

$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기의 제조 및 정상인 심근의 양전자 단층촬영상

서울대학교병원 핵의학과

정재민 · 정준기 · 이동수 · 광철은 · 이경한 · 이명철 · 고창순

= Abstract =

Preparation of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ Generator and Positron Emission Tomographic Image of Normal Volunteer

Jae Min Jeong, Ph.D., June-Key Chung, M.D., Dong Soo Lee, M.D., Cheoleun Kwark, Ph.D.
Kyung Han Lee, M.D., Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

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

A $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator was prepared by loading ^{82}Sr to preconditioned tin dioxide column. The generator was eluted by normal saline with flow rate up to 8ml/min, and the eluted radioactivity was monitored by dose calibrator. Radioactivity began to come out at 5ml and reached to peak around 9ml. The total eluted radioactivity increased linearly with flow rate, and the maximum obtained radioactivity was 35mCi at 8ml/min. The ^{82}Rb preparation was proven to be free from both strontium radioactivity and pyrogen. The ^{82}Rb was injected to normal female volunteer and positron emission tomographic image of heart was obtained successfully.

Key Words: Rubidium, Generator, Heart PET,

서 론

^{82}Rb 은 원자번호가 37인 양전자방출 방사성동위원소로서 포타슘과 같은 알칼리 금속에 속하고 생체내에서는 Na/K 펌프에 의해 세포내부로 운반되는 성질이 있다. 그리고 반감기가 75초로 짧아서¹⁾ 60mCi에 이르는 다량의 방사능을 투여할수가 있게 되어 있다. 이러한 성질을 이용한 ^{82}Rb 의 심근 섭취에 대한 연구는 1956년 Love등이 최초로 발표하였고²⁾ 그 이후 양전자단층촬영기의 발전으로 말미암아 많은 임상 연구 결과들이 나오기 시작하였다³⁻⁵⁾. ^{82}Rb 은 휴식 시에는 50%-60% 그리고 운동시에는 그 반정도인 25%-30%

% 정도가 심근을 일차 통과할때 추출이 된다고 보고 되어 있다⁶⁻⁸⁾.

심근의 영상을 얻는데 중요한 방사성의약품들은 ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-Teboroxime}$ 등의 단일 광자단층촬영용 방사성의약품과 2-fluoro-2-deoxyglucose(FDG), $^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb , $^{11}\text{C-acetate}$ 등과 같은 양전자단층촬영용 방사성의약품들이 있다. 일반적으로 양전자단층촬영용 방사성의약품은 뛰어난 영상 및 정량화의 도구를 제공해 주는 장점이 있으나, 고가의 사이클로트론과 양전자단층촬영기의 설치가 필요하기 때문에 국내에서의 보고는 없었다.

양전자단층촬영에 의한 심근 영상용 방사성의약품 중 특히 ^{82}Rb 은 사이클로트론이 필요없고 발생기에서 제조할수가 있으므로 사이클로트론은 설치하지 않고 양전자단층촬영기만 설치한 임상PET센터에서는 고려해 볼 만한 방사성의약품이다.

본 논문은 1994년도 서울대학교병원 지정진료연구비(01-94-199)의 보조로 이루어졌음.

본 연구에서는 tin dioxide칼럼에 ^{82}Rb 을 흡착시켜 발생기를 제조하여 ^{82}Rb 을 제조하였으며 이를 정상인 지원자에 투여하여 심근의 양전자단층촬영상을 얻었다.

대상 및 방법

1. $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기의 제조

길이 26.5mm 내경 8.5mm인 스테인레스 강관의 한쪽 끝에 25 μm frit(Swagelok, Niagara Falls, Canada)과 end fitting(Swagelok, Niagara Falls, Canada)으로 봉하고 5g의 α -stannic acid(50-150 μm , ITRA Ltd, Uxbridge, England)를 voltexing하면서 충전하였다. 다른 한쪽 끝도 같은 방법으로 frit과 end fitting으로 봉하고 양쪽 end fitting에 직경 1.6 mm의 스테인레스강관을 연결한 다음 양쪽 끝에다 각각 암수 Luer lock fitting(Upchurch Scientific, Oak Harbor, U.S.A.) 및 0.2 μm 의 여과필터(녹십자)를 연결하였다. 만들어진 칼럼을 두께 38mm인 납통속에 넣고 다음과 같이 발생기를 만들었다(Fig. 1).

