

I-123 표지 지방산의 체내 분포 및 대사(I) : [I-123]15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid(IPPA)

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소[#],
원자력병원 싸이클로트론 응용연구실*

장영수[#] · 이동수 · 정재민 · 서용섭* · 정준기 · 이명철 · 고창순

= Abstract =

Biodistribution and Metabolism of I-123 Labelled Fatty Acid(I) : [I-123]15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid(IPPA)

Young Soo Chang, M.S.[#], Dong Soo Lee, M.D., Jae Min Jeong, Ph.D., Yong-Sup Suh, M.S.*
June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Institute of Radiation Medicine[#], Seoul National University Medical Research Center,
Cyclotron Application Laboratory*, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

I-123 labelled fatty acids are suitable for investigation of regional myocardial metabolism, so they are on the clinical trial. However, the precise properties of these materials are not characterized yet. We have synthesized phenylpentadecanoic acid and labeled this compound with I-123. The purpose of this study was to examine the stability, biodistribution, metabolism and SPECT imaging of [I-123]15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid(I-123-IPPA) that we made. The stability test of I-123-IPPA in serum of rat, mouse and human showed no free I-123 after 1 hour. In biodistribution study in mice for various time intervals after injection(5, 10, 15, 30, 60 minutes), uptake in myocardium was 14.5%ID/g(5 min), and 1.9%ID/heart(5 min), while uptake in muscles was 2.6%ID/g(5 min). Myocardium to blood ratio and myocardium to lung ratio increased for 5 min after injection and then decreased rapidly. Chromatographic data of rat blood and urine showed that little PPA was found in blood and urine at 15-20 min after injection. The myocardial I-123-IPPA SPECT images of a dog with myocardial infarction showed defects similar to those of Tc-99m-MIBI and F-18-FDG. These data suggest that I-123-IPPA is quite stable in vitro and shows favorable biodistribution in mice. SPECT imaging with I-123-IPPA demonstrated infarct zone as photon defect in dog model of myocardial infarction. I-123-IPPA may be used for the evaluation of fatty acid metabolism in clinical trials in Korea. (**Korean J Nucl Med 1998;32:50-60**)

Key Words: I-123-IPPA, Biodistribution, dynamic SPECT

책임저자: 이동수, 서울 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 핵의학과

Tel: (02) 760-2501, Fax: (02) 766-9083, E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr.

※ 이 연구는 원자력 중장기 위탁연구(07-96-005)의 지원에 의해 이루어졌음.

서 론

심근은 에너지원으로 포도당과 지방산을 사용하며 공복 상태에서는 유리 지방산을 포도당보다 우선적으로 사용한다. 평상시 긴 사슬 지방산에 대한 사람 심근의 추출분획(extraction fraction)은 올레인산이 약 45%, 팔미틴산이 약 32%이다^{1, 2)}. 방사성 동위원소를 표지한 긴 사슬 지방산을 심근 질환의 대사 평가에 쓸 수 있을 것이라 기대하고 광범위하게 연구해 왔다³⁾.

Evans 등⁴⁾이 1965년 I-131을 표지한 요오도올레산(iodooleic acid)을 사람에서 심근을 영상화하기 위해 사용하였다. 그 후 올레인산 유사체인 [I-123]-16-iodohexadeca-9-enoic acid^{5, 6)}와 스테아린산 유사체인 17-iodoheptadecanoic acid^{6, 7)}는 빠르게 대사되어 유리된 I-123이 혈액중에 나타나 심근을 영상화 하기에는 적합하지 않음이 곧 알려졌다. 긴 사슬 지방산에 표지하는 방사성옥소를 안정화 시킨 [I-123]15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid(I-123-IPPA)가 개발되었고⁸⁾, 이 I-123-IPPA가 일반적인 지방산의 생화학적 대사 과정을 거친다는 사실이 알려졌다^{9, 10)}. I-123-IPPA는 곧 관상동맥 질환 환자를 진단하거나 심근경색에서 생존심근을 찾는 데 쓰이기 시작하였다^{11, 12)}. 이 외에 [I-123]15-(p-iodophenyl)-3-methylpentadecanoic acid(I-123-BMIPP)¹³⁻¹⁷⁾, [I-123]15-(p-iodophenyl)-3, 3-dimethylpentadecanoic acid(I-123-DMIPP)^{18, 19)} 등 여러 유도체가 보고되어 이 중 I-123-IPPA^{11, 12)}와 I-123-BMIPP²⁰⁻²²⁾는 임상에 쓰이거나 임상 시험 중이다.

우리는 원자력병원 싸이클로트론 응용 연구실에서 제조한 I-123 표지 긴 사슬 지방산 중 I-123-IPPA가 심근 대사와 질환을 평가하는데 쓸 수 있을 정도로 안정한지, 그리고 동물 체내 분포와 체내 대사물의 동태, SPECT 영상은 어떤지 조사하였다. I-123-IPPA를 주사한 마우스에서 시간별 체내 분포를 조사하고 심근경색 실험견에서 SPECT 심근 영상을 얻었다.

대상 및 방법

1. I-123-IPPA 제조

이 실험에 사용한 I-123-IPPA는 원자력병원 싸이클로트론 응용 연구실에서 제조하였다. IPPA를 합성하여 Cu^{2+} 촉매 하에서 I-123을 라디칼치환 반응으로 I-123-IPPA를 표지하고 표지되지 않은 I-123은 C_{18} Sep-Pak(Waters Associates) 칼럼으로 제거하였다.

