

# Re-188-DTPA(Diethylenetriaminepentaacetic acid)의 표지와 생체내 분포

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 이화여자대학교 물리학과\*

이 진\* · 이동수 · 김영주 · 장영수 · 정재민 · 신승애\* · 정준기 · 이명철 · 고창순

= Abstract =

## Labeling and Biodistribution of Re-188-DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic acid)

Jin Lee, B.S.\*, Dong Soo Lee, M.D., Young Ju Kim, B.S., Young Soo Chang, M.S.  
Jae Min Jeong, Ph.D., Seung-Ae Shin, Ph.D.\*, June-Key Chung, M.D.  
Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Seoul National University,  
Department of Physics\*, Ewha Womans University, Seoul, Korea*

Re-188 is useful candidate for therapeutic radionuclide because it has a physical half life of 17 hours, contains beta emissions suitable for therapy(maximum energy 2.12MeV) and emits a gamma ray that is suitable for quantitative diagnostic scanning(155keV). To use Re-188 as a radionuclide compound of angioplasty balloon radiotherapy, we investigated the labelling method and biodistribution of Re-188-DTPA. We postulated that labeled Re-188-DTPA is preferable because it would be excreted via urinary system more easily than other compounds. To label Re-188 with DTPA, 1ml of 222MBq(6mCi) of Re-188 was added to DTPA solution(DTPA 20mg, SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O 10mg, pH 3.5) and boiled at 100°C for 120min in water bath. pH was adjusted to 5 with 2.3% sodium acetate. Labeling efficiency was measured using TLC-SG(acetone, saline). We evaluated biodistribution of Re-188-DTPA in sacrificed mice at 10 and 60 minutes after injection. We acquired images of kidneys, and drew time-activity curves in normal dogs and rats and calculated Tmax and T1/2 in rats. The labelling efficiency was 95.7% on average. Labelling of Re-188-DTPA was stable(90% after 5hours) in vitro at room temperature. According to time-activity curves of dogs and rats, it took 15 to 20 minutes after injection for Re-188-DTPA to be washed out through kidneys. In conclusion, Re-188-DTPA was successfully labeled, Re-188-DTPA was stable in vitro and was excreted early via kidneys in animals. We could recommend Re-188-DTPA as radionuclide of potential use in angioplasty balloon radiotherapy.

**Key Words :** Re-188-DTPA, Labeling efficiency, Biodistribution, Radiotherapy

## 서 론

\* 이 연구는 원자력 연구개발 중장기 계획사업의 지원으로 이루어졌음.

책임저자: 이동수 서울 종로구 연건동 28번지  
서울대학교병원 핵의학과  
Tel: 760-2501 Fax: 766-9083  
E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

관상동맥협착의 비수술적 치료 방법으로 관상동맥  
풍선성형술이 널리 시행되며, 재협착(restenosis)을 방  
지하기 위해서 방사성 동위원소를 풍선에 넣거나 스텐

트(stent)에 입혀 치료하는 방법<sup>1-6)</sup>이 보고되었다. Prestwich 등은 순수 베타선방출 핵종인 P-32를 스텐트에 입혀 재협착을 방지한 방사성동위원소 치료법을 보고하였다<sup>7, 8)</sup>. 스텐트 임플란트 치료법은 스텐트 제조기술이 필요하고 방사선조사시간이 길어 임플란트의 안정성(stability) 등 여러 요소를 고려할 필요가 있다. 용액상태의 P-32를 풍선에 주입하였다가 빼는 방법은 혹시 있을지 모르는 풍선 손상시 누출된 P-32가 골수로 섭취되는 위험성이 있다.

Re-188은 베타선( $E_{\beta\max} = 2.12\text{MeV}$ )을 방출하여 치료용 방사성 핵종으로 적당할 뿐 아니라 현재 영상용 핵종으로 많이 사용되고 있는 Tc-99m과 비슷한 감마선(155keV)을 동시에 방출하여 손쉽게 영상화할 수 있다. 레늄이 테크네슘과 같은 7족 원소로 서로 화학적 성질이 비슷하여 Tc-99m으로 표지되는 각종 화합물을 Re-188으로 표지할 수 있다<sup>9, 10)</sup>.