우선 100ml의 0.1N $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 완충용액(pH = 10)을 하바드 펌프(Harvard Apparatus Inc., South Natick, U.S.A.)를 이용하여 0.5ml/min 속도로 흘려주었다. 150ml의 2N NaCl을 0.5ml/min로 흘려주었다. 이때 NaCl 용액의 pH는 약 5정도였고 흘러나오는 용액의 pH는 6.5에서 7 사이였다. 약 2ml의 ^{82}Sr 용액(Triumf, Vancouver, Canada) 75mCi에

0.5M tris/HCl 완충용액(pH=7.4)을 섞어 10ml로 만든 다음 이를 앞에서 만든 칼럼에 0.5ml/min로 흘려 주어 흡착시켰다. 마지막으로 500ml의 주사용 생리식염수를 1ml/min로 흘려 주었다.

2. $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기의 시험

하바드 펌프를 이용하여 발생기에 주사용 생리식염수를 흘려 넣으면서 흘러 나오는 동위원소 액을 방사능교정기(dose calibrator, Biodex Medical Systems Inc., Shirley, U.S.A.)속에 넣어 둔 바이알에 받으면서 각 시간당 방사능을 측정하였다. 이때 흘려 준 속도는 각각 1ml/min, 2.5ml/min, 5ml/min, 7.5ml/min, 8ml/min였다.

바이알에 얻은 ^{82}Rb 은 1시간 동안 방치한 다음 용량교정기, 방사능측량계(survey meter), 감마카운터 등으로 방사능을 측정하여 스트론튬의 방사능이 존재하는가를 관찰하였다.

바이알에 얻은 ^{82}Rb 의 방사능이 모두 사라진 후 Pyrotell Limulus Amebocyte Lysate(LAL)테스트(Associates of Cape-Cod Inc., Woods Hole, U.S.A.)를 하여 발열성물질이 존재하는가를 관찰하였다.

3. 정상인 지원자에서 심근의 양전자단층촬영상

장상인 지원자(30세 여자)에게서 실험에 관한 사전 동의를 받은 다음 발생기의 방사성동위원소 출구에 주사 바늘을 연결하고 팔의 정맥에 꽂아서 주사할 준비를 하고 PET스캐너(ECAT EXACT 47, Siemens, Knoxville, U.S.A.)로 직선이동형스캔(rectilinear scan) 및 투과식스캔(transmission scan)을 하였다. 그 다음에 8ml/min의 속도로 주사용 식염수를 발생기로 통과시키면서 나오는 부분을 바로 2분간 정맥주사하였다. 주사 후 1분 경과하는 순간부터 7분간 방출스캔(emission scan)을 시행하였다. 얻어진 Sinogram 데이터를 한여과(Hann filter; 차단값(cut-off value) = 0.4 cycles/pixel)를 이용하여 재구성하였다. 이때 사용한 소프트웨어는 ECAT 6.5였다.

결 과

발생기에서 흘러나오는 총 방사능의 측정값은 주사용 식염수의 흘려 주는 속도를 증가시키에 따라 증가하

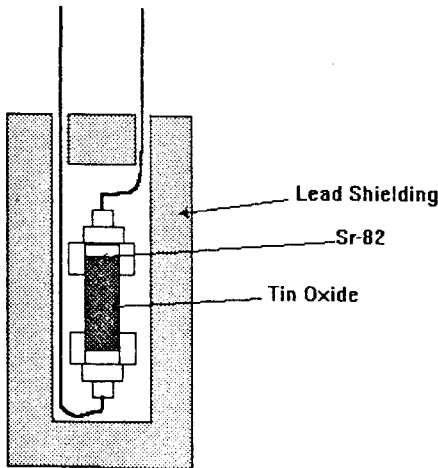


Fig. 1. A schematic diagram of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator.

