

## Re-188이 표지된 황 교질(Sulfur Colloid) 제조와 생체내 분포

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 내과학교실<sup>1</sup>

김영주 · 정재민 · 장영수 · 이용진 · 이동수 · 정준기 · 이명철 · 송영욱<sup>1</sup>

= Abstract =

### Preparation and Biodistribution of Re-188 Sulfur Colloid

Young Ju Kim, B.S., Jae Min Jeong, Ph.D., Young Soo Chang, M.S., Yong Jin Lee, M.S.  
Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D.  
and Yeong Wook Song, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Nuclear Medicine, Internal Medicine<sup>1</sup>,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** We evaluated the usefulness of Re-188 sulfur colloid for radiation synovectomy and therapy of intraperitoneal metastasis. **Materials and Methods:** We investigated the labeling efficiency of Re-188 sulfur colloid on various conditions. The stability of Re-188 sulfur colloid was observed at room temperature for 24 h and in human serum and synovial fluid for 72 h. The particle size distribution of Re-188 sulfur colloid was measured by filtering with various pore size filters. Animal experiment was performed in mice and rabbits. **Results:** The labeling efficiency of Re-188 sulfur colloid was  $64.5 \pm 5.8\%$  ( $n=5$ ) at the conditions of sodium thiosulfate 40 mg, EDTA  $\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.8 mg,  $\text{KReO}_4$  0.8 mg at pH 1. After purification, the radiochemical purity was higher than 99%. The stability of Re-188 sulfur colloid was high (>99%) at room temperature for 24 h and in human serum and synovial fluid for 72 h. The particle size distribution of Re-188 sulfur colloid was 0.3% (<1  $\mu\text{m}$ ), 11.2% (1~5  $\mu\text{m}$ ), 35.8% (5~10  $\mu\text{m}$ ) and 52.8% (>10  $\mu\text{m}$ ). In mice, 1 h postinjection of Re-188 sulfur colloid into tail vein, uptakes in lung, liver and muscle were  $37.30 \pm 5.36$ ,  $32.33 \pm 5.79$ ,  $6.60 \pm 0.02\%$  ID/organ respectively. After i.p. injection in mice, the uptakes of extraperitoneal organs of Re-188 sulfur colloid at 1 and 24 h were  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.4 \pm 0.1\%$  ID/organ, and the excretions through urine and feces (~70 h) were low ( $2.68 \pm 0.80$ ,  $0.95 \pm 0.17\%$ ). When Re-188 sulfur colloid was injected to synovial space of rabbit, the uptake in other organs except knee was very low. **Conclusion:** Re-188 sulfur colloid showed high labeling efficiency, stability and potency for clinical use. (*Korean J Nucl Med* 1998;32:298-304).

**Key Words:** Re-188 sulfur colloid, Radiation synovectomy, Biodistribution

Corresponding Author: Jae Min Jeong, Ph.D., Department  
of Nuclear Medicine, Seoul National University  
Hospital, 28 Yunkun-Dong, Chongno-Ku, Seoul  
110-744, Korea  
Tel: (02) 760-3805, Fax: (02) 745-7690  
E-mail: jmjng@snu.ac.kr

서 론

치료용 방사성동위원소를 표지한 교질을 관절염

활액막 절제술, 복강내 전이암 등의 치료에 사용할 수 있을 것으로 보고 많은 연구가 진행되고 있다. 특히 방사선 활액막 절제술(radiation synovectomy)은 베타선을 방출하는 방사성물질을 염증부위의 관절 내에 주사하는 것으로 외과적 활액막 절제술을 대체할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 방사성물질을 방사선 활액막 절제술에 사용하기 위해서는 몇가지 기본적인 요건을 갖추어야 한다. 첫째, 방사성동위원소의 베타 에너지가 충분한 투과력을 갖추어야 한다. 둘째, 동위원소에 결합된 교질 또는 입자가 각종 체액에서 안정해야 하며, 입자 크기가 균일하고 충분히 작아서 식균작용이 일어나야 한다. 그러나 너무 작으면 식균작용이 일어나기 전에 다른 부위로 누출될 수 있다. 셋째, 방사능이 붕괴된 후 활막내에서 생분해될 수 있으면 좋다<sup>2)</sup>.