Tc-99m-DTPA는 현재 신장 영상용 방사성의약품으로 널리 사용되는데, 주사후 신장을 통해 빠르게 배설되며 체내의 다른 장기나 혈중에는 거의 섭취되지 않아 방사선량 평가에 유리하다<sup>11)</sup>. Re-188을 DTPA에 표지하여 풍선내 방사선조사 치료제로 사용하면 풍선이 손상되어 방사능이 누출될 경우에도 신장을 통해 빠르게 제거되어 원하지 않는 부위의 방사능 흡수를 막을 수 있고 나아가 소변의 방사능양을 측정하여 누출여부를 확인하여 안전 조치를 시행할 수 있다.

이 연구에서는 풍선내 방사선조사 치료제로서의 이용 가능성을 조사하는 첫단계로 Re-188-DTPA의 표지 방법을 확립하고 표지효율과 시간에 따른 체외 안정성을 측정하였다. 실험동물에 Re-188-DTPA를 정맥주사하여 풍선에서 누출되었을 때를 모사(simulate)하여 생체내분포를 관찰하고 실험동물 신장에서의 시간방사능곡선(time-activity curve, TAC)과 영상을 얻었다. Re-188-DTPA의 표지 방법과 생체내 분포가 풍선내 방사선조사 치료제로 이용 가능함을 나타낸다고 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. Re-188-DTPA의 제조

DTPA(Sigma) 20mg에  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich) 10mg을 넣고 pH를 3.5로 조절한 후 W-188/Re-188 발생기(Alltech Associates)로 만든 Re-188 과테늄

산(perrhenate) 1ml(약 222MBq(6mCi))을 넣었다. 반응액을 100°C 항온수조에서 120분간 반응시킨 후 2.3% sodium acetate를 사용하여 pH 5로 조절하였다. 표지 효율은 ITLC-SG(Gelman)을 고정상으로 acetone과 saline을 이동상으로 사용하여 크로마토그라피를 시행하고 결과를 TLC 스캐너(Imaging Scanner System 200)로 판독하였다.

### 2. 시간에 따른 안정성

Re-188-DTPA의 안정성을 실온과 사람혈청에서 관찰하였다. Re-188-DTPA의 실온에서의 안정성을 보기 위해 표지 후 0, 1, 2, 3, 5, 15, 24, 48시간에 크로마토그래피를 실행하였다. 혈청에서의 안정성은 사람혈청 2ml에 Re-188-DTPA 0.1ml[7.4MBq(0.2mCi)]을 넣고 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ 에서 반응시킨 후 각 반응액을 시간별(0, 1, 2, 3, 5, 15, 24, 48시간)로 크로마토그래피를 실행하여 방사화학적 수율을 계산하였다.

### 3. 마우스를 이용한 생체내 분포

ICR-마우스(수컷,  $26 \pm 2.4\text{g}$ , 4마리)의 꼬리 정맥에 Re-188-DTPA를 약 0.19-0.37MBq(5-10 $\mu\text{Ci}$ )/0.1ml씩을 주사하고 10분, 60분 후 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뇌, 뼈)를 적출하여 각각의 장기별 무게를 측정된 후 감마카운터(Packard)를 이용하여 방사능을 계수하였다. 투여한 방사능량과 장기내 방사능치를 측정하여 그 결과를 각 장기의 몸무게 g당 섭취백분율(percent injected dose/gram, %ID/g)로 나타내었다.

### 4. 실험견에서 체내 분포

실험용 잠견(약 20kg)에 케타민(ketamine hydrochloride)(유한양행) 100mg을 근육 주사하고 펜토달 소듐(thiopental sodium)(중외제약) 0.2g을 정맥 주사하여 마취시킨 후 20분 간격으로 펜토달 0.05g을 투여하여 마취를 유지하였다. Re-188-DTPA 370MBq(10mCi)를 정맥 주사한 후, 감마카메라(Prism2000)로 약 20분간 동적 평면영상( $18 \times 3\text{sec} + 60 \times 20\text{sec}$ )을 얻었고 영상판독을 위하여 6개의 영상을 합하여 10개의 영상으로 만들었다. Re-188-DTPA가 신장을 통해 빠져 나가는 것을 보기 위하여 좌우신장에 각각 관심영역(region of interest, ROI)을 설정하여 시간방사능

곡선을 얻었다.