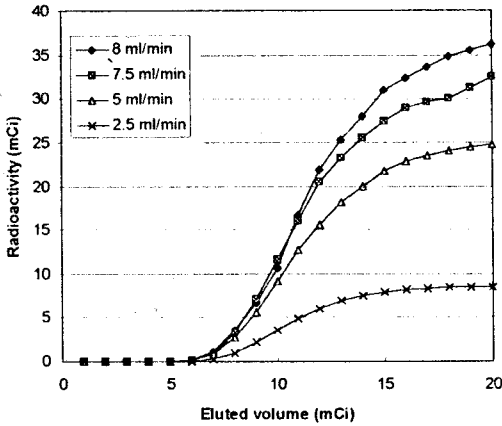


Fig. 2. Cumulative radioactivity eluted from $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator.

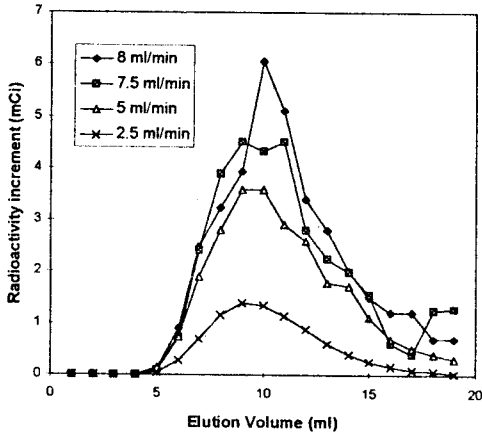


Fig. 3. Radioactivity increment in the eluted fraction from $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator.

는 것을 볼수가 있었다(Fig. 2). 또한 각 단위 분획당 흘러나오는 방사능의 양을 계산하여 도표로 그린 결과 흘러준 주사용 식염수의 부피가 9ml 정도에서 최대 방사능이 용출되는 것을 발견하였고(Fig. 3), 각각의 곡선 아래 부분의 면적을 계산하여 구한 흘러나온 총 방사능의 양과 흘러주는 주사용 식염수의 속도로 비교해 본 결과, 이 두 값들이 거의 비례하는 것을 알수가 있었다(Fig. 4). 따라서 이 발생기에서 제조할 수 있는 ^{82}Rb 의 방사능은 8ml/min의 속도로 흘러 줄때 약 35mCi 정도였고 그 이상의 속도로 흘러 주면 Harvard 펌프에 너무 높은 압력이 걸려서 작동이 되지 않았다. 수집한 ^{82}Rb 액을 1시간 동안 방치한 후 방사능교정기와 방사능측량계로 방사능을 측정하여 보니 배후 방

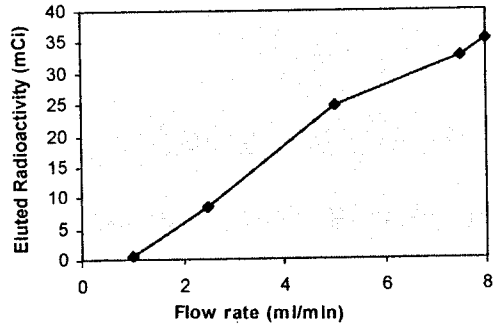


Fig. 4. Linear relationship between the flow rate of input normal saline and radioactivity eluted from $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator.

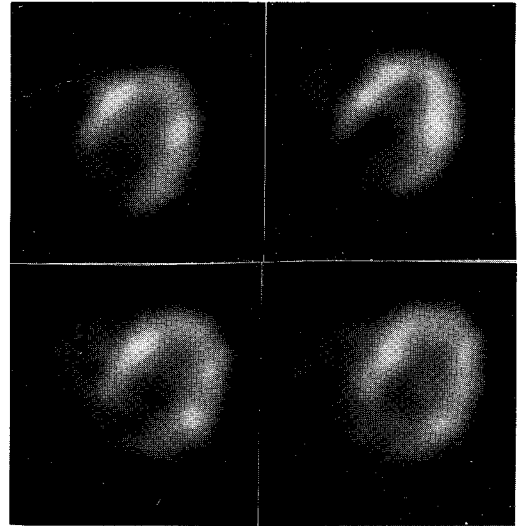


Fig. 5. Positron emission tomography of heart. The conditions will be found in the test.

