

담체가 Re-188-Hydroxyethylidene Diphosphonate의 표지와 생체내분포에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 핵의학교실,¹ 비뇨기과학교실,² 한국과학기술연구원,³ 이화여자대학교 약학대학 약학과,⁴

장영수^{1,4} · 정재민¹ · 김보광¹ · 조정혁³ · 이동수¹ · 정준기¹ · 이승진⁴ · 김인걸² · 이상은² · 이명철¹

Effect of Carrier on Labeling and Biodistribution of Re-188-Hydroxyethylidene diphosphonate

Young Soo Chang, M.S.,^{1,4} Jae Min Jeong, Ph.D.,¹ Bo Kwang Kim, M.S.,¹ Jung-Hyuk Cho, Ph.D.,² Dong Soo Lee, M.D.,¹ June-Key Chung, M.D.,¹ Seung Jin Lee, Ph.D.,³ Ren Jie Jin, M.S.⁴ Sang Eun Lee, M.D.⁴ and Myung Chul Lee, M.D.¹

Department of Nuclear Medicine,¹ Department of Urology,² Seoul National University College of Medicine, Korea Institute of Science and Technology,³ College of Pharmacy Ewha Womans University,⁴ Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Re-188-Hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP) is a new cost-effective agent for systemic radioisotope therapy of metastatic bone pain. We investigated the influence of carrier for labeling and biodistribution of Re-188-HEDP using HEDP kit with or without carrier (KReO₄). **Materials and Methods:** The kits (HEDP 15 mg, gentisic acid 4 mg and SnCl₂·2H₂O 4.5 mg) with or without carrier (KReO₄ 0.1 mg) were labeled with Re-188 solution, made available from an in-house generator by boiling for 15 min. We compared the labeling efficiency and stability of carrier-added and carrier-free preparations of Re-188-HEDP. Biodistribution and imaging studies of each preparation were performed in ICR mice (1.85~3.7 MBq/0.1 ml) and SD rats (74.1~85.2 MBq/0.5 ml). **Results:** The carrier-added preparation showed high labeling efficiency (95% at pH 5) and high stability in serum (88%, 3 hr). However, the carrier-free preparation showed low labeling efficiency (59% at pH 5) and low stability (43%, 3 hr). The carrier-added preparation showed high uptake in bone and low uptake in stomach and kidneys. However, the carrier-free preparation showed lower uptake in bone and higher uptake in both stomach and kidneys, which is supposed to be due to released perhenate. The carrier-added preparation also showed better images with higher skeletal accumulation, lower uptake in other organs and lower soft tissue uptake than the carrier-free preparation. **Conclusion:** The results of these studies clearly demonstrate that addition of carrier perhenate is required for high labeling efficiency, stability, bone uptake and good image quality of Re-188-HEDP. (Korean J Nucl Med 2000;34:344-52)

Key Words: Re-188-HEDP, Carrier, Labeling efficiency, Stability

Received Mar 29, 2000; revision accepted Aug 11, 2000

Corresponding Author: Jae Min Jeong, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, 28 Yongun-dong Chongno-ku, Seoul 110-744, Korea

Tel: 02-760-3805, Fax: 02-745-7690, E-mail: jmjng@snu.ac.kr

서 론

핵의학분야에서 치료용 방사성핵종으로는 iodine-131 (I-131), phosphorus-32 (P-32), strontium-89 (Sr-89), yttrium-90 (Y-90) 등이 많이 사용되고 있으며, 최근에는 samarium-153 (Sm-153), tin-117m, holmium-166 (Ho-166), rhenium-186 (Re-186), rhenium-188 (Re-188) 등과 같은 방사성핵종이 많은 관심을 받고 있다.¹⁻⁴⁾ 특히 발생기를 사용하여 무담체 형태로 얻을 수 있는 핵종에 많은 연구가 진행되고 있다.⁵⁾