### 5. 랫트에서 체내 분포

SD(Sprague Dawley)-랫트(수컷,  $282 \pm 7.7$ g, 3마리)에 펜토탈소듐(중외제약) 20mg을 복강내주사하여 마취시킨 후 Re-188-DTPA 74MBq(2mCi)를 대퇴정맥으로 주사 하고 0.5, 8, 18분후에 바늘구멍조준기를 장착한 감마카메라(ON410, Ohio Nuclear)를 이용하여 각각 신장과 방광의 영상(30만 계수)을 얻었다. 감마-11 컴퓨터시스템(Siemens)을 이용하여 신장기능곡선을 구하고 신장에 대한 최대분포시간( $T_{max}$ )과 반감기( $T_{1/2}$ )를 구하였다.

### 결 과

Re-188-DTPA의 표지효율은 100°C 항온수조에서 120분간 반응시킨 후 pH를 5로 조절하였을 때 평균 95.7%였다. 그림 1에 크로마토그래피 결과를 나타내었다.

Re-188-DTPA의 실온에서 안정성은 그림 2와 같이 5시간까지는 표지효율이 90% 이상이었으나 15시간

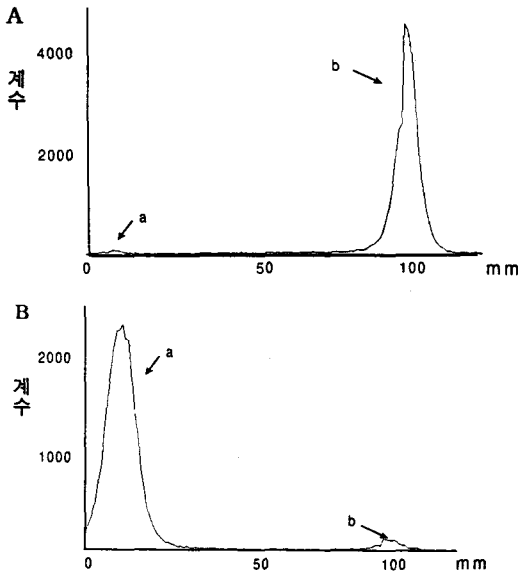


그림 1. Re-188-DTPA의 크로마토그램.  
A 이동상: 식염수  
a: hydrolyzed b:  $^{188}\text{ReO}_4^-$ , Re-188-DTPA  
B 이동상: 아세톤  
a: Re-188-DTPA, hydrolyzed b:  $^{188}\text{ReO}_4^-$

이후에는 50% 이하로 표지효율이 떨어졌다. 사람혈청에서 안정성은 1시간 후에 88%, 2시간 이후에는 60% 정도, 48시간에 50% 정도의 표지 효율을 나타냈다.

표 1은 마우스를 이용한 Re-188-DTPA의 생체내 분포실험 결과이다. 신장의 %ID/g은 10분에 11.3%, 1시간에 3.8%로 시간이 지남에 따라 감소하였고, 위에서는 10분에 15.9%, 1시간에 14.5%로 섭취가 비교적 높으나 다른 장기의 섭취율은 매우 낮았으며, 1시간에서 뼈의 섭취도 0.83%로 낮았다.

실험견에 대한 Re-188-DTPA의 시간방사능곡선(그림 3)을 보면 주사후 15-20분 사이에 신장에서의 방사능이 배후방사능 수준으로 감소하여 Re-188-

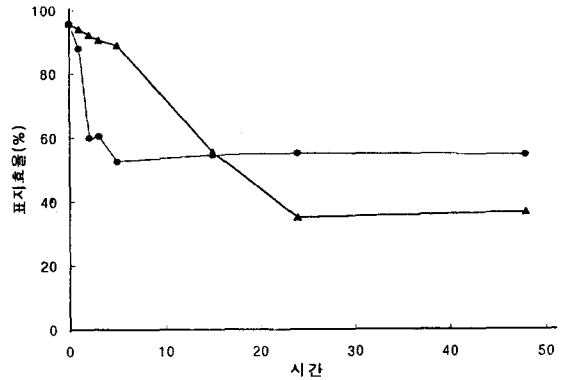


그림 2. Re-188-DTPA의 실온(▲)과 사람 혈청(●)에 섞었을 때 시간에 따른 표지 효율.