2. 안정성 실험

I-123-IPPA가 혈중에서 안정한지 보기 위하여 사람의 혈청 및 랫트(SD, 수컷)와 마우스(ICR, 수컷)의 혈청 각 1 ml에 I-123-IPPA 100 μ l(25.9 MBq(700 μ Ci))를 37 $^{\circ}$ C에서 15, 30, 60분간 반응시킨 후 고정상으로 ITLC-SA(Gelman Sciences Inc.)(10 \times 100 mm), 이동상으로 디에틸에테르(Showa Chemicals Inc.)를 사용하여 크로마토그래피를 시행하였다. 결과는 TLC 스캐너(Imaging scanner system 200, Bioscan)로 읽었다.

3. 생체내 분포 실험

마우스(ICR, 수컷, 27 \pm 1.97 g, n=18)의 꼬리 정맥에 I-123-IPPA 0.37 MBq(10 μ Ci)/0.1 ml씩 주사하였다. 5, 10, 15, 30, 60분 후 장기(혈액, 뇌, 지방(복강내), 심장, 장, 신장, 간, 폐, 근육, 비장, 위)를 적출 하여 무게를 측정하고, 감마 카운터(Packard)를 사용하여 각 장기에 섭취된 방사능을 측정하고 결과를 주사량 대비 그람당 기관섭취량(%ID/g)과 주사량 대비 기관섭취량(%ID/organ)으로 나타냈다.

4. 랫트에서 체내 대사

I-123-IPPA의 체내 대사를 보기 위하여 랫트(SD, 수컷, 250 g)를 케타민(ketamine)(50 mg/kg)으로 근육 마취한 후 대퇴정맥을 통하여 I-123-IPPA 185 MBq(5 mCi)를 투여하였다. 투여 후 1, 5, 10, 20분에 혈액을 채취하고 3, 20분에 소변을 채취하였다. 혈액을 원심 분리(3000 rpm, 15분)하여 얻은 혈청을 ITLC-SG(10 \times 100, 10 \times 200 mm)를 고정상으로, 클

로르포름: 메탄올 : 물(20 : 8 : 1.6)을 이동상으로 사용하여 전개한 후 TLC 스캐너로 판독하였다. 채취한 소변도 같은 조건을 사용하여 크로마토그래피를 실행하였다.

5. 실험건에서 후측벽 심근경색 발생

정상 실험건을 림폰(바이엘코리아)과 케타민(유한양행)으로 마취 유도한 후 티오펜탈 나트륨(thiopental sodium)(중외제약)(10 mg/kg)으로 마취 상태를 유지하였다. 기관지 삽관 상태 또는 자발적 호흡이 있는 상태에서 대퇴동맥으로 인도 카테터를 삽입하고, 어린이용 왼쪽 Judkin 카테터를 이용하여 왼쪽 관상동맥 입구에 걸고 관상동맥 조영술을 시행하였다. 좌회선동맥에까지 카테터를 밀어 넣고 다시 선택 조영술을 시행한 후 젤폼을 넣어 색전을 만들었다. 다시 관상동맥을 조영하여 혈류가 차단 되었음을 확립하였다.

6. 심근경색 모델 실험건의 심근 I-123-IPPA SPECT

12시간 이상 금식시킨 심근경색 실험건(20 kg, 수컷)을 케타민(5 mg/kg)으로 유도 마취하고 티오펜탈 나트륨(10 mg/kg)으로 마취한 후 20분마다 티오펜탈 나트륨(2.5 mg/kg)을 투여하여 마취를 유지하였다. I-123-IPPA 약 222-370 MBq(6-10 mCi)를 주사하고 삼중헤드 카메라(Prism 3000, Picker, 미국)와 고해상 평행 구멍 조준기를 이용하여 영상을 얻었다.

I-123-IPPA의 심근 섭취와 제거의 시간 방사능 곡선을 고려하여 1분 짜리 단위영상을 연속 영상 획득 방식으로 30 개 얻었다. 30 개를 모두 합한 영상을 기준으로 하여 나머지 30 개를 재구성하였다. 심근과 심실이 비교적 잘 구별되는 3분에서 10분 사이의 영상을 합하여 심근 횡단면 단축상을 구성하였다. 장축을 정하고 수평, 수직 장축상과 단축상을 만들었다.

7. 심근경색모델 실험건의 심근 Tc-99m-MIBI SPECT와 F-18-FDG PET

경색 2일 후 Tc-99m-MIBI를 222-370 MBq(6-10

mCi) 주사하고 삼중헤드 카메라를 이용하여 심근을 촬영하여 경색을 확인하였다.

I-123-IPPA를 촬영한 후 곧 이어 PET스캐너로 실험건을 옮기고 Ge-68 을 이용하여 투과 스캔을 하였다. F-18-FDG를 1850 MBq(5 mCi)를 주사하고 40 분 후에 20분간 방출 영상을 얻었다. Hann 여과기를 이용하여 재구성하여 얻은 횡단면 영상을 장축을 정하여 수직 수평 장축 영상과 단축 영상을 얻었다.

결 과

1. I-123-IPPA 표지 효율

I-123-IPPA의 표지 효율은 95% 이상이었다.