방사선 활액막 절제술과 관련하여 연구되고 있는 치료용 방사성동위원소로는 Er-169, Dy-165, Sm-153 등이 있다<sup>3-5)</sup>. Sm-153의 경우 0.7 MeV의 베타선을 방출하며 평균 조직 투과력이 2.5 mm로 작은 크기의 관절에 적용할 수 있다<sup>5)</sup>. Dy-165-FHMA (ferric hydroxide macroaggregate)는 Au-198과 Y-90으로 표지된 교질보다 입자 크기가 100 배 정도 큰 것이 포함되어 있어 무릎내에서 오래동안 머무르지만 Dy-165의 반감기가 2.4 시간으로 매우 짧기 때문에 생산장비인 원자로와 의료기관이 가까이 있어야 하는 단점이 있다<sup>6)</sup>. 그 밖에 관심이 되고 있는 동위원소로는 높은 에너지의 베타선을 방출하는 P-32 ( $T_{1/2}=14.3$  day,  $E_{\beta\text{-max}}=1.71$  MeV)와 Y-90 ( $T_{1/2}=2.7$  day,  $E_{\beta\text{-max}}=2.27$  MeV), Re-186 ( $T_{1/2}=3.8$  day,  $E_{\beta\text{-max}}=1.08$  MeV) 등이 있다<sup>7-10)</sup>. Re-186은 높은 베타 에너지와 영상화가 가능한 감마 에너지가 방출되어 치료용으로 적절한 물리적 특성을 갖는 방사성핵종이며 테크네슘과 화학적 성질이 유사하여 많이 연구되고 있다. Re-186의 동위원소인 Re-188 ( $T_{1/2}=17.0$  hr)은 W-188/Re-188 발생기로부터 무담체(carrier-free)로 쉽게 얻을 수 있다. Re-188은 베타선( $E_{\beta\text{-max}}=2.12$  MeV)을 방출하고 조직 투과력(평균 3.8 mm)이 좋으며 영상화에 적당한 감마선( $E_{\gamma}=155$  keV (15%))을 방출하여 최근 많은 관심을 받고 있다<sup>9,11)</sup>.

최근에 Re-186과 Re-188이 표지된 황 교질을 방사선 활액막 절제술에 이용할 수 있다는 연구가 보고 되고 있다<sup>6,9)</sup>. 그러나 아직까지 Re-188 황 교질의 특성이 자세히 규명되어 있지는 못하다. 이 연구에서 우리는 Re-188을 표지한 황 교질을 방사성동위원소 치료제로서 사용하기 위하여 Re-188 황 교질의 표지조건을 확립하고 동물체내에서의 분포를 확인하였다.

## 대상 및 방법

### 1. Re-188 황 교질의 표지조건

황 교질에 Re-188 표지시 담체( $KReO_4$  (Aldrich co.))의 존재와 pH, EDTA  $Na_2 \cdot 2H_2O$  (Sigma co.)의 양에 따른 영향을 관찰하였다.

담체( $KReO_4$ )의 유무에 따른 영향을 보기 위해 두 개의 바이알에 sodium thiosulfate 40 mg과 EDTA  $Na_2 \cdot 2H_2O$  4.8 mg을 넣고 한 바이알에만  $KReO_4$  0.8 mg을 넣었다. 여기에 Re-188 perrhenate 74 MBq/1.5 ml을 넣고 1 N HCl을 사용하여 pH를 1로 맞추었다. 5 분간 강하게 섞어 주고 100℃ 항온수조에서 30 분간 반응시켰다. 방사화학적 수율의 측정은 이동상으로 생리식염수, 고정상으로 ITLC-SG (Gelman co.)를 사용하여 크로마토그래피를 시행하고 그 결과를 TLC 스캐너(Imaging Scanner System 200, Bioscan)로 판독하였다.

