간섭취를 줄이는 또다른 접근방법으로 1988년 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ (methoxy isobuty isonitrile)이 개발되었다²⁴⁾. $^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})$ 는 체내동태가 적절하여 현재 세계적으로 가장 많이 이용되고 있는 심근관류 영상용 ^{99m}Tc 표지 양이온 화합물이며 이미 상품화 되어있다. ^{99m}Tc -MIBI는 +1가의 ^{99m}Tc 에 6개의 isonitrile이 결합한 구조로 지용성이 높고 확산에 의해 세포막을 통과한 후 세포질 단백질에 결합하여 거의 제거가 안되며, 담도를 통한 빠른 간배설을 갖게하는 작용기를 가지고 있다²⁵⁻²⁷⁾. 이러한 장점에도 불구하고 99m

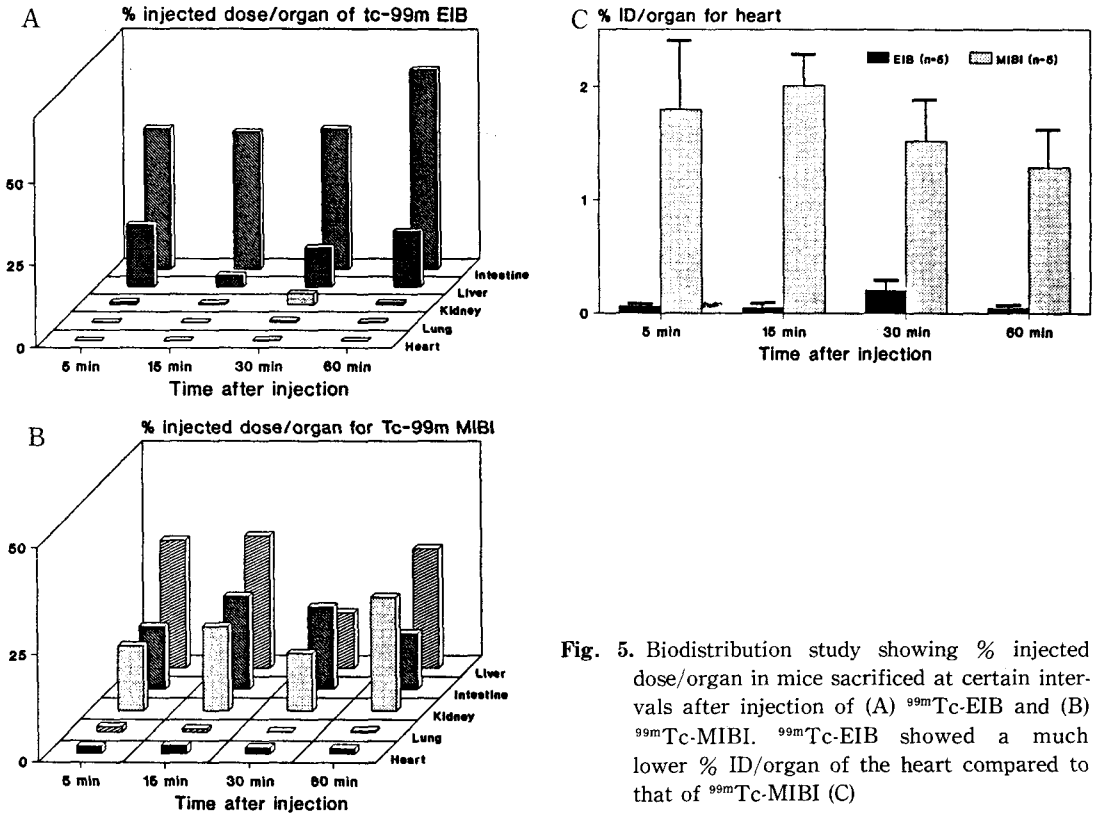


Fig. 5. Biodistribution study showing % injected dose/organ in mice sacrificed at certain intervals after injection of (A) ^{99m}Tc-EIB and (B) ^{99m}Tc-MIBI. ^{99m}Tc-EIB showed a much lower % ID/organ of the heart compared to that of ^{99m}Tc-MIBI (C)