2. 안정성 실험

I-123-IPPA를 랫트와 마우스 혈청과 섞어 반응시킨 시료를 크로마토그래피한 결과 혈청 종류와 상관없이 60분 반응한 시료까지도 모두 이주 전선(migration front)에서 방사능의 대부분이 계속되었다. 즉 60분 반응한 시료는 혈청에서 유리 I-123이 검출되지 않았다(그림 1).

3. 마우스 생체내 분포 실험

표 1과 표 2는 마우스를 이용한 생체내 분포 실험 결과이다. 심장의 주사량 대비 그람당 기관섭취량은 5분에 14.5%ID/g이었다. 주사량 대비 기관섭취량은 5분에 1.9, 10분에 1.4, 15분에 1.1, 30분에 0.56% ID/organ로 줄어들었다.

근육에는 I-123-IPPA가 5분 후에 주사량 대비 그람당 기관섭취량이 2.6, 60분에는 1.9%ID/g로 심장보다 늦게 제거되었다. 간에는 주사량 대비 그람당 기관섭취량이 5분에 8.4%ID/g이었다가 60분에는 7.9%ID/g가 남았다.

주사량 대비 그람당 기관섭취량의 심근 대 혈액 섭취 비율과 심근 대 폐 섭취 비율 및 심근 대 간 섭취 비율을 계산하였다(그림 2).

4. 랫트에서 체내 대사

그림 3은 랫트에 I-123-IPPA를 투여하고 1, 5, 10, 20분 후에 얻은 혈액을 원심 분리하여 혈청을 크로

표 1. 마우스에서 I-123-IPPA의 체내 분포. (주사량 대비 그람당 기관섭취량) (%ID/g)

	5분	10분	15분	30분	60분
혈액	3.94 ± 0.85	5.11 ± 0.75	4.15 ± 0.05	3.23 ± 1.29	3.54 ± 0.67
뇌	0.43 ± 0.01	0.37 ± 0.04	0.34 ± 0.05	0.26 ± 0.05	0.29 ± 0.07
지방	2.44 ± 0.40	2.40 ± 0.25	2.34 ± 0.06	1.57 ± 0.57	1.82 ± 0.53
심장	14.49 ± 5.19	8.94 ± 0.43	7.68 ± 1.26	4.60 ± 1.83	3.42 ± 0.62
장	1.32 ± 0.15	2.02 ± 0.38	1.94 ± 0.28	2.94 ± 0.89	3.04 ± 0.58
신장	5.34 ± 0.54	6.42 ± 0.26	5.69 ± 0.62	6.48 ± 2.75	6.38 ± 1.53
간	8.39 ± 0.71	8.64 ± 0.51	7.86 ± 0.35	6.75 ± 3.28	7.89 ± 4.37
폐	8.64 ± 0.77	7.91 ± 0.38	6.82 ± 0.85	3.96 ± 1.60	4.78 ± 0.37
근육	2.60 ± 0.48	3.17 ± 0.81	2.35 ± 0.34	2.01 ± 1.11	1.97 ± 0.37
비장	2.02 ± 0.46	2.04 ± 0.22	1.99 ± 0.7	1.32 ± 0.53	1.41 ± 0.20
위	2.89 ± 0.82	4.31 ± 0.75	5.29 ± 0.53	3.88 ± 1.58	5.05 ± 2.95

평균 ± 표준편차 (각 집단별 개체수 : 3)

표 2. 마우스에서 I-123-IPPA의 체내 분포. (주사량 대비 기관섭취량) (%ID/organ)

	5분	10분	15분	30분	60분
혈액	5.27 ± 0.93	6.74 ± 0.87	5.65 ± 0.56	4.03 ± 1.33	4.04 ± 0.61
뇌	0.20 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.02
지방	0.46 ± 0.05	0.44 ± 0.03	0.45 ± 0.02	0.27 ± 0.08	0.29 ± 0.04
심장	1.95 ± 0.85	1.37 ± 0.08	1.11 ± 0.25	0.56 ± 0.13	0.35 ± 0.12
장	4.27 ± 0.65	7.52 ± 1.37	6.73 ± 0.49	8.68 ± 2.60	9.12 ± 1.22
신장	2.33 ± 0.12	2.47 ± 0.23	2.24 ± 0.58	2.29 ± 0.63	1.91 ± 0.51
간	15.56 ± 1.23	14.28 ± 2.55	12.55 ± 1.20	11.81 ± 2.10	9.74 ± 2.31
폐	1.94 ± 0.27	1.70 ± 0.13	1.44 ± 0.35	0.68 ± 0.28	0.86 ± 0.07
근육	30.12 ± 5.76	35.82 ± 8.18	27.44 ± 3.10	21.37 ± 9.96	19.75 ± 5.48
비장	0.35 ± 0.11	0.34 ± 0.08	0.36 ± 0.06	0.41 ± 0.22	0.27 ± 0.04
위	1.28 ± 0.16	1.91 ± 0.03	2.13 ± 0.14	1.29 ± 0.08	1.71 ± 0.87

평균 ± 표준편차 (각 집단별 개체수 : 3)

마토그래피한 결과다. I-123-IPPA는 투여 후 바로 분해되었으며 시간이 갈수록 대사물질의 양이 많아졌다.

랫트에 I-123-IPPA를 투여하고 3, 20분 후 얻은 소변을 크로마토그래피한 결과를 그림 4에 나타냈다. 3분 후에는 I-123-IPPA와 크게 다르지 않았으나 20분 후의 소변에는 원점(Rf)에 절정이 나타나고 I-123-IPPA의 Rf보다 낮은 다른 절정이 나타났다. 분해되지 않은 I-123-IPPA는 거의 보이지 않았다.