pH에 따른 영향을 알아보기위해 sodium thiosulfate (Sigma co.) 40 mg,  $KReO_4$  0.8 mg, EDTA  $Na_2 \cdot 2H_2O$  4.8 mg을 넣고 Re-188 perrhenate 74 MBq/1.5 ml을 넣은 후 1 N HCl을 사용하여 pH를 1과 2로 맞추었다. 5 분간 강하게 섞어주고 100℃ 항온수조에서 30 분간 반응시킨 후 pH 변화에 따른 방사화학적 수율은 위와 같은 방법으로 측정하였다.

EDTA  $Na_2 \cdot 2H_2O$ 의 양에 따른 표지효율을 알아보기위해 sodium thiosulfate 40 mg,  $KReO_4$  0.8 mg에 EDTA  $Na_2 \cdot 2H_2O$ 를 각각 0.8, 1.6, 4.8, 6.1 mg을 넣고 Re-188 perrhenate 74 MBq/1.5 ml을 넣어 pH를 1로 맞추었다. 5 분간 강하게 섞어주고 100℃ 항온수조에서 60 분간 반응시킨 후 방사화학적 수율을 측정하였다.

## 2. 키트 제조

Sodium thiosulfate 40 mg,  $KReO_4$  0.8 mg과 EDTA  $Na_2 \cdot 2H_2O$  0.8 mg을 넣은 바이알을 냉동건조기(FD 8.0, Heto co.)를 사용하여 냉동건조한 후  $N_2$  가스를 바이알에 충전하여  $-20^\circ C$ 에 보관하였다.

## 3. Re-188 황 교질 제조

W-188/Re-188 발생기(Oak Ridge National Laboratory)에서 용출한 Re-188 perrhenate 148 MBq/1.5 ml을 냉동건조한 황 교질 키트에 넣은 후 pH를 1 N HCl을 사용하여 1로 맞추고 vortex mixer(비전 과학)를 사용하여 5 분간 강하게 혼합하였다.  $100^\circ C$ 에서 60 분간 반응시킨 후 다시 5 분간 vortex mixer를 사용하여 강하게 교반하였다. 표지되지 않은 Re-188 perrhenate를 제거하기 위하여 Re-188 황 교질을 3,000 rpm에서 5 분간 원심분리(Hanil co.)하여 상층액을 제거하고 다시 한번 반복하였다. 정제한 Re-188 황 교질에 생리식염수 3-4 ml을 넣은 후 사용 직전에 재교반하였다.

## 4. 안정성

실온에서의 안정성을 알아보기 위해 Re-188 황 교질을 표지 직후와 2, 3, 4, 5, 6, 13, 24 시간에 크로마토그래피를 실행하였다. 사람혈청과 사람 관절 활액(synovial fluid) 2 ml에 Re-188 황 교질 18.5 MBq/0.5 ml을 넣어  $37^\circ C$ , 5%  $CO_2$ 의 세포배양기에서 1, 3, 6, 13, 24, 72 시간에 크로마토그래피를 실행하여 혈청과 활액내에서 Re-188 황 교질의 안정성을 관찰하였다.

## 5. 입자의 크기 분포와 형태

Re-188 황 교질의 입자크기 분포를 보기 위하여 0.22  $\mu m$  필터(Millipore co.)와 1, 5, 10  $\mu m$  필터(Nuclepore co.)를 연결한 후 Re-188 황 교질 37 MBq/4 ml을 10  $\mu m$  필터부터 통과시키고 생리식염수 4 ml을 다시 통과시켰다. 각 필터에 남아있는 방사능을 필터를 통과해서 나온 용액과 필터에 남아있는 방사능의 합에 대한 백분율(%)을 계산하였다.