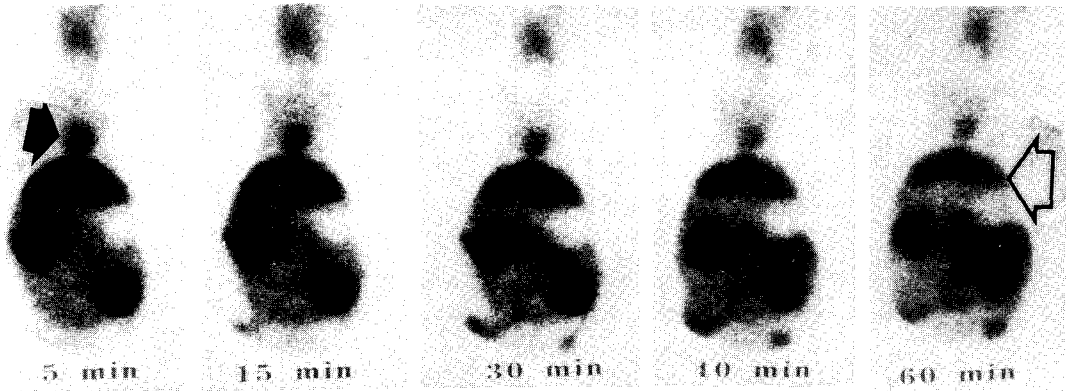


Fig. 6. Sequential planar images obtained from a rabbit after injection of ^{99m}Tc-EIB. The myocardium was discernable by 5 minutes (dark arrow) and the liver (empty arrow) showed relatively rapid biliary clearance with a mean half time of approximately 6 minutes.

Tc-MIBI도 이상적인 화합물은 아니어서, 심근추출율이 ²⁰¹Tl보다 낮아 매우 높거나 낮은 혈류량은 적절히 반영하지 못하며²⁸⁾, 간 및 폐섭취가 많은 편이다. 그 이후에 개발된 ^{99m}Tc-teboroxime도 추출율은 높지만 심근

으로부터 빠져나오는 속도가 너무 빨라 영상에 부적절한 등 아직도 이상적인 심근관류 영상용 방사성 화합물의 개발이 요망되고 있다.

저자들이 합성한 EIB는 isonitrile계 화합물로 그 구

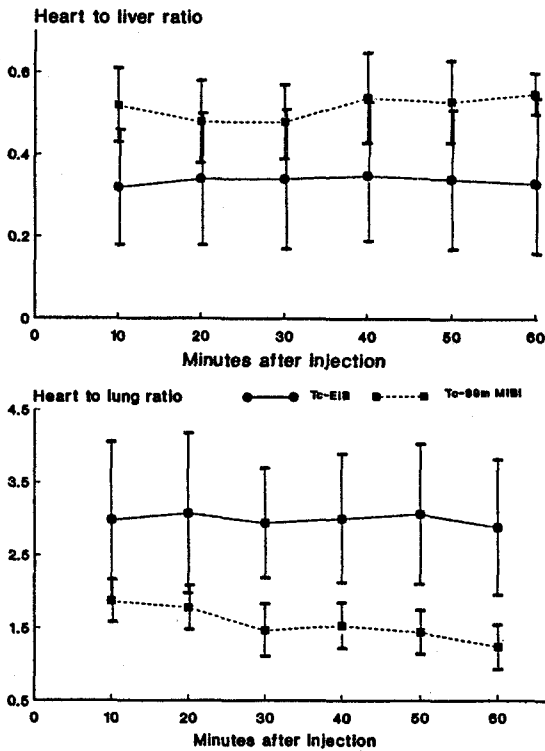


Fig. 7. Comparison between sequential (A) heart to liver and (B) heart to lung ratios of ^{99m}Tc -EIB and ^{99m}Tc -MIBI in rabbits. The data were obtained from time activity curves of organs of interest after injection of each radiopharmaceutical.

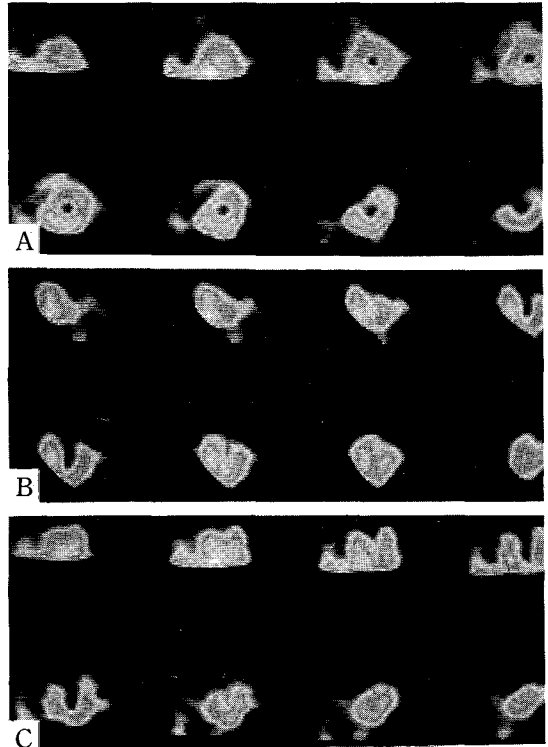


Fig. 8. ^{99m}Tc -EIB myocardial perfusion SPECT images of a normal mongrel dog obtained 30 minutes after injection. Each myocardial wall is well visualized in (A) short axis transaxial view, (B) sagittal oblique view, and (C) coronal oblique view.