Re-188은 molybdenum-99/technetium-99m (Mo-99/Tc-99m) 발생기와 같은 방식으로 생리식염수를 사용하여 tungsten-188/rhenium-188 (W-188/Re-188) 발생기로부터 쉽게 착유하여 생산할 수 있다.^{6,7)} Re-188 ($t_{1/2}=16.9$ hr)은 W-188 ($t_{1/2}=69$ d)이 베타 붕괴를 하면서 생산되며, 높은 베타에너지($E_{max}=2.1$ MeV)뿐만 아니라 영상화에 적합한 155 keV의 감마에너지(15%)를 방출한다. 또한 Re-188은 주기를 표상 진단용으로 널리 사용되는 Tc-99m과 같은 7A 족으로 화학적 성질이 유사하여 Tc으로 표지되는 화합물을 Re으로 표지할 수 있는 장점이 있다.⁶⁾ 특히 Re-188을 표지한 항체⁸⁻¹⁰⁾ 및 dimercaptosuccinic acid (DMSA)와 같은 리간드¹¹⁻¹³⁾를 암치료용으로 개발하려는 연구가 진행되고 있으며, colloid에 표지하여 관절염의 치료에 사용할 수 있다는 보고¹⁴⁾가 있다. 또한 관상동맥의 재협착을 방지하기 위한 관상동맥 풍선 성형술시 풍선에 주입하는 방사성물질로 Re-188 perrhenate, Re-188-DTPA 등^{15,16)}이 연구되고 있다.

Diphosphonic acid 유도체인 methylene diphosphonic acid (MDP)와 hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP) 등은 Tc-99m을 표지하여 뼈 질환을 영상화하는 방사성의약품으로 널리 사용되고 있다.¹⁷⁾ Re-186으로 표지된 diphosphonate의 제조와 생체내분포에 대한 연구에서 Re-186-diphosphonate는 Tc-99m-diphosphonate와 유사한 뼈 질환 시약임을 밝혔고,¹⁸⁾ Eisenhut¹⁹⁾는 담체가 부가된 Re-188 표지 MDP의 제조에 대해 보고하였다.

Hashimoto 등²⁰⁾은 pH의 변화 및 무담체의 Re-188과 비교하여 담체의 부가가 Re-188-MDP의 표지효율에 미치는 영향을 보고하였다. Re-186-HEDP는 동물실험과 임상적용에 관한 연구가 진행되고 있으며, Re-186-HEDP가 뼈에 전이된 종양으로 인한 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있음을 나타내었다.²¹⁻²⁴⁾ 최근에는 tungsten-188/rhenium-188 발생기를 이용하여 생산한 무담체 Re-188을 사용하여 표지한 Re-188-HEDP의 동물실험에 관한 연구가 진행되고 있다.²⁵⁾

이 논문에서는 tungsten-188/rhenium-188 발생기로부터 무담체로 생산되는 Re-188을 이용한 HEDP 표지 및 표지된 Re-188-HEDP의 실험동물 체내에서의 분포에 담체가 어떠한 영향을 미치는지를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. HEDP 키트 제조

각 바이알에 합성한 HEDP 15 mg을 넣고 pH를 조절하기 위하여 NaOH (Sigma Co.)를 HEDP 양에 대하여 0, 1, 2 당량이 되게 넣었다. 여기에 gentisic acid (Aldrich Co.) 4 mg, SnCl₂·2H₂O (Aldrich Co.) 4.5 mg을 넣은 후, 담체로 KReO₄ (Aldrich Co.) 0.1 mg을 넣은 것과 넣지 않은 HEDP 키트를 준비하였다.

2. Re-188-HEDP 표지조건

담체를 넣은 것과 넣지 않은 HEDP 키트에 W-188/Re-188 발생기(Oak Ridge National Laboratory)로부터 만들어진 Re-188 perrhenate 약 1 ml을 넣고 끓는 수조에서 15분간 반응시켰다. 이것을 상온으로 식힌 다음 생리식염수 혹은 0.3 M sod. acetate (Sigma Co.) 1 ml을 가하여 pH를 조절하였다. 각 키트의 pH 조절 후의 방사화학적 수율을 측정하였다. 방사화학적 수율의 측정방법은 고정상으로 ITLC-SG (Gelman Co.), 이동상으로 아세톤과 생리식염수를 사용하여 크로마토그래피를 실행하고 그 결과를 TLC 스캐너(Imaging Scanner System 200, Bioscan)로 판독하였다.

3. 안정성

실온에서의 Re-188-HEDP의 안정성을 알아보기 위하여 담체를 넣은 것과 넣지 않은 HEDP 키트를 Re-188 perrhenate로 표지(pH 5) 한 후, 48 시간까지의 방사화학적 순도를 크로마토그래피를 실행하여 확인하였다. 혈청에서의 안정성은 사람 혈청 2 ml에 Re-188-HEDP 18.5 MBq/0.2 ml을 넣고 37°C에서 보관하며 48시간까지 측정하였다.