Re-188 황 교질의 형태를 주사전자 현미경을 사

용하여 확인하였다. Re-188 황 교질을 원심분리(3,000 rpm, 5 분)하여 상층액을 제거하고, acetone 3 ml을 넣어 섞은 후 원심분리하여 상층액을 제거하고 남아있는 소량의 acetone은  $N_2$  가스를 사용하여 완전히 제거하였다. 이러한 고체 입자상태의 Re-188 황 교질을 이온 스퍼터링 도포기(SEM coating system; Bio-Rad)를 사용하여 gold-palladium으로 20 nm 두께로 피복한 다음 주사전자 현미경(JEOL 840A, Japan)을 사용하여 영상을 얻었다.

## 6. 생체내 분포와 체외 대사량

Re-188 황 교질의 생체내에서의 분포를 보기 위하여 Re-188 황 교질 74 kBq/0.1 ml을 마우스(ICR, 숫컷,  $22.2 \pm 3.2$  g, n=5)의 꼬리정맥에 주사하였다. 1 시간 후 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뇌, 뼈)를 적출하여 무게를 측정하고, 각각의 장기에 대한 방사능(135~188 keV)을 감마 카운터(Packard)를 사용하여 측정하였다.

Re-188 황 교질을 복강내에 투여하였을 때 복강 밖으로 유출되는지 확인하기 위하여 마우스(ICR, 숫컷,  $21.2 \pm 2.9$  g, n=20)의 복강내에 Re-188 황 교질 370 kBq/0.1 ml을 주사하였다. 1, 3, 6, 24 시간 후 복강의 장기(하지 근육, 심장, 폐, 뇌, 뼈, 혈액)를 적출하여 무게를 측정하고, 감마 카운터를 사용하여 각 장기에 남아있는 방사능을 측정하였다.

Re-188 황 교질을 복강내에 투여하였을 때 배설되는 방사능량을 마우스를 사용하여 측정하였다. 마우스(ICR, 숫컷,  $25.7 \pm 0.6$  g, n=3)의 복강내에 Re-188 황 교질 3.7 MBq/0.1 ml을 주사한 후 24, 48, 70 시간에 각각의 뇨과 대변을 취해 감마 카운터로 방사능을 측정하고, 그 결과를 주사한 양에 대한 백분율(%)로 계산하여 나타내었다.

Re-188 황 교질을 관절낭에 투여하였을 때 관절낭 밖으로 유출되는지 확인하기 위하여 정상토끼(New Zealand white, 숫컷,  $2.0 \pm 0.9$  kg, n=3)의 무릎 관절낭에 Re-188 황 교질 740 kBq/0.1 ml을 주사하였다. 24 시간 후 장기(혈액, 근육, 관절, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뼈)를 적출하여 무게를 측정하고, 감마 카운터를 사용하여 각 장기에 남아있는 방사능을 측정하였다.

**Table 1.** Labeling Efficiency of Re-188 Sulfur Colloid on Various Concentrations of  $\text{KReO}_4$  and EDTA  $\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and on pH

Sodium thiosulfate (mg)	EDTA $\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (mg)	$\text{KReO}_4$ (mg)	pH	Heating time (min)	Labeling efficiency (%)
40	4.8	0.8	1	30	24.9*
40	4.8	0.0	1	30	1.8 <sup>†</sup>
40	4.8	0.8	2	30	0.3 <sup>†</sup>
40	0.8	0.8	1	60	64.5 <sup>‡</sup>
40	1.6	0.8	1	60	47.2*
40	4.8	0.8	1	60	54.4 <sup>§</sup>
40	6.1	0.8	1	60	20.0 <sup>†</sup>

\* : n=2, <sup>†</sup>: n=1, <sup>‡</sup>: n=5, <sup>§</sup>: n=3**Table 2.** Biodistribution of Re-188 Sulfur Colloid Post i.v. Injection in Mice (% ID/organ)