조가 MIBI와 유사하여, 1개의 ^{99m}Tc (I)에 6개의 alkyl isonitrile기가 결합하여 +1가의 양이온인 복합체를 이루고 있다. MIBI는 이소니트릴 작용기 이외에 메톡시기가 분자내에 존재하는 것이 특징이며, ^{99m}Tc -MIBI는 심근영상시 주 배후방사능원인 폐쇄취가 상당히 있어 높은 심장 대 배후 방사능비를 얻을 수 없는 단점이 있다. 저자들이 합성한 EIB는 분자내에 메톡시기가 없으며 대신 에톡시 카르보닐기가 존재하여 표지에도 유리하고 ^{99m}Tc -EIB의 심장 대 배후 방사능 비도 ^{99m}Tc -MIBI보다 높은 장점이 가능하다.

^{99m}Tc -EIB의 화학적 순도는 RP-HPLC 및 RP-TLC로 측정되나 미니스트립 ITLC 방법으로도 정확하게 측정되었으며 이는 월등히 간편하므로 ^{99m}Tc -EIB의 일상적인 정도관리에 가장 적절한 방법으로 생각되었다. ^{99m}Tc -EIB의 표지효율과 안정성은 심근관류스캔에 적절함

을 확인하였다.

양이온 ^{99m}Tc 표지 화합물은 체내동태에 심한 중간차이를 보일 수 있으며, Gerson등¹⁰⁾이 1983년에 개발한 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}_2]^+$ 이나 1984년에 개발한 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_3]^+$, 그리고 Dean등이 1984년 개발한 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{TMP})_6]^+$ 이 모두 동물실험에서는 우수한 성질을 보이면서 사람에서는 실패한 이유는 이러한 심한 중간 체내동태 차이의 대표적인 예이다. 종에 따라 신체내 분포가 차이는 기전은 중간 혈중 단백질결합 정도의 차이¹⁷⁾ 또는 종특이 효소(species specific enzyme)에 기인하는 것으로 알려져 있다. 그 예로 ^{99m}Tc -CPI는 토끼에서는 심장섭취가 우수하나 쥐와 마우스에서는 심장에 전혀 섭취되지 않으며 종간의 차이를 조사한 전형이 되어 있다. 이는 동물실험만 갖고는 사람에서 이들 화합물의 임상적인 유용성을 예측하기 어렵다는 것을 뜻하며

어떠한 동물을 이용하여도 인체의 생체내 동태를 반영시킬 수는 없다. 본 연구에서도 마우스 체내에서의 ^{99m}Tc EIB동태는 토끼나 개의 체내동태와 달랐으며 이는 아마도 ^{99m}Tc -EIB가 에스터기를 갖고 있어 종에 따라 생체내 효소에 의한 가수분해가 일어나기 때문으로 생각된다. 따라서 ^{99m}Tc -EIB가 임상응용에 적절한지 확인하기 위해서는 사람에서의 체내동태 조사가 요구되나 본 연구에서는 그 전 단계로 사람의 혈장내에서 ^{99m}Tc -EIB가 분해되는지를 확인하였으며, 그 결과 마우스와 rat의 혈장내에서는 불안정하나 사람의 혈장에서는 안정함을 확인하였다.

일반적으로 이상적인 심근관류 영상용 방사성화합물이 갖추어야 할 요소로는 빠른 혈중제거, 심근에서의 신속한 섭취, 그리고 폐, 간, 비장 등에 비해 높은 심근 섭취율을 들 수 있다. 따라서 EIB가 현재 이용되고 있는 방사성화합물보다 우수하려면 심근 추출율이 높아야 하며, 주변의 적혈구나 폐, 근육, 지방등에 섭취되는 양이 적어야 하고, 심근세포에 섭취된 후 다시 빠져나오는 양이 적어야 한다.