5. 실험건에서 후측벽 심근경색 발생

심근경색을 만들기 전에는 정상이었던 Tc-99m-MIBI 심근 SPECT(그림 5가)가 심근경색을 만든 후 2 일째에 후측벽에 결손이 보였다(그림 5나). 심근 후측벽의 결손을 보고 후측벽 심근에 경색이 일어났음을 확인하였다.

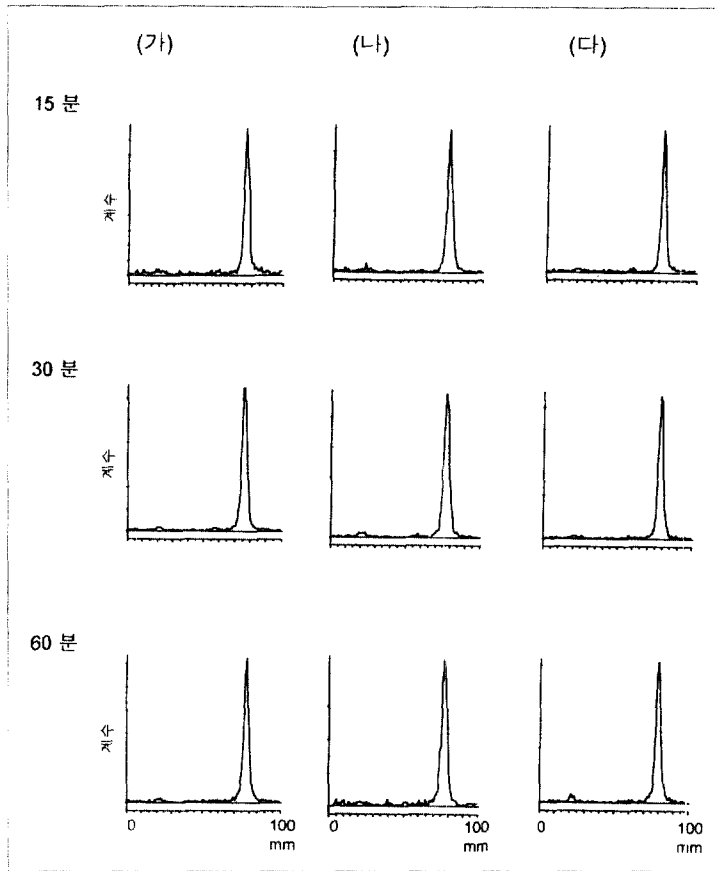


그림 1. 여러 혈청에서 I-123-IPPA의 반응(37°C) 시간별 크로마토그램.
(가) 사람 혈청 (나) 랫트 혈청 (다) 마우스 혈청

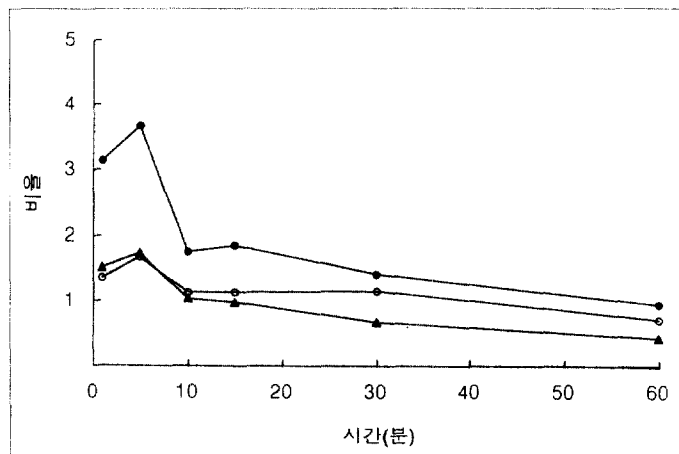


그림 2. 각 시간별 심근 대 혈액 섭취율비(●), 심근 대 폐 섭취율비 (○)와 심근 대 간 섭취율비(▲)(%ID/g).