	1 h
Blood	0.18±0.02
Muscle	6.60±2.02
Fat	1.42±0.66
Heart	0.39±0.11
Lung	37.30±5.36
Liver	32.33±5.79
Spleen	1.14±0.32
Stomach	1.07±1.00
Intestine	1.23±1.38
Kidney	1.19±0.36
Brain	0.20±0.06

Mean±S.D. (n=4)

## 결 과

Re-188 황 교질의 표지조건을 최적화하기 위하여 실험한 결과를 Table 1에 나타내었다. Re-188 표지 황 교질은 담체로  $\text{KReO}_4$  0.8 mg을 넣은 반응물을 30 분 동안 가열하였을 때 표지효율이 24.9%인 반면에  $\text{KReO}_4$ 을 넣지 않은 것은 1.8%로 매우 낮았으며, pH가 1일 때의 표지효율(24.5%)이 pH 2일 때의 표지효율(0.3%)보다 높았다. EDTA  $\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  양에 따른 Re-188 황 교질의 표지효율을 보면 0.8 mg 이

있을때가 64.5%로 가장 높았고 EDTA  $\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  양이 증가할수록 표지효율은 감소하였다. 제조한 키트(Sodium thiosulfate 40 mg,  $\text{KReO}_4$  0.8 mg, EDTA  $\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.8 mg)를 1 시간 가열하여 Re-188 황 교질을 만들었을때 표지효율은 64.5±5.8% (n=5)이었고, 정제한 후 방사화학적 순도는 99% 이상이였으며 pH는 5였다.

Re-188 황 교질의 안정성을 보기 위하여 실온 방치시와 사람혈청 및 활액과 반응시킨 후 Re-188 황 교질의 방사화학적 순도를 측정할 결과 실온에서 24 시간, 사람혈청과 활액에서 72 시간까지 모두 99% 이상으로 매우 안정하였다.

Re-188 황 교질의 입자크기 분포를 여러종류의 필터를 사용하여 측정하였을때 0.22  $\mu\text{m}$  이하의 Re-188 황 교질 입자는 0.0%, 0.22~1  $\mu\text{m}$  사이의 입자는 0.2%, 1~5  $\mu\text{m}$ 는 11.2%, 5~10  $\mu\text{m}$ 는 35.8%, 10  $\mu\text{m}$  이상의 입자는 52.8%로 나타났다. 주사전자현미경을 사용하여 관찰한 Re-188 황 교질의 입자형태는 구형으로 대략 1~1.5  $\mu\text{m}$ 의 직경을 보였다 (Fig. 1).

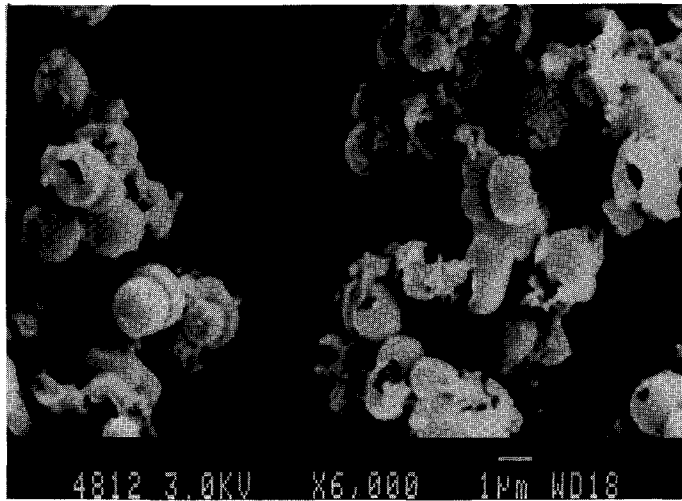
Re-188 황 교질을 마우스의 꼬리정맥으로 주사하고 1 시간 후에 각 장기에 대한 섭취율을 측정할 결과를 Table 2에 나타내었다. 폐와 간의 섭취율이 37.30±5.36, 32.33±5.79% ID/organ으로 가장 높았고, 근육의 섭취율은 6.60±0.02% ID/organ이였으며, 이 외의 장기들의 섭취율은 모두 낮았다.