마우스 실험을 통한 ^{99m}Tc -EIB의 심근섭취율은 5분에 0.1%에 불과하여 ^{99m}Tc -MIBI의 2%보다 훨씬 낮았으나 이는 마우스의 혈중 esterase에 의해 본래의 화합물로부터 심근섭취가 적은 다른 물질로 분해되었기 때문인 것으로 생각되며 사람혈장에서는 안정하였으므로 사람에서는 심근섭취율이 훨씬 높을 것으로 예상된다. 혈중 방사능도 비교적 빨리 제거되었다. 간섭취는 비교적 높았는데 간으로부터 담도를 통해 제거되는 속도가 빨라 장점으로 생각할 수 있으나 실제 심근대 간 방사능비는 시간에 따라 크게 변화가 없었으며 이는 심장으로부터의 제거 반감기가 유사하였기 때문으로 생각되었다. 한편 ^{99m}Tc -EIB의 심근 대 폐섭취율은 ^{99m}Tc -MIBI보다 유의하게 높았으며 ^{99m}Tc -MIBI에서와 같이 시간에 따라 감소하는 경향이 관찰되지 않아 높은 목표물 대 배후 방사능비가 가능하였다.

결 론

이상에서 ^{99m}Tc -EIB는 표지효율이 높고 안정하였으며 동물실험에서 비교적 높은 심근 대 배후 방사능비를 보였고 ^{99m}Tc -MIBI에 비해 심근 대 폐 방사능비가 높아 유용한 새로운 심근관류 영상용 화합물로서의 가능성을

보였다. 그러나 사람에서의 체내동태 및 분포가 동물실험 결과와 다를 수 있으므로 향후 인체에 적용하여 허혈성 심질환에서 심근관류 평가에의 유용성에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari N: *Thallium-201 for medical use. II. Biological behaviour. J Nucl Med* 16:156-160, 1975
- 2) Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R: *Thallium-201 for medical use. J Nucl Med* 16:151-155, 1976
- 3) Deutsch E, Bushong W, Glavan KA, Elder RC, Sodd V, Scholz KL, Fortman DL, Lukes SJ: *Heart imaging with cationic complexes of technetium. Science* 214(2):213-214, 1981
- 4) Deutsch E, Libson K, Jurisson s, Lindoy LF: *Technetium chemistry and technetium radiopharmaceuticals. Prog Inorg chem* 30:75-139, 1983
- 5) Gerundini P, Maffioli L: *Cationic complexes of technetium for myocardial imaging. J Nucl Med* 30: 1415-1419, 1989
- 6) Glavan KA, Whittle R, Hohson JF, Edler E, Deutsch JH: *Oxidative addition from a six-coordinate to an eight-coordinate complex. Single crystal structures of $[\text{Tc}(\text{diars})_2\text{Cl}_2] \text{ClO}_4$ and $[\text{Tc}(\text{diars})_2\text{Cl}_2] \text{PF}_6$. J Am Chem Soc* 102:2103-21-04, 1980
- 7) Nishiyama H, Adolph RJ, Deutschy E, Sodd VJ, Libson K, Gerson M, Saenger EL, Lukes SJ, Gable M, Vanderhyden J-L, Fortman DL: *Effect of coronary blood flow on uptake and washout of Tc-^{99m} DMPE and Tl-^{201} . J Nucl Med* 32:1102-1110, 1982
- 8) Nishiyama H, Deutsch E, Adolph RJ, Sodd VJ, Libson K, Gerson M, Gable M, Lukes SJ, Vanderhyden J-L, Fortman DL, Scholz BS, Grossman LW, Williams CC: *Basic kinetic studies of Tc-^{99m} DMPE as a myocardial imaging agent in the dog. J Nucl Med* 32:1093-1101, 1982
- 9) Vanderheyden JL, Libson K, Nosco DL, Ketring AR, Deutsch E: *Preparation and characterization of $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{X}_2]^+$, $\text{X} = \text{Br}$. Int J Appl Radiat isot* 32(12):1611-1618, 1983
- 10) Gerson MC, Deutsch EA, Nishiyama H: *Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -DMPE in man. Eur J Nucl Med* 8:371-374, 1983