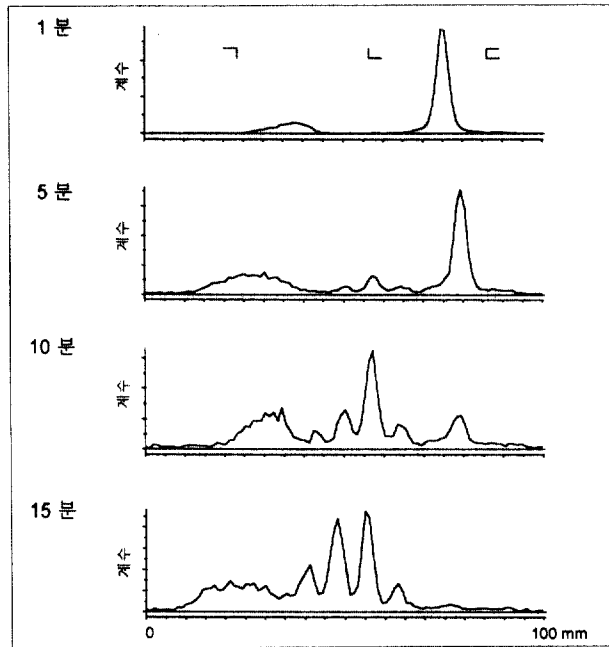


그림 3. 랫트에 I-123-IPPA 투여 후 시간별 혈청의 크로마토그램.
 □ : I-123 L : 대사물 C : I-123-IPPA

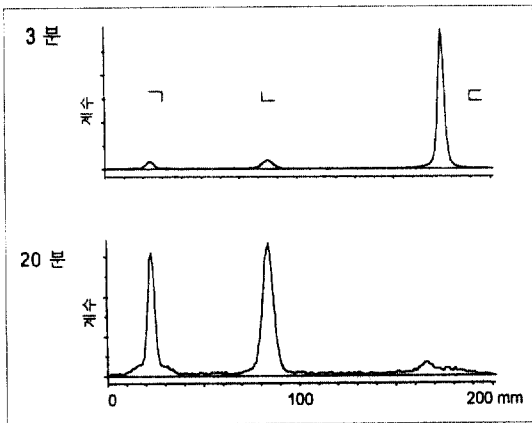


그림 4. 랫트에 I-123-IPPA 투여 후 시간별 소변의 크로마토그램.
 □ : I-123 L : 대사물 C : I-123-IPPA

6. 심근경색모델 실험견의 심근 I-123-IPPA SPECT

Tc-99m-MIBI 심근 SPECT에서 후벽에 결손이 보이는 곳(그림 6가)에 I-123-IPPA 섭취도 결손으로 나타났다(그림 6나). F-18-FDG PET에도 후벽의 대

사가 감소하였다(그림 6다).

고 찰

심근의 지방산 대사를 SPECT로 평가하기 위하여 사용되는 긴 사슬 지방산의 표지에 I-123이 가장 적합한 방사성동위원소로 알려져 있다²⁾. I-123은 영상화에 적절한 감마선을 내고 유기분자에 표지 하기 쉬운 화학적 성질을 지니며, 크기가 메틸기와 비슷하여 지방산의 입체구조를 별로 변화시키지 않는다³⁾. Tc-99m은 물리적 성질이 영상화에 적합하고 경제적이지만 지방산에 표지 하려면 비교적 큰 착화물이 필요하며, 이 착화물이 지방산의 입체화학적 구조를 변화시켜 심근 섭취를 감소시킨다^{3, 23)}.

이상적인 방사성동위원소 표지 심근 영상용 지방산은 천연 지방산과 같이 심근에 섭취되고 대사되며 동시에 심근과 배후방사능의 대조도가 우수한 대사 특성을 보이는 것이어야 한다³⁾. 심근의 베타 산화율을 반영하여 심근에 섭취되었다가 제거되는 방사화합물은 PET용으로 1번 탄소에 C-11을 표지한 팔미

그림 5. 정상실험견 심근 경색을 만들기 전(가)과 후측벽 심근경색 실험견 (나)의 심근 Tc-99m-MIBI SPECT.

그림 6. 후측벽심근경색모델견의 I-123-IPPA SPECT(가), Tc-99m-MIBI SPECT(나), F-18-FDG PET(다) 심근 영상.

트산이 널리 쓰였다²⁾. 1번 탄소에 C-11을 표지 하면 첫 번째 베타 산화만으로도 C-11-CO₂가 생성되고 CO₂는 생성 즉시 혈액을 통해 폐를 거쳐 호기로 공기 중으로 배출된다. 이 제거율로 심근 베타산화를 평가한다. C-11-팔미트산은 C-11을 붙인 위치가 1번 탄소인데 비해 I-123은 천연 지방산이나 I-123-IPPA 모두 오메가 탄소에 표지 하였다. 표지 위치가 다르기도 하지만 이와 상관없이 베타 산화 후 심근에서 혈액으로 유리되는 I-123 또는 I-123표지 작은 분자들은 제거되는 양상이 C-11-CO₂와 다르다. 이 중에 천연 지방산 자체를 I-123으로 표지한 화합물이 심근에서 대사되어 생성된 유리 I-123은 혈액 속에 나오면 갑상선과 위 신장에 섭취되어 혈액에서

제거된다. 유리 I-123은 혈액 제거 속도가 늦다⁵⁻⁷⁾. I-123-IPPA는 I-123표지 천연 지방산과 달리 I-123을 폐놀 고리에 붙여 넣었기 때문에 심근에서 대사된 산물이 요오도벤조산이 되어 혈액으로 방출되고, 이것은 신장을 통해 매우 빨리 제거된다 한다⁹⁾. 꼭 같이 오메가 위치에 표지 하였지만 천연지방산은 대사되어 유리된 I-123이 대조도를 떨어뜨리는데 비해 I-123-IPPA는 표지된 I-123이 대사물과 결합한 상태에서 비교적 안정하고 이 대사물이 빨리 제거되므로 심근 영상을 만드는데 유리하다.