마우스의 복강내에 Re-188 황 교질을 주사하고

**Table 3.** Biodistribution of Re-188 Sulfur Colloid Post Intraperitoneal Injection in Mice (% ID/organ)

	1 h	3 h	6 h	24 h
Blood	0.05±0.02	0.06±0.02	0.06±0.01	0.06±0.03
Muscle	0.03±0.03	0.85±1.42	0.12±0.16	0.29±0.14
Fat	0.06±0.08	0.09±0.15	0.05±0.08	0.04±0.04
Heart	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Lung	0.02±0.01	0.01±0.01	0.04±0.04	0.04±0.03
Brain	0.00±0.00	0.00±0.00	0.01±0.01	0.01±0.01
Bone	0.00±0.00	0.00±0.00	0.01±0.01	0.04±0.07
Sum	0.10±0.06	0.92±1.43	0.21±0.15	0.41±0.09

Mean±S.D. (n=3)



**Fig. 1.** Scanning electron microscopy of Re-188 sulfur colloid.

**Table 4.** Excretion of Re-188 Sulfur Colloid Post Intraperitoneal Injection in Mice (%)

	24 h	48 h	70 h
Urine	1.06±0.24	1.84±0.31	2.68±0.80
Feces	0.44±0.15	0.68±0.12	0.95±0.17

Mean±S.D. (n=3)

1, 24 시간 후의 장기의 섭취율을 측정하였을때, 복강외의 장기 섭취율은 모두 합하여도 0.1±0.1 (1 시간), 0.4±0.1 (24 시간)% ID/organ으로 매우 낮아 복강외로의 유출은 거의 없었음을 확인하였다(Table 3). Re-188 황 교질을 마우스의 복강내에 주사한 후

뇨와 대변으로 배설되는 양을 70 시간까지 측정한 결과 각각 2.68±0.80와 0.95±0.17%로 나타났다 (Table 4).

Re-188 황 교질을 토끼의 무릎관절낭내에 주사하고 24 시간 후에 측정한 장기의 단위 그램당 섭취율은 모두 0.1% ID/g 이하로 매우 낮았다.

## 고 찰

베타선을 방출하는 방사성동위원소를 관절염 활액막 절제술에 사용한 것은 40 년 이상이 되었다. 그러나 사용 초기에는 방사성물질이 관절낭에서 입파 절로 많은 양이 유출됨이 관찰되고<sup>12)</sup>, 가격이 비싸

**Table 5.** Biodistribution of Re-188 Sulfur Colloid Post Intraarticular Injection in Normal Rabbits (% ID/g)

	24 h
Blood	0.01±0.00
Muscle	0.01±0.01
Fat	0.01±0.01
Heart	0.00±0.00
Lung	0.01±0.00
Liver	0.00±0.00
Spleen	0.03±0.04
Stomach	0.01±0.00
Intestine	0.01±0.00
Kidney	0.01±0.00
Bone	0.02±0.01
Mean±S.D. (n=3)	

서 널리 사용되지는 않았다. 현재 관절염 활액막 절제술에 사용되는 방사성동위원소 중 Y-90이 가장 효과적인 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. 그러나 이것은 감마선을 방출하지 않아 정확한 유출량을 확인할 수 없는 단점이 있다. Re-188은 Y-90처럼 높은 에너지의 베타선을 방출하는 방사성동위원소로 Y-90에 비하여 반감기가 짧으며, 영상화가 가능한 감마선을 동시에 방출한다. Re-188의 짧은 반감기는 반복 투여를 용이하게 하며, Re-188의 감마선은 치료 후에 경과추적 및 적절한 선량계산을 가능하게 한다. 최근 W-188/Re-188 발생기의 개발로 Re-188을 보다 쉽게 사용할 수 있게 되어 Re-188을 방사선 활액막 절제술에 사용하려는 연구가 활발하게 이루어지고 있다<sup>2,9)</sup>.