- 11) Dudczak R., Angelberger P, Homan R, Kletter K, Scmoliner R, Frischauf H: *Evaluation of ^{99m}Tc-DMPE for myocardial scintigraphy in man. Eur J Nucl Med 8:513-515, 1983*
- 12) Vanderheyden JL, Heeg MJ, Deutsch E: *Comparison of the chemical and biological properties of trans [^{99m}Tc(DMPE)₂Cl₂]⁺ and 1, 2-bis (dimethylphosphino)(Re(DMPE)₂Cl₂) PF₆. Inorg Chem 24:1666-1673, 1985*
- 13) Deutsch E, Vanderheyden JL, Gerundini P, Libson K, Hirth W, Colombo F, Savi A, Fazio F: *Development of nonreducible technetium-99m (III) cations as myocardial perfusion imaging agents: initial experience in humans. J Nucl Med 28(12):1870-1880, 1987*
- 14) Abrams MJ, Davison A, Jones AG, Costello CE, Pang H: *Synthesis and characterization of hexakis (alkyl isocyanide) and hexakis (aryl isocyanide) complexes of technetium (I). Inorg Chem 22:2798-2880, 1983*
- 15) Holman BL, Sporn V, Johns AG, Sia STB, Balino NP, Davison A, James JL, Kronauge JF, Mitta AEA, Camin LL, Campbell S, Williams SJ, Carpenter AT: *Myocardial imaging with technetium-99m CPI: Initial experience in the human. J Nucl Med 28(abstract):13-18, 1987*
- 16) Gerson MC, Deutschy EA, Libson KF: *Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-tris-DMPE in man. Eur J Nucl Med 9:403-407, 1984*
- 17) Gerundini P, Savi A, Gilardi MC, Margonato A, Viedomini G, Zecca L, Hirth W, Libson K, Bhatia JC, Fazio F, Deutsch E: *Evaluation in dogs and humans of three potential technetium-99m myocardial perfusion agents. J Nucl Med 27:409-1986*
- 18) Wester DW, Coveney JR, Nosco DL, Robbins MS, Dean RT: *Synthesis, characterization and myocardial uptake of cationic Bis (arene) Technetium (I) complexes. J Med Chem 34:3284-3290, 1991*
- 19) Jones AG, Abrams MJ, Davison A, Brodack JW, Toothaker AK, Adelstein SJ, Kassis AI: *Bip;pgoca; studies of a new class of hexakis (alkyl isonitrile) technetium (I) cations. Int J Nucl Med Biol 11(3/4):225-234, 1984*
- 20) Holman BL, Jones AG, James JL, Davison A, Abrams MJ, Kirshenbaum JM, Tumeh SS, English RJ: *A new Tc-99m-labeled myocardial imaging agent, hexakis (t-butylisonitrile)-technetium (I)[Tc-99m TBI]: initial experience in the human. J Nucl Med 25:1350-1355, 1984*
- 21) Holman BL, Sporn V, Perez-Balino N, Davison A, Lister-James J, Kronauge JF, Mitta AEA, Camin LL, Campell S, Williams SJ, Carpenter AT: *Myocardial imaging with Tc-99m CPI; initial experience in the human (Abstract). Nuklearmedizin 4:46, 1986*
- 22) Holman BL, Sporn V, Jones AG, Sia STB, Perez-Balino N, Davison A, Lister-James J, Kronauge JF, Mitta AEA, Camin LL, Campell S, Williams SJ, Carpenter AT: *Myocardial imaging with Technetium-99m CPI: initial experience in the human. J Nucl Med 28:13-18, 1987*
- 23) Kronauge JF, Davison A, Roseberry AM, Costello CE, Maleknia S, Jones AG: *Synthesis and identification of the monocation Tc (CPI)₆ = in Tc (CNC(CH₃)₂COOCH)₆Cl and its hydrolysis products. Inorg Chem 30:4265-4271, 1991*
- 24) Gerundini P, Savi A, Maffioli L, Compierchio A, Benti R: *Tc-99m-MIBI: a new agent for myocardial studies (Abstract). Proceedings of the Chinese Academy of Medical Sciences and the Peking Union Medical College 3:84, 1988*
- 25) Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S: *Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. Circulation 77(2): P491-498, 1988*
- 26) Worms DP, Kronauge JF, Holman BL, Davison A, Jones AG: *Comparative myocardial uptake characteristics of hexakis (alkylisonitrile) technetium (I) complexes effect of lipophilicity. Investigative radiology 24:25-29, 1989*
- 27) Li QS, Frank TL, Franceschi D, wagner HN, Becker LC: *Technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (RP30) for quantification of myocardial ischemia and reperfusion in dogs. J Nucl Med 29:1539-1548, 1988*
- 28) Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucer CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, Inglese E, Delaloye B, Bischof-Delaloye A, Camin L, McKusick K: *Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 30:301-311, 1989*