I-123-IPPA를 투여한 랫트의 혈액과 소변의 크로마토그램(그림 3, 4)을 보면 I-123-IPPA가 투여 후 바로 조직에 섭취, 대사되어 혈액에 대사 물질이 많

이 만듦을 알 수 있다. 15분 후에 I-123-IPPA 원래 물질은 혈액에 거의 남아 있지 않았다. I-123-IPPA를 시험관내에서 혈청과 혼합하였을 때는 상당히 오랫동안 안정한데 생체내에 주사하면 혈액에 대사 물질이 나타나는 것은 말초 조직에서 대사되기 때문인 것 같다. 말초 조직 중에도 특히 마우스의 주사량 대비 기관섭취량 체내 분포(표 2)를 보면 근육, 간장과 심장이 주요 대사 조직이라 추측되었다. 단위 조직 무게(표 1)별로 보면 오히려 심장과 폐와 간의 기여도가 컸다. 혈액에 나타난 방사능이 중간 대사물질로 구성되었고 이 대사물질 일부는 I-123과 구별되지 않을 정도(Rf=0)로 작은 분자에 결합된 I-123 방사능이었다(그림 3-ㄱ). 이 작은 분자에 결합된 I-123 방사능(그림 3-ㄴ)이 소변에도 나타나는 것(그림 4-ㄴ)으로 보아 주사 후 초기(I-15분)의 심근 대 혈액의 섭취율비(대조도)가 심근 섭취와 대사 뿐 아니라 대사 중간/ 최종 산물이 신장을 통해 배설되는 정도와의 균형에 의해 결정됨을 알 수 있다. 즉 I-123-IPPA는 심근에 많이 섭취되는데 심근 조직에서 대사되어 혈액에 재유입된 물질을 만들고 이 물질들이 신장으로 비교적 빨리 제거된 것으로 생각한다.

I-123-IPPA는 C-11-팔미트산보다 심근 섭취율이 더 높다¹⁰⁾. 그림 2에 나타난 것 같은 혈액과 간 또는 폐와의 대조도는 I-123-IPPA로 심근을 영상화 할 수 있음을 나타냈다. 실험견에서 얻은 영상은 정상 심근에 섭취된 I-123-IPPA가 주사 후 2-3분 후 주위와 가장 잘 구별되며 시간이 지남에 따라 제거되어 구별이 흐려짐을 나타냈다. 따라서 제거율을 보려면 초기(5분) 영상과 후기(30분) 영상을 비교하거나 동적 SPECT를 이용하여 시간 방사능 곡선을 그려야 하였다. I-123-IPPA 제거율을 보는 평면 또는 SPECT 촬영 방법이 이미 임상에서 심근 질환을 평가하기 위하여 적용되었다^{11, 12)}.

최근에는 더 선명한 SPECT 영상을 얻기 위하여 지방산의 베타 산화 대사를 늦출 수 있도록 베타 산소 위치에 메틸기를 가지는 구조인 I-123-BMIPP¹³⁻¹⁷⁾와 I-123-DMIPP^{18,19)}가 합성되어 그 특성이 밝혀지고 임상 적용이 시도되었다. I-123-IPPA에 비해 I-123-BMIPP는 심근 조직에서 쉽게 제거되지 않고

섭취되어 F-18-FDG처럼 대사율이 I-123- BMIPP섭취량과 비례할 것으로 기대되었다. 그러나 실제로는 심근에 섭취된 I-123-BMIPP가 시간이 지나면 상당량 제거됨이 알려졌다¹⁶⁾. 이 제거량이 무엇을 나타내는지 I-123-BMIPP 섭취량은 베타 산화 대사율을 얼마나 반영하는지 확실하지 않다¹⁶⁾.

심근의 지방산 대사를 SPECT로 영상화하려면 Tc-99m-MIBI나 F-18-FDG와 달리 제거율을 영상화 할 방법을 확립하여야 한다. 다행히 최근 개발된 SPECT 카메라에는 멈춰 영상을 획득하는 방법(step and shoot) 대신 연속 영상 획득(continuous acquisition) 기능이 있고 이를 이용하여 단위영상(frame) 방식으로 동적 SPECT 영상 획득이 가능하다^{12, 20)}. 우리는 I-123-IPPA가 심근에 섭취되었다가 다시 제거되는 특성을 고려하여 1분 짜리 단위영상을 30개 얻고 어느 영상에서 대조도가 가장 뚜렷한지 조사하였다. 예상하였던 대로 5분 전후에서 가장 심근과 심실의 대조가 뚜렷하여 3분에서 10분 사이의 영상을 합(add)하여 그림 5와 6에 나타난 영상을 만들었다. 심근경색모델 실험견에서 Tc-99m-MIBI와 F-18-FDG의 심근 영상이 서로 비슷하게 후측벽 부위의 섭취에 결손이 보였다(그림 6). I-123-IPPA도 같은 부위에 섭취 결손을 보였고 이 부분의 I-123-IPPA의 제거율은 아예 섭취 결손이기 때문에 평가하기 곤란하였다. 정상 심근의 I-123-IPPA 심근 조직 섭취와 제거율, 섭취와 제거율을 평가하는 동적 SPECT 방법 등을 확립하여야 한다고 생각한다. 특히 같은 실험실에서 제조에 성공한 I-123-BMIPP¹⁷⁾나 새로 제조를 시도하고 있는 I-123-DMIPP의 심근 섭취와 동태를 조사하기 위하여서도 동적 SPECT 프로토콜과 분석 방법을 확립할 필요가 있다.