4. 마우스에서의 생체내분포

담체를 넣은 것과 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP (pH 4~5, 표지효율 >90%)의 마우스 체내에서 분포를 보기 위하여 마우스(Institute of Cancer Research, 수컷, 20.3 ± 2.4 g, 각 군별 4마리)의 꼬리정맥에 Re-188-HEDP 1.85~3.7 MBq/0.1 ml을 주사하였다. 1, 3, 6, 24, 48 시간 후에 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뇌, 뼈)를 적출하여 무게를 측정하고, 감마카운터(Packard)를 사용하여 135~188 keV의 범위에서 각각의 장기에 남아있는 방사능을 측정하였다. 측정결과를 주사한 양에 대한 각 장기의 단위무게당 섭취 백분율(percent injected dose/gram, % ID/g)로 나타내었다.

5. 랫트의 영상

뼈영상용 방사성의약품인 Tc-99m-MDP, Tc-99m-HEDP (pH 4~5, 표지효율 >90%)의 랫트 영상과 담체를 넣은 것과 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP의 랫트 영상 각각의 경우를 비교하였다. 랫트(Sprague Dauley, 수컷, 약 300 g, 각 군별 2마리)의 꼬리정맥으로 테크네슘 표지 방사성의약품인 경우 37~74 MBq 주사 후 3 시간에, Re-188-HEDP는 111~185 MBq를 주사한 후 20, 48시간 후에 감마카메라(LEM, Siemens, high resolution collimator)를 사용하여 각각의 영상을 얻었다.

결 과

1. Re-188-HEDP의 표지

HEDP의 양에 대하여 NaOH를 0, 1, 2 당량이 되게 첨가한 HEDP kit의 Re 표지 후 pH는 각각 1, 1.5, 2였다. 여기에 0.3 M sod. acetate 1 ml을 첨가하였을 때 각각의 pH는 4, 4.5, 5로 증가하였다.

여러 조건에서 Re-188-HEDP의 표지효율 및 pH 조건에 대한 안정성을 Table 1에 나타내었다. 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP의 표지효율은 강산성(pH 1)에서는 높은 표지효율을 나타내었으나, pH 5에서 59%였다. 담체를 넣어 표지한 Re-188-HEDP의 표지효율은 pH 1~2에서 상당히 높은 표지효율을 보였고 pH 5에서 95%로 담체를 넣고 표지한 경우가 높았다. 각 pH에서의 시간별 안정성 또한 담체를 첨가한 경우에서 3시간까지 실험한 모든 pH에서 94% 이상의 높은 안정성을 보였다.

2. 안정성

담체를 넣은 것과 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP의 안정성을 보기 위하여 실온 방치와 사람 혈청에서 반응시킨 후 Re-188-HEDP의 방사화학적 순도를 측정하였다. 담체를 넣고 표지한 Re-188-HEDP는 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP보다 실온에서 안정성이 높고, 37°C 혈청에서도 안정성이 높았다(Fig. 1).

3. 생체내분포

마우스에서의 생체내분포 실험 결과 담체를 넣어 표지한 Re-188-HEDP는 뼈(1시간에 19.5 ± 8.9 , 3시간에 25.9 ± 9.1 , 6시간에 18.5 ± 9.8 , 24시간에 21.3 ± 5.9 , 48시간에 18.7 ± 5.6 ID/g)에 높은 섭취율을 보이고 위와 신장의 섭취율은 낮은 반면, 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP는 뼈(1시간에 17.6 ± 4.0 , 3시간에 14.3 ± 2.6 , 6시간에 11.7 ± 1.8 , 24시간에 11.9 ± 1.1 , 48시간에 10.0 ± 0.9 ID/g)의 섭취율이 낮고 위와 신장의 섭취율이 높게 나타났다(Table 2).