표 1. 마우스의 각 장기에 대한 Re-188-DTPA의 시간에 따른 몸무게 g당 섭취백분율(percent injected dose/gram, %ID/g)

%ID/g	10분	60분
혈액	$6.05 \pm 1.373^*$	$1.55 \pm 0.427$
근육	$0.95 \pm 0.258$	$0.24 \pm 0.032$
지방	$1.65 \pm 0.261$	$0.55 \pm 0.149$
심장	$1.73 \pm 0.198$	$1.73 \pm 0.120$
폐	$4.25 \pm 0.849$	$1.29 \pm 0.329$
간	$6.68 \pm 1.423$	$4.11 \pm 0.608$
비장	$3.24 \pm 0.901$	$1.88 \pm 0.159$
위	$15.93 \pm 2.242$	$14.46 \pm 4.345$
장	$1.25 \pm 0.221$	$0.70 \pm 0.080$
신장	$11.27 \pm 2.764$	$3.81 \pm 1.116$
뇌	$0.28 \pm 0.074$	$0.10 \pm 0.017$
뼈	$2.72 \pm 0.638$	$0.88 \pm 0.189$

\*: 평균 ± 표준편차(4마리)

DTPA가 빠르게 제거되는 것으로 나타났다.

랫트에 대한 시간방사능곡선(그림 4)으로부터 계산

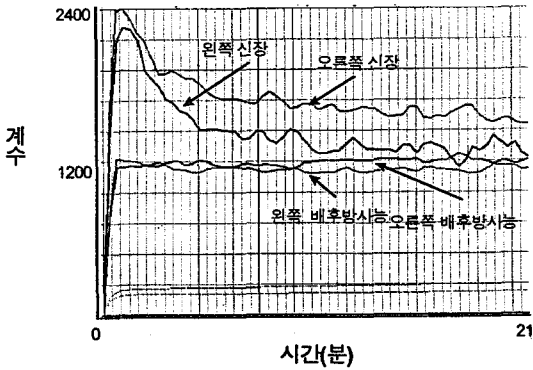


그림 3. 실험견 신장에서 Re-188-DTPA의 시간방사능곡선.

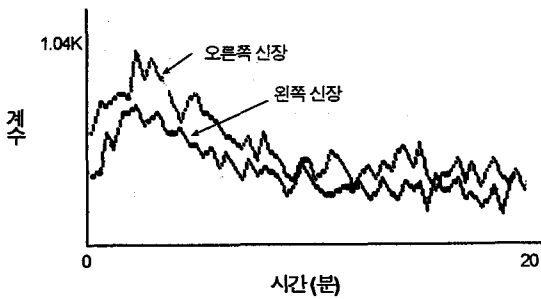


그림 4. 랫트 신장에서 Re-188-DTPA의 시간방사능곡선.

한  $T_{max}$ 와  $T_{1/2}$ 는 각각 왼쪽 신장에서 180초, 4.6분, 오른쪽 신장에서 150초, 5.2분이었으며, 신장의 시간별 영상(그림 5)에 보이듯이 주사후 20분 내에 신장과 방광을 통하여 대부분의 Re-188-DTPA가 체외로 배설되었다.

## 고 찰

치료에 사용하는 방사성 핵종은 베타선방출체로, 골수나 간, 비장에 선택적으로 섭취되는 특성을 이용하여 P-32를 만성 백혈병과 진성적혈구증다증에 사용한다<sup>12, 13</sup>. Re-186과 Re-188이 적당한 베타선 방출체이며 동시에 레늄의 화학적 특성이 테크네슘과 비슷하여 치료제로 사용될 가능성이 크다. 그 중 특히 Re-188은 영상화에 적당한 감마선을 동시에 방출하며 W(tungsten)-188/Re-188 발생기가 개발되어 쉽게 구할 수 있는 장점이 있다.