사능과 동일수준의 방사능만이 측정되었고, 감마카운터로 에너지 윈도를 완전히 열고(25KeV-2,000 KeV) 측정하여 스펙트럼을 그려 보아도 아무런 방사능 스펙트럼이 나타나지 않은 걸로 보아 스트론튬의 탈출(breakthrough)은 없는 것을 알았다. 또한 LAL 테스트 결과 음성 반응이 나타나서 발열성 물질이 존재하지 않는 것을 알았다.

정상인 성인 여자를 직선이동형스캔을 하여 심장의 위치를 정확하게 선정된 다음 투과식 스캔을 하고, 약 30mCi의 ^{82}Rb 을 발생기로부터 직접 정맥주사한 다음 1분후 방출스캔을 하여 투과식스캔에서 얻은 영상 데이터를 사용하여 감쇠보정(attenuation correction)을 함으로써 최종 양전자 단층촬영상을 얻은 결과 Fig. 5

와 같은 심장 영상을 얻을 수 있었다.

고 찰

심근 영상에 가장 널리 쓰이는 방사성의약품 중의 하나인 ^{201}Tl 은 +1가의 하전을 띠고 있고 또한 원자 직경이 소듐보다 훨씬 크기 때문에 포타슘 처럼 Na/K 펌프에 의하여 세포내로 능동적으로 운반된다. 그 결과 심근에 신속히 흡수되어(85%가 일차 추출됨)총 투여량의 약 4%정도가 심근에 축적되는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 뛰어난 생물학적인 특성에도 불구하고, 73시간의 긴 반감기와 69에서 83KeV의 낮은 에너지의 방사선을 방출하는 물리적 특성 때문에 영상을 얻기에는 적절하지가 못하다. 따라서 저렴하고 물리적특성이 뛰어난 테크네슘으로 표지된 각종 심근 영상용 방사성의약품들이 개발되어 양질의 SPECT 영상을 얻을 수 있게 되었다.

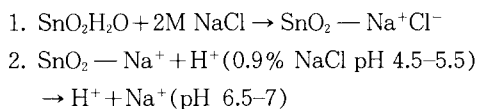
테크네슘으로 표지된 방사성의약품 중 MIBI는 현재 심근영상용으로 가장 널리 사용되고 있는 방사성의약품의 하나로서 +1가의 하전을 띠고 있으며 심근에 추출되면 다시 빠져 나오지 않는 성질이 있어 SPECT 용으로 적합하다. 그러나 간에 흡수되는 양이 많아 영상을 얻는데 지장을 주기도 하고 재분포가 되지 않아 휴식-부하 시험을 하여도 ^{201}Tl 과 같은 영상을 얻기는 불가능하다.

한편 테보록심은 BATO 계통의 테크네슘 표지 심근영상용 방사성의약품으로서 ^{201}Tl 보다 2배 이상 빠른 심근추출율을 보여 준다. 그러나 MIBI와 달리 중성 지용성 물질이므로 세포막을 자유롭게 통과할 수 있어서 심근에서 혈액으로의 확산 속도가 너무 빨라 ($T_{1/2}=15$ 분) 촬영에 장시간이 소요되는 SPECT 영상을 얻기에는 부적당하여 널리 사용되지 못하고 있다.

생물학적 및 물리적 특성이 모두 이상적인 심근영상용 방사성의약품에는 양전자 방출핵종으로 표지된 것들 중에 ^{18}F -FDG, ^{11}C -acetate, ^{11}C -palmitate, ^{13}N - NH_3 등 여러가지가 있다. 이들 중 ^{13}N - NH_3 는 심근의 혈류영상을 얻는데 사용되고 나머지는 모두 심근의 대사영상에 사용된다. 그러나 이러한 양전자 방출 방사성의약품들은 사이클로트론과 방사성의약품 자동합성 장치 및 양전자단층촬영기 등의 고가의 장비들을 작동시켜야 하므로 사용이 극히 제한되어 있다.