Table 1. Effects of Carrier and pH on Labeling Efficiency and Stability of Re-188-HEDP

(A) Radiochemical Purity(%) of Carrier-free Re-188-HEDP						
Time (hr)	pH					
	1	1.5	2	4	4.5	5
0.17	96	98	93	90	77	59
0.5	85	98	97	62	43	24
1	96	91	83	37	24	13
2	96	96	92	41	24	12
3	96	93	89	43	24	11

(B) Radiochemical Purity(%) of Carrier-added Re-188-HEDP						
Time (hr)	pH					
	1	1.5	2	4	4.5	5
0.17	>99	>99	>99	>99	>99	95
0.5	>99	>99	>99	>99	>99	95
1	>99	>99	>99	>99	98	95
2	>99	>99	>99	>99	98	94
3	>99	>99	>99	>999	98	94

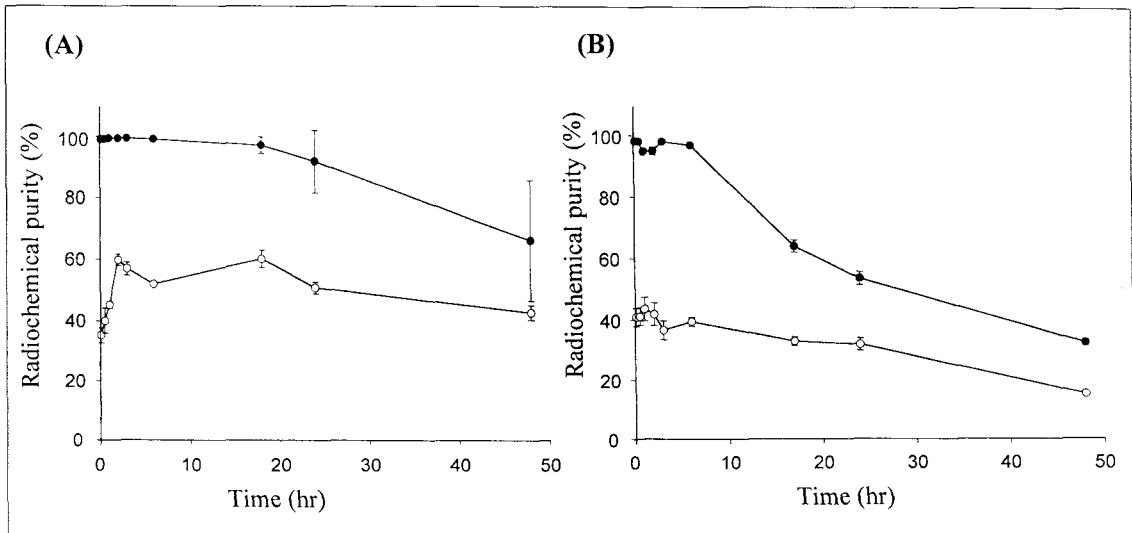


Fig. 1. Stability of Re-188-HEDP was tested. (A) is the stability test after incubation at room temperature and (B) is the stability test after incubation in human serum at 37°C. Carrier-added preparation (●) showed higher stability while carrier-free preparation (○) showed lower stability.

4. 랫트의 영상

Tc-99m 표지 뼈영상용 방사성의약품(Tc-99m-MDP, Tc-99m-HEDP)의 랫트 영상을 Fig. 2에 나

타내었다. 담체를 넣은 것과 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP의 랫트 영상을 Fig. 3에 나타내었다. Tc-99m-MDP와 Tc-99m-HEDP의 영상은 유사하여 뼈에 높은 섭취를 나타내었다. Re-188-HEDP의 랫