Grillenberger 등<sup>2)</sup>이 제조한 Re-188 황 교질은 활액에서의 안정성을 보았을 때 50 시간에서 방사화학적 순도가 95% 이상으로 나타났으며, 상업적으로 시판되는 Re-186 황 교질(CIS bio international, Paris, France)은 약 35%였다. 우리가 제조한 Re-188 황 교질의 활액에서의 안정성을 70 시간까지 관찰하였을 때 Re-188 황 교질의 방사화학적 순도가 99% 이상으로 매우 안정한 것으로 나타났다.

방사선 활액막 절제술에 사용하는 방사성 교질은 입자의 크기가 2~5 μm일때 관절내에서 관절밖으로

의 유출을 방지할 수 있는 크기라고 보고되었다<sup>1)</sup>. Wang 등<sup>9)</sup>이 표지한 Re-188 황 교질은 1~5 μm 범위의 입자가 65%였다. 반면에 본 실험실에서 표지한 Re-188 황 교질의 입자는 필터를 사용하여 측정하였을 때 10 μm 이상이 52.8%를 보였다. 마우스의 정맥내 투여시 폐와 간의 섭취가 높은 것은 50 μm 이상의 Re-188 황 교질이 존재한다는 것을 시사하며<sup>14)</sup>, 이것이 관절낭이나 복강내 투여시 유출되지 않는 이유로 생각된다. 그러나 주사전자 현미경을 사용하여 측정한 Re-188 황 교질의 크기는 주로 1~1.5 μm로 나타난 것을 보면, 이러한 결과들이 Re-188 황 교질이 표지 후 응집현상을 일으켜 나타나는 것으로 생각할 수 있다. Szymendera 등<sup>15)</sup>은 In-113 교질 표지시 가열시간이 5 분이였을 때는 교질의 입자크기가 평균 0.5 μm이었고, 6 분 동안 가열하였을때는 2.0 μm로 증가하는 것으로 보아 방사성 교질의 입자크기는 표지시의 가열시간에 따라 달라질 수 있다고 하였다. 따라서 Re-188 황 교질을 방사선 활액막 절제술에 사용하기 위해서는 적절한 입자크기를 만드는 것이 필요하다.

Re-188 황 교질은 치료용으로 아주 좋은 물리적 성질을 갖고 있으며, 표지효율 및 안정성이 높았다. Re-188 황 교질의 입자크기 분포를 좀 더 개선하면 방사선 활액막 절제술 및 복강내 전이암 치료 등에 안전하게 사용 할 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적:** Re-188 황 교질을 제조하여 관절염 활액막 절제술, 복강내 암전이 치료제로서의 사용 가능성을 알아 보았다. **대상 및 방법:** Re-188 황 교질의 표지에 EDTA Na<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O의 양, KReO<sub>4</sub>의 존재유무, pH의 영향을 관찰하였다. Re-188 황 교질의 안정성을 실온에서 24 시간, 사람혈청과 활액에서 72 시간 동안 관찰하였다. Re-188 황 교질의 입자 크기 분포는 여러 가지 크기의 필터를 사용하여 측정하였다. Re-188 황 교질을 실험 동물에 투여하여 생체내 분포와 체외 대사량을 관찰하였다. **결과:** Re-188 황 교질은 sodium thiosulfate 40 mg, EDTA Na<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 0.8 mg, KReO<sub>4</sub> 0.8 mg, pH 1의 조건에서 60 분동