이 연구는 Re-188이 치료용으로 사용될 새 가능성을 알아보았다. 관상동맥협착 환자에서 혈관성형술은 수술보다 쉽고 비용이 적게 드는 치료법이지만 40%에 이르는 재협착이 문제이다. 혈관 근육의 과잉증식에 의한 재협착을 막기 위해 약, mRNA 등을 주입하는 치료보다 베타선 방출체인 방사성동위원소로 방사선 조사 치료를 하는 것이 재협착을 막을 수 있을 것이라는 희망이 제기되었다. 어떤 물질을 어떤 형태로 얼마나 조사하여야 하는지에 대한 여러 제안이 속출하였다<sup>1-6</sup>.

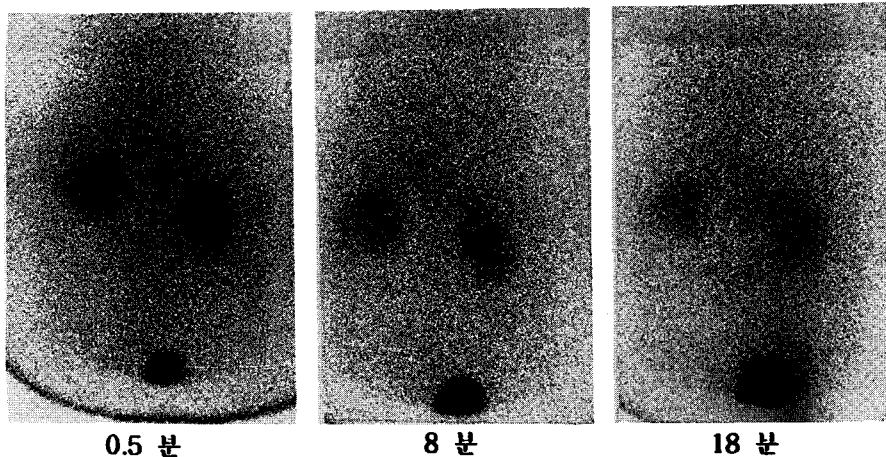


그림 5. Re-188-DTPA 투여 후 랫트 신장의 시간별 영상(0.5, 8, 18 분).

아직 상업화되어 살 수 있는 조사 시스템이 개발되지 않았으며 상업화된다 하더라도 우리가 쓰기에는 늦고 비쌀 전망이다. 치료 방법은 가능한 한 쉽게 구할 수 있고 단순해야 할 것이라 생각한다. 용액제제로서 쉽게 투여하여 일정시간 두었다가 빼 낼 수 있는 방법이 우리 나라에서 적용하기에는 좋을 것이다.

Re-188을 DTPA나 MAG3에 표지하면 P-32와 달리 신장 요로계로 쉽게 빠져 나갈 것이다. P-32가 가장 싸고 구하기 쉬운데 사용하기 꺼리는 이유가 흑시 성형술 풍선에서 새는 경우에 통제할 수 없는 양이 끝수에 도달하기 때문이다. Re-188을 DTPA에 표지한 보고가 있었다<sup>10)</sup>.

이 연구에서 우리도 Re-188을 DTPA에 높은 표지 효율로 방사표지를 할 수 있었다. Re-188-DTPA의 실온에서 안정성이 우수하였고 사람혈청에서도 1시간 까지 비교적 안정하였다. 사람혈청과 섞었을 때의 안정성이 1시간 후에 50%이지만 이 때는 이미 Re-188-DTPA가 소변으로 대부분 빠져나간 뒤로서 떨어져 나온 Re-188이 흡수선량에 크게 기여하지 않을 것이라고 본다. 마우스의 체내 분포 상 60분 후에도 위 섭취가 크게 늘지 않는다는 실험결과가 이런 의견을 뒷받침하였다(표 1).