^{82}Rb 은 양전자방출핵종으로 발생기에서 제조할 수 있으므로 양전자단층촬영기만 있으면 사이클로트론이 없이도 심근영상을 얻을 수 있는 장점이 있어 여러 PET 센터에서 관심을 가지고 있다. 양전자 방출핵종은 양전자단층촬영기를 사용하여 영상을 구성할수가 있고 이때 방출되는 방사선의 에너지는 511KeV로서 매우 높아 조직에 의한 감쇠율이 낮다. 또한 투과식스켄을 따로 하여 감쇠보정을 하여 줌으로써 정확한 영상을 얻을 수 있다. 또한 Rb은 포타슘과 같이 1a족의 원소로서 화학적으로 포타슘에 가장 가까운 원소이기 때문에 체내동태에 있어서도 매우 좋은 특성을 보여 준다. 그러나 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기의 가격이 너무 비싸서 아직 세계적으로 널리 보급되지는 못하고 있다. 본 연구에서는 캐나다의 Triumf에서 ^{82}Sr 을 제공 받아 발생기를 제조하고 이의 작동 여부를 측정하여 본 결과 사람의 심근영상을 얻는데 적합하다는 결론을 얻었다.

$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기 제조시 고려해야할 사항 중 가장 중요한 것은 이동상(mobile phase)을 생리식염수로 사용하였을때 ^{82}Sr 은 강하게 흡착하고 ^{82}Rb 은 흡착하지 않는 칼럼의 재질이다. 이때까지 연구되어온 칼럼은 Bio-Rex 70, Chelex 100, alumina, tin dioxide 등 여러가지가 있는데 이들 중 tin dioxide가 가장 효율적으로 ^{82}Sr 을 흡착한다고 보고되어 있다^{9,10)}. 일반적으로 사용하는 주사용 생리식염수의 pH는 4.5-5.5 정도의 범위인데 이러한 pH범위에서는 스트론튬에 대한 tin dioxide의 흡착력이 별로 강하지 못하여 tin dioxide가 좋은 재질로 작용하지 못하는 것으로 생각하기 쉽다. 그러나 2M의 NaCl용액으로 칼럼을 세척하면 다음식과 같이 tin dioxide가 소듐 이온으로 포화되고 여기에 주사용 식염수를 흘려 주면 칼럼에 결합되어 있는 소듐과 주사용 식염수 중의 수소 이온이 교환이 되어 마지막으로 흘러나오는 용액의 pH는 6.5에서 7.0사이가 된다. 그리고 이때의 tin dioxide와 스트론튬의 흡착력은 매우 강하여 이상적인 발생기의 역할을 할 수가 있는 것이다¹⁰⁾.



^{82}Sr 은 사이클로트론으로 자연계의 $^{86}\text{RbCl}$ 에 60MeV의 양성자를 80 μA 의 전류량으로 조사시켜(p, xn)반응에 의해 제조한다. 이때 생성되는 핵종은 ^{82}Sr 외에

도 ^{85}Kr , ^{127}Xe , ^{83}Rb , ^{84}Rb , ^{86}Rb , ^{83}Sr , ^{85}Sr 등 여러가지가 있는데, 이중 다른 것들은 반감기가 짧던가 아니면 쉽게 제거될 수가 있어서 문제가 되지 않지만 ^{85}Sr 은 반감기가 길고(64.8일) ^{82}Sr 으로부터 제거가 불가능하여 문제가 된다¹¹⁾. 특히 스트로튬은 골친화성물질로서 체내에 흡수되면 뼈에 침착하여 배설이 되지 않아 오래도록 남아 있으므로 발생기로부터의 탈출은 철저히 검사되어야 한다.