우리는 이 연구에서 원자력병원 싸이클로트론 응용 연구실에서 제조한 I-123 표지 긴 사슬 지방산 중 I-123-IPPA가 심근 대사와 질환을 평가하는데 이용할 수 있도록 안정하며 동물 체내 분포와 체내 대사물질의 동태가 문헌에 보고된 것과 비슷함을 밝혔다. 그러나 우리는 이 연구에서 I-123-IPPA가 어떤 경로를 통하여 대사되는지, 초기 섭취율이 나타내는 것이 트리글리세리드 풀에 함유되는 것인지 베타 산화에 의해 대사되는 것인지 또는 둘 다인지, I-123-

IPPA 대사는 베타 산화를 얼마나 반영하는지를 밝히지 않았다. I-123-IPPA가 세포에 섭취되면 한 번에 요오도벤조산까지 분해되어 제거되는지^{2, 3, 9)} 또는 중간 산물이 되었다가 다시 심근이나 간 또는 전신 근육에 섭취되어 대사되는지 역시 모른다. 다만 우리는 중간 산물이 여럿 보이는 것으로 보아 중간 대사물이 심근이나 근육 간 등에서 대사되었다가 일단 혈액으로 유입되고 또 대사되지 않을까 하는 것을 간접적으로 시사하는 실험 결과(그림 3, 4)를 얻었을 뿐이다.

우리는 소변의 크로마토그램에 나타난 Rf값이 중간인 대사물과 원점에 보이는 물질이 각각 무엇을 나타내는지 분리하지 않았다. Rf값이 0인 물질은 유리 I-123일 수도 있고 I-123 표지 작은 분자일 수도 있다. 혈액 대사 물질을 크로마토그래피한 결과에는 중간 대사물이 여럿 보이고 원점에 방사능이 많이 보이는 것(그림 3 ㄱ) 소변에는 원점에 방사능이 보이는 것(그림 4 ㄱ)이 첫째, 생성된 I-123 표지 작은 분자가 워낙 신장으로 빨리 배설되어 그러한지 둘째, 간 또는 신장이 중간 산물을 처리하는 알려지지 않은 기전을 작동하고 있는지 또는 두 가지 이유 모두 때문인지 알 수 없었다. 소변의 크로마토그램 원점에 보이는 방사능이 유리 I-123 이라면 첫째, 유리 I-123이 어디서 생성된 것인지, 둘째, 역동학적인 관점에서 볼 때 유리 I-123이 I-123 표지 천연 지방산에서처럼 혈액 풀에 섞여 배후방사능 노릇을 하지 않고 I-123-IPPA의 경우는 왜 쉽게 배설되는 것인지, 또는 셋째, I-123-IPPA가 I-123 표지 작은 분자와 유리 I-123이 반반으로 나뉘어 배설되는지 모른다. 특히 Reske 등⁹⁾의 초기 보고와 같이 심근 조직에서 대사된 I-123-IPPA 대사 산물은 그대로 혈액을 거쳐 신장으로 바로 배설되는 것인지 다시 조사할 필요가 크다고 생각한다.

이상의 결과는 원자력병원 싸이클로트론 응용 연구실에서 제조한 I-123-IPPA가 알려진 특성들을 지니고 있으며 안정하여 심근 SPECT로 영상을 얻을 수 있으므로 심근 질환의 대사를 평가하는데 사용할 수 있음을 시사하였다.

요 약

국내에서 제조한 I-123-IPPA의 안정성 및 동물 체내 분포와 대사, 그리고 SPECT 영상 분석 방법을 연구하였다.

I-123-IPPA의 안정성을 보기 위하여 사람 및 랫트와 마우스 혈청과 반응시킨 후 1 시간 동안 관찰한 결과 I-123이 유리되지 않았다. 마우스에 I-123-IPPA 투여 후 장기를 적출 하여 본 체내 분포는 심장의 단위무게당 섭취는 5분에 14.5%ID/g, 기관당 섭취는 1.9%ID/organ 이었다. 주사량 대비 심장 섭취율은 주사 60분에 처음의 1/4-1/6로 줄었다. 심근 대 혈액 비와 심근 대 폐와 심근 대 간 섭취 비는 I-123-IPPA 투여 후 처음 5분까지 증가하다가 이후 계속 감소하였다. 랫트에 I-123-IPPA를 투여한 후 혈액과 소변 크로마토그래피에는 I-123-IPPA가 15-20분 후에 혈액이나 소변 중에 I-123-IPPA는 거의 남지 않고 여러 중간 물질이 되었다. 심근경색 실험견에 경색을 만들기 전과 후에 시행한 심근 동적 SPECT에서 정상 심근은 I-123-IPPA가 섭취되었다가 제거되는 모습으로, 경색 부위는 I-123-IPPA의 섭취 결손으로 보였다. 심근의 I-123-IPPA SPECT에 보이는 결손은 Tc-99m-MIBI SPECT와 F-18-FDG PET에 보이는 결손과 비슷하였다.

이상의 결과는 원자력병원 싸이클로트론 응용 연구실에서 제조한 I-123-IPPA가 심근 질환의 대사를 평가하는데 사용할 수 있음을 나타낸다.