Table 2. Effect of Carrier on Biodistribution of Re-188-HEDP in Mice

(A) Biodistribution of Carrier-free Re-188-HEDP in Mice					
	1 hr	3 hr	6 hr	24 hr	48 hr
Bloo	6.42±1.71	3.19±0.63	0.99±0.11	0.55±0.05	0.71±0.29
Muscl	1.24±0.29	0.64±0.07	0.71±0.40	0.25±0.03	0.68±0.13
Fa	1.93±0.65	1.00±0.26	0.54±0.05	0.27±0.05	0.57±0.20
Hear	2.12±0.64	1.02±0.21	0.53±0.08	0.31±0.04	0.49±0.08
Lun	4.52±1.40	2.16±0.62	0.92±0.08	0.50±0.03	0.40±0.11
Live	4.83±1.23	3.15±0.62	1.97±0.17	1.24±0.12	0.84±0.07
Splee	2.23±0.45	1.22±0.25	0.69±0.12	0.37±0.04	0.52±0.05
Stomac	27.93±12.82	18.48±6.63	3.32±0.52	0.64±0.12	0.21±0.05
Intestin	2.42±0.48	1.89±0.63	0.42±0.04	0.29±0.05	0.09±0.01
Kidne	10.22±0.91	7.74±2.33	5.94±0.83	5.07±0.45	2.55±0.52
Brai	0.40±0.09	0.17±0.04	0.08±0.02	0.04±0.01	0.08±0.02
Bon	17.59±4.01	14.30±2.56	11.65±1.79	11.86±1.14	10.02±0.86
(B) Biodistribution of Carrier-added Re-188-HEDP in Mice					
	1 hr	3 hr	6 hr	24 hr*	48 hr
Bloo	0.79±0.38	0.20±0.04	0.13±0.05	0.04±0.01	0.04±0.01
Muscl	0.36±0.30	0.22±0.25	0.14±0.15	0.06±0.04	0.04±0.01
Fa	0.45±0.24	0.19±0.06	0.14±0.02	0.09±0.05	0.08±0.01
Hear	0.26±0.13	0.13±0.04	0.08±0.02	0.06±0.03	0.07±0.01
Lun	0.70±0.27	0.23±0.07	0.16±0.06	0.08±0.03	0.05±0.01
Live	0.31±0.12	0.18±0.05	0.15±0.05	0.05±0.02	0.06±0.01
Splee	0.32±0.15	0.17±0.07	0.13±0.04	0.14±0.01	0.10±0.03
Stomac	1.88±1.59	1.06±0.70	0.81±0.40	0.19±0.09	0.38±0.27
Intestin	0.26±0.08	0.18±0.03	0.16±0.08	0.07±0.01	0.12±0.04
Kidne	2.71±0.85	1.45±0.24	1.69±0.82	0.61±0.29	0.39±0.05
Brai	0.05±0.02	0.02±0.00	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01
Bon	19.54±8.89	25.91±9.12	18.52±9.83	21.33±5.89	18.69±5.63

Values denote percentage of injected dose±S.D. (n=4/group, * n=3/group).

트 영상은 담체를 넣어 표지한 Re-188-HEDP는 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP보다 골격에 높은 섭취율을 보이며 다른 장기에는 섭취가 적게 나타났다. 또한 고분해능 조준기를 사용하였기 때문에 Re-188-HEDP의 영상은 2.1 MeV의 제동복제에 의한 X선 때문에 Tc-99m-MDP의 영상보다 흐리게 나왔다.

고 찰

말기 암환자는 골격계 전이암을 갖고 있는 경우

가 많으며, 특히 전립선암과 유방암의 경우 뼈전이 확률은 더 높다. 뼈전이는 통증, 과칼슘혈증, 병리적 특성상의 기능상실, 신경압박에 의한 신경증상 등을 일으킨다. 통증성 뼈전이암 환자의 약 80%에서 방사선 치료가 효과적이기는 하지만, 이것은 여러 부위에 통증을 갖고 있는 환자에게는 적당하지 못하다. 대다수의 통증성 뼈전이암 환자에서 통증 부위가 여러 군데이므로 방사성의약품의 전신적 투여가 더 적합하다고 볼 수 있다.^{2,3,26)}