안 가열시 표지효율이  $64.5 \pm 5.8\%$  ( $n=5$ )로 가장 높았고, 이를 정제하였을때 방사화학적 순도는 99% 이상이었다. Re-188 황 교질은 실온에서 24 시간, 혈청과 활액에서 72 시간 동안 모두 방사화학적 순도가 99%이상으로 매우 안정하였다. Re-188 황 교질의 입자크기 분포는  $1 \mu\text{m}$  이하가 0.3%,  $1 \sim 5 \mu\text{m}$  11.2%,  $5 \sim 10 \mu\text{m}$  35.8%,  $10 \mu\text{m}$  이상은 52.8%으로 나타났다. 마우스의 꼬리정맥으로 Re-188 황 교질을 주사한 후 1 시간에 폐와 간의 섭취율( $37.30 \pm 5.36$ ,  $32.33 \pm 5.79\%$  ID/organ)이 가장 높았으며, 근육의 섭취율은  $6.60 \pm 0.02\%$  ID/organ였다. 마우스 복강내에 Re-188 황 교질을 주사한 후 1, 24 시간에 복강외 장기의 섭취율은  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.4 \pm 0.1\%$  ID/organ으로 매우 낮았으며, 주사 후 70 시간까지 뇨와 대변으로 배설된 양은  $2.68 \pm 0.80\%$ 와  $0.95 \pm 0.17\%$ 였다. 토끼 무릎관절에 Re-188 황 교질을 주사한 후 24 시간에 무릎을 제외한 모든 장기에서의 섭취율은  $0.07\%$  ID/g 이하로 매우 낮았다. 결론: 이 실험에서 표지한 Re-188 황 교질은 표지효율과 안정성이 높고 임상적으로 방사선 활액막 절제술 등에 사용할 수 있을것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Noble J, Jones AG, Davis MA, Sledge CB, Kramer RI, Livni E. Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studied with a gamma camera: its application to radiation synovectomy. *J Bone Joint Surg[Am]* 1983;65:381-9.
- Grillenberger KG, Glatz S, Reske SN. Rhenium-188 labeled hydroxyapatite and rhenium-188 sulfur colloid. *Nuklearmedizin* 1997;36:71-5.
- Ruotsi A, Hypén M, Pekonen A, Oka M. Erbium-169 versus triamcinolone hexacetonide in the treatment of rheumatoid finger joints. *Ann Rheum Dis* 1979;38:45-7.
- Vella M, Zuckerman JD, Shorkroff S, Venkatesan P, Sledge CB. Repeat radiation synovectomy with dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates in rheumatoid knees unresponsive to initial injection. *Arthritis Rheum* 1988;31:789-92.
- Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards JCW, Ell PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med* 1995;36:51-7.
- Venkatesan PP, Shortkroff S, Zalutsky MR, Sledgs CB. Rhenium heptasulfide: a potential carrier system for radiation synovectomy. *Nucl Med Biol* 1990;17:357-62.
- Onetti CM, Gutiérrez E, Hliba E, Aguirre CR. Synoviorthesis with  $^{32}\text{P}$ -colloidal chromic phosphate in rheumatoid arthritis-clinical, histopathologic and arthrographic changes. *J Rheumatol* 1982;9:229-38.
- Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassmer P, Felder M. Efficacy and safety of radiation synovectomy with Yttrium-90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. *Br J Rheumatol* 1993;32:383-6.
- Wang SJ, Lin WY, Hsieh BT, Shen LH, Tsai ZT, Ting G, Knapp FF Jr. Rhenium-188 sulphur colloid as a radiation synovectomy agent. *Eur J Nucl Med* 1995;22:505-7.
- Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993;20:1113-27.
- Yoshihara K, Omori T. Technetium and Rhenium. 176 Topics in Current Chemistry. *New York: Springer-Verlag*; 1996.
- Topp JR, Cross EG, Fam AG. Treatment of persistent knee effusions with intra-articular radioactive gold. *Can Med Assoc J* 1975;112:1085-7.
- Davis MA, Chinol M. Radiopharmaceuticals for radiation synovectomy: evaluation of two yttrium-90 particulate agents. *J Nucl Med* 1989;30:1047-55.
- Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 3rd ed. *New York: Springer-Verlag*; 1992.
- Szymendera J, Kaminska J, Radwan M, Zoltowski T. PVP-stabilised indium sulphide colloid for liver and spleen scanning. *Br J Radiol* 1969;42:944-5.