참 고 문 헌

- 1) Rothlin ME, Bing RJ: Extraction and release of individual free fatty acids by the heart and fat depots. *J Clin Invest* 1961;40:1380
- 2) Skorton DJ, Schelbert HR, Wolf GL, Brundage BH: Metabolic imaging with single-photon emitting tracers. Second Edition. In: Marcus cardiac imaging: A companion to Braunwald's heart disease. pp 1020-1033, USA, W.B. Saunders Co. 1996
- 3) Knapp FF, Jr, Kropp J: Iodine-123-labelled fatty acids for myocardial single-photon emission tomography: current status and future perspec-

- tives. *Eur J Nucl Med* 1995;22:361-381
- 4) Evans JR, Gunton RW, Baker RG, Beanlands DS, Spears JC: Use of radioiodinated fatty acids for photoscans of the heart. *Circ Res* 1965;16:1-10
 - 5) Poe ND, Robinson GD, Graham S, MacDonald NS: Experimental basis for myocardial imaging with ¹²³I-labelled hexadecanoic acid. *J Nucl Med* 1976;17:1077-1082
 - 6) Poe ND, Robison DG, Zielinski FW, Cabeen WR, Smith JW, Gomes AS: Myocardial imaging with ¹²³I-heptadecanoic acid. *Radiology* 1977;124:419-424
 - 7) Freundlieb C, Hoeck A, Vyska K, Feinendegen LE, Machulla HJ, Stoecklin G: Myocardial imaging and metabolic studies with [17-¹²³I] iodoheptadecanoic acid. *J Nucl Med* 1980;21:1043-1050
 - 8) Machulla HJ, Stoecklin G, Kupfernagel C, Freundlieb C, Hock A, Vyska K, Feinendegen LE: Comparative evaluation of fatty acids labelled with C-11, Cl-34m, Br-77 and I-123 for metabolic studies of the myocardium: Concise communication. *J Nucl Med* 1978;19:298-302
 - 9) Reske SN, Sauer W, Machulla HJ, Winkler C: 15(p-[I-123]iodo-phenyl)pentadecanoic acid as a tracer of lipid metabolism: Comparison with [1-C-14]palmitic acid in murine tissues. *J Nucl Med* 1984;25:1335-1342
 - 10) Kropp J, Ambrose KR, Knapp FF, Nissen HP, Biersack HJ: Incorporation of radioiodinated IPPA and BMIPP fatty acid analogues into complex lipids from isolated rat hearts. *Nucl Med Biol* 1992;19:283-288
 - 11) Quion JV, Piriz JM, Ahlberg AW, Mascitelli VA, White M, Orlandi C, Teallefer R, Waters D, Heller GV: I-123 Iodophenylpentadecanoic acid(IPPA) versus Tc-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging in coronary patients. *J Nucl Med (Abstract)* 1996;37:37P
 - 12) Richter WS, Beckmann S, Cordes M, Schuppenhauer T, Schanti M, Munz DL: Dynamic IPPA-SPECT for prediction of wall motion recovery after acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med(abstract)* 1996;23:1052
 - 13) Knapp FF, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 1986;12:S39-S44
 - 14) Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, Aoshima S, Kobayashi A, Yamazaki N, Kawai H, Kaneko M: Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1992;33:6-13
 - 15) Dormehl IC, Hugo N, Rossouw D, White A, Feinendegen LE: Planar myocardial imaging in the baboon model with iodine-123-15-(iodophenyl)pentadecanoic acid(IPPA) and iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid(BMIPP), using time-activity curves for evaluation of metabolism. *Nucl Med Biol* 1995;22:837-847
 - 16) Fujibayashi Y, Nohara R, Hosokawa R, Okuda K, Yonekura Y, Tamaki N, Konish J, Sasayama S, Yokoyama A: Metabolism and kinetics of iodine-123-BMIPP in canine myocardium. *J Nucl Med* 1996;37:757-761
 - 17) 장영수, 이동수, 정재민, 서용섭, 정준기, 이명철, 고창순: I-123 표지 지방산의 체내 분포 및 대사(II): [I-123]15-(p-iodophenyl)-3-methyl-pentadecanoic acid (BMIPP)(미발표)
 - 18) Ambrose KR, Owen BA, Goodman MM, Knapp FF: Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid myocardial imaging agents. *Eur J Nucl Med* 1987;12:486-491
 - 19) Sloof GW, Visser FC, Van Eenige MJ, Comans EFI, Teerlink T, Herschied JDM, Van der Vusse GJ, Knapp FF: Comparison of uptake, oxidation and lipid distribution of 17-iodoheptadecanoic acid, 15-(iodophenyl)pentadecanoic acid and 15-(p-iodophenyl)-3,3-dimethylpentadecanoic acid in normal canine myocardium. *J Nucl Med* 1993; 34:649-657
 - 20) Matsunari I, Saga T, Taki J, Akashi Y, Hirai J, Wakasugi T, Aoyama T, Matoba M, Ichiyonagi K, Hisada K: Kinetics of iodine-123-BMIPP in patients with prior myocardial infarction: Assessment with dynamic rest and stress images compared with stress Thallium-201 SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:1279-1285
 - 21) Franken PR, Dendale P, Block P: Functional outcome of myocardial segments showing discordant perfusion and function early after infarction. Relationship with fatty acid metabolism. *J Nucl Med* 1997;38:110P
 - 22) Nakata T, Hashimoto A, Kobayashi H, Tsuchihashi T, Miyamoto K, Tanaka S, Fujimori K, Ohhori K, Shimamoto K: Discordancy of myocardial perfusion and metabolism augmented by

pre-infarction angina and functional recovery: A possible link with protective effect of pre-infarct angina. *J Nucl Med* 1997;38:110P

23) Mach RH, Kung HF, Jungwiattananaporn P,

Guo Y-Z: Synthesis and biodistribution of a new class of Tc-99m-labelled fatty acid analogues for myocardial imaging. *Nucl Med Biol* 1991;18:215-226