Re-188-DTPA는 표지후 상당히 안정하며, 체내 투여시에도 신장을 통해 대부분 빠져나가는 15-20분 까지 분해되지 않아 체내오염의 위험성이 적었다. 마우스에서의 생체내분포도 Re-188-DTPA는 신장을 통해 빠르게 배출되며 다른 장기에는 거의 섭취가 되지 않았다. 실험결과 랫트에서도 역시 신장으로 빨리 제거되었다. 이 결과들이 Re-188-DTPA를 성형술 풍선내에 넣어 사용할 때 누출되는 경우에도 다른 장기의 방사선 흡수선량을 걱정하지 않고 사용할 수 있음을 시사한다.

이 연구에 이어 우리는 Re-188-DTPA를 접촉 베타입자 방사선 치료제로서 실용화 할 수 있도록 풍선에 주입할 적절한 방사선양을 계산하고 용액이 풍선외로 유출되었을 때 신체의 각 부분에 미치는 영향을 MIRD방법에 의하여 계산하고 산출하는 방법을 개발 중이다.

## 요 약

Re-188은 반감기가 17시간이고 진단을 위한 영상

화가 가능한 감마선(155keV)을 방출하며 치료용으로 적당한 베타선(2.12MeV)을 동시에 방출하여 혈관성형술 풍선에 넣어 조사하는 접촉 베타선 방출체 치료용 방사성핵종으로 유력하다. 이 연구에서는 Re-188-DTPA를 관상동맥풍선 성형술시 풍선에 주입하는 방사성 동위원소로 쓸 수 있을지 알기 위해 우선 표지법과 풍선에서 혈관내로 새었을 때의 생체내 분포를 조사하였다. Re-188과 DTPA를 표지하는 방법을 확립하였고 표지효율은 95%, 실온과 사람 혈청에서 안정하였다. 마우스의 체내분포와 랫트와 실험견에서 얻은 신장 시간방사능곡선이 Re-188-DTPA가 신장을 통해 빠르게 제거된다는 것을 밝혔다. 이러한 결과는 Re-188-DTPA를 관상동맥의 재협착을 방지 하기 위해 관상동맥풍선 성형술시 풍선에 주입하는 방사성 동위원소로 사용하여도 좋을음을 시사한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hehrlein C, Zimmermann M, Metz J, Fehsenfeld P, von Hodenberg E: *Radioactive coronary stent implantation inhibits neointimal proliferation in nonatherosclerotic rabbits. Circulation 1993;88: 1-651*
- 2) Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlosser K, Huttel E, Friedrich L, Fehsenfeld P, Kubler W: *Pure  $\beta$ -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. Circulation 1996;93: 641-645*
- 3) Carter AJ, Laird JR, Bailey LR, Hoopes TG, Farb A, Fischell DR, Fischell RE, Fischell TA, Virmani R: *Effects of endovascular radiation from a  $\beta$ -particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model. Circulation 1996;94:2364-2368*
- 4) Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, Hoopes TG, Farb A, Nott SH, Fischell RE, Fischell DR, Virmani R, Fischell TA: *Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a  $\beta$ -particle-emitting stent. Circulation 1996;93:529-536*
- 5) Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD, Hillstead RA, King III SB: *Intracoronary low-dose  $\beta$ -irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. Circulation 1995;92:3025-3031*
- 6) Amois H, Mirzadeh S, Knapp FF, Weinberger J: *Beta irradiation for restenosis: considerations for*

- stent implantation. *Circulation* 1996;94(Abstract): I-210
- 7) Prestwich WV, Kennett TJ: *The dose distribution produced by P-32 coated stent. Med Phys* 1995;22:313-320
- 8) Prestwich WV: *Analytic representation of the dose from a P-32 coated stent. Med Phys* 1996; 23:9-13
- 9) Hashimoto K, Yoshihara K: *Rhenium complexes labled with Re-186,188 for nuclear medicine. 176 Topics in current Chemistry. p282, Springer-Verlag, 1996*
- 10) Majali MA: *Studies on the preparation of Re-188-DTPA complexes using low specific activity Re-186 for antibody labeling. J Radianal Nucl Chem* 170:471
- 11) Chervu LR, Blaufox MD: *Renal radiopharmaceuticals-An update. Sem Nucl Med* 1982;12: 224-245
- 12) Serafini AN: *Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994;30:1187-1194
- 13) Lewington VJ: *Targeted radionuclide therapy for bone metastases. European J Nucl Med* 1993;20: 66-74