과거 약 40년 동안, 광범위하게 골격계 전이암을

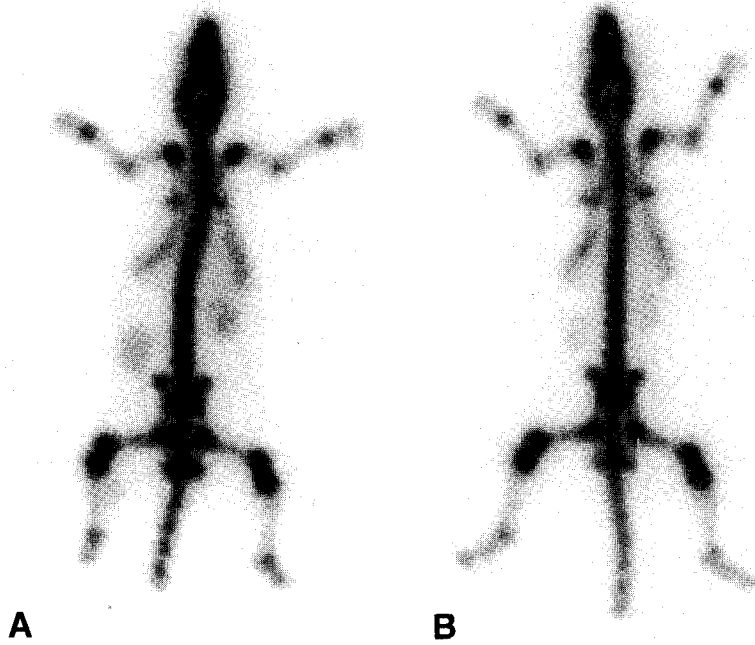


Fig. 2. Rat images of Tc-99m-MDP (A) and Tc-99m-HEDP (B) were obtained by using gamma camera equipped high resolution collimator.

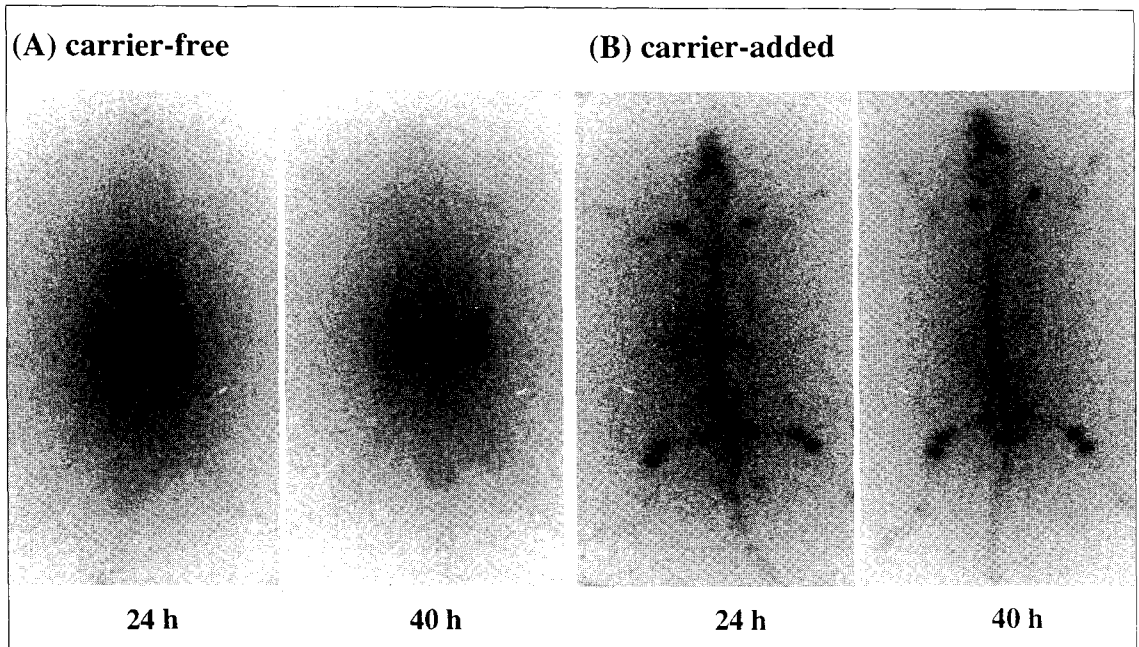


Fig. 3. Rat images of carrier-free Re-188-HEDP (A) and carrier-added Re-188-HEDP (B) were obtained 24 and 40 hr postinjection.

갖고 있는 환자의 치료에 P-32, Sr-89, Sm-153-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP), Re-186-HEDP 등을 포함한 많은 뼈집적 방사성의약품이 사용되어 왔다.^{2,3)} P-32가 뼈전이암 통증치료에 가장 먼저 사용된 방사성동위원소이다. 그러나 골수억제가 심하여 이러한 목적으로 사용하기에는 곤란하였다.^{27,28)} Sr-89는 물리적 반감기가 50.5일이며, 전이한 전립선암을 갖고 있는 환자에서 효과적임을 알았다. 그러나 Sr-89는 감마선을 내지 않아 영상화 할 수가 없고 가격이 비싼 단점이 있다.^{27,28)} 반면에 Sm-153과 Re-186은 감마선을 방출하여 영상화 할 수 있고 이러한 성질을 이용하면 각 장기에 조사되는 방사능 양을 측정할 수 있다. Sm-153은 반감기가 46.3일이고, 최대 베타에너지는 810 keV, 감마선의 에너지는 103 keV (29%)이다. Re-186의 반감기는 89.3 시간이고, 최대 베타에너지는 1.07 MeV, 감마선의 에너지는 137 keV (9%)이다. 그러나 Sm-153과 Re-186은 모두 중성자 조사에 의해 생성되어 많은 나라에서 생산이 불가능하며, 따라서 임상적 사용에는 제한이 따른다.^{29,30)}