발생기의 모핵종인 ^{82}Sr 은 반감기가 25일¹²⁾이고 딸핵종인 ^{82}Rb 은 반감기가 75초이므로 한번 발생기를 제조하면 약 한달 이상은 사용할 수가 있고, 또한 10분 정도의 간격으로 방사성동위원소를 환자에 주사할 경우 항상 최대의 ^{82}Rb 방사능을 얻을 수가 있으므로 매우 편리하게 사용할 수 있다. 특히 디피리다몰 부하법처럼 반복적인 촬영을 하여야 할 경우 환자가 계속 한자리에 누운채로 촬영을 끝낼수 있으므로 매우 효율적인 검사방법을 구성할 수가 있다. 이러한 장점을 각종 관상동맥 질환 및 심근경색의 진단 등에 이용하여 좋은 결과가 보고되고 있다¹³⁻¹⁵⁾.

결 론

Tin dioxide를 칼럼 흡착제로 사용한 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기를 제조하였고, 이를 주사용 생리식염수로 용출시켜 본 결과 8ml/min에서 약 35mCi까지의 ^{82}Rb 이 용출 속도에 비례하여 얻어지는 것을 관찰하였으며, 스트론튬 탈출 및 발열성물질 검사 결과에서 아무 이상이 없어서 이를 정상인 지원자에 투여하여 심근의 양전자단층촬영상을 얻는데 성공하였다.

REFERENCES

- 1) Woods MJ, Judge SM, Lucas SEM: *The half-life of Rb-82. Appl Radiat Isot* 38:191-192, 1987
- 2) Love WD, Burch GE: *A study in dogs of methods suitable for estimating the rate of myocardial uptake of Rb-86 in man, and the effect of norepinephrine and pitression of Rb-86 uptake. J Clin Invest* 36:468-478, 1957
- 3) Jones T: *Clinical uses of Sr-82/Rb-82 generators. Appl Radiat Isot* 38:171-173, 1987
- 4) Kensett MJ, Horlock PL, Waters SL, Bateman DM: *Experience with a Sr-82/Rb-82 generator for clinical use. Appl Radiat Isot* 38:227-231, 1987
- 5) MacIntyre WJ, Go RT, King JL, Cook SA, Neumann DR, Saha GB, Antar MA: *Clinical outcome of cardiac patients with negative thallium-201 SPECT and positive rubidium-82 PET myocardial perfusion imaging. J Nucl Med* 34:400-404, 1993
- 6) Mullani NA, Gould KL: *First pass regional blood flow measurements with external detectors. J Nucl Med* 24:571-581, 1983
- 7) Mullani NA, Goldstein RA, Gould KL, Fisher DJ, Marani SK, O'Brien HA: *Myocardial perfusion with rubidium-82. I. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors. J Nucl Med* 24:898-906, 1983
- 8) Goldstein RA, Mullani NA, Fisher D, Marani S, Gould KL, O'Brien HA: *Myocardial perfusion with rubidium-82. II. The effects of metabolic and pharmacologic interventions. J Nucl Med* 24:907-915, 1983
- 9) Yano Y: *Essentials of a rubidium-82 generator for nuclear medicine. Appl Radiat Isot* 38:205-211, 1987
- 10) Brihaye CL, Guillaume M, O'Brien HA, Rates D, Landsheere CD, Rigo P: *Preparation and evaluation of a hydrous tin(IV) oxide Sr-82/Rb-82 medical generator system for continuous elution. Appl Radiat Isot* 38:213-217, 1987
- 11) Cackette MR, Ruth TJ, Vincent JS: *Sr-82 production from metallic Rb targets and development of an Rb-82 generator system. Appl Radiat Isot* 44:917-922, 1993
- 12) Judge SM, Privitera AM, Woods MJ: *The half-life of Sr-82. Appl Radiat Isot* 38:193-194, 1987
- 13) Goldstein RA, Mullani NA, Wong WH: *Positron imaging of myocardial infarction with rubidium-82. J Nucl Med* 27:1824-1829, 1996
- 14) Williams BR, Jansen DE, Wong LF, Fiedotin AF, Knopf WD, Toporoff Sr: *Positron emission tomography for the diagnosis of coronary artery disease: A non-university experience and correlation with coronary angiography [Abstract]. J Nucl Med* 30:845, 1989
- 15) Lyle FM, Gordon DG: *The importance of timing with Rb-82 PET imaging of the heart [Abstract]. J Nucl Med* 30:871, 1989