Re-188은 치료용으로 사용하기에 좋은 특성을 갖고 있다. 최대 베타에너지는 2.1 MeV, 감마선의 에너지는 155 keV (15%)이다. Re-188의 물리적 반감기는 16.9시간으로 비교적 짧기 때문에 다른 긴 반감기를 갖는 방사성동위원소보다 더 많은 방사능 양을 반복 투여 할 수 있게 한다. 그리고 짧은 물리적 반감기는 폐기물 처리와 보관 문제를 줄여 준다. 특히 Re-188은 W-188/Re-188 발생기를 사용하여 얻을 수 있으며, 이것은 임상적 이용을 매우 용이하게 해준다. 주기율표상 Re는 Tc과 같은 7A 족으로 그 화학적 성질이 유사하기는 하지만, Tc보다 환원이 어렵기 때문에 반응성이 떨어진다. 따라서 Re를 특정화합물에 반응시키기 위해서는 Tc과는 조금 다른 특이적이고 적합한 반응 조건을 찾아야 한다.

Eisenhut는 Re-188-MDP의 표지에는 낮은 pH (1.4~1.6)가 요구되며, 중성에서는 표지가 되지 않음을 관찰하였다.¹⁹⁾ Re-188-MDP의 경우, 담체를 넣지 않았을 경우 최적 pH는 0.6~0.8이며, pH를

증가시키에 따라 표지효율이 감소하고 안정성도 낮았다. 담체를 부가한 경우, pH 조절 후 시간경과에 따른 영향은 적으나, 표지효율은 pH를 증가시킬수록 감소하며, 감소되는 정도는 무담체의 경우보다 적었다. 담체를 넣은 Re-188-MDP의 안정성이 무담체 Re-188-MDP보다 높게 나타났다. Re-188-HEDP는 담체를 넣지 않았을 때 낮은 pH (1~2)에서는 표지효율도 높고 안정성도 비교적 높으나, pH를 증가시키면 표지효율 및 안정성이 모두 급격히 떨어지는 것으로 나타났다(Table 1). 담체를 넣었을 때는 pH를 5까지 증가시켜도 안정성이 상당히 높아 표지효율이 95%로 조금 감소하였다(Table 1, Fig. 1). 이러한 결과는 MDP와 HEDP가 모두 diphosphonic acid 유도체이지만 Re 표지에는 적정 pH 범위가 있으며 담체가 필요하다는 것을 나타낸다. 이러한 현상은 무담체의 경우 Re의 농도가 극히 낮아 화학량론(stoichiometry)으로 보아 안정성이 결여된 것으로 추측된다.

Re-188-HEDP의 생체내분포 실험 결과(Table 2)에서 담체를 부가한 Re-188-HEDP의 경우는, 체내에서도 상당히 안정하여 48시간까지도 뼈의 섭취율은 높게 유지되고, 혈액이나 위, 신장과 같은 기관의 섭취율이 증가하지 않았다. 반면에 무담체의 경우는 뼈의 섭취율이 낮고, 혈액, 위, 신장에 높은 방사능이 보이다가 빠르게 배설되는 것으로 나타났다. 담체를 부가한 Re-188-HEDP의 뼈 섭취는 Tc-99m-HEDP와 유사하여 투여후 약 3~4시간에 가장 높게 나타났다(Table 2A). 그런데 무담체 Re-188-HEDP의 뼈 섭취는 1시간 이후 계속 감소하고 6시간 이후부터는 비교적 일정하게 유지되는 것으로 나타났다. 또한 혈액, 위와 신장의 섭취율은 3시간까지도 높게 나타났다(Table 2B). 이것은 무담체 Re-188-HEDP 투여시 초기에 생성되는 perrhenate에 의한 것으로 생각된다.

이러한 양상은 랫트의 Re-188-HEDP 영상(Fig. 3)에서도 확인할 수 있었다. 그리고 이 논문에는 자료를 넣지 않았으나 이 실험실에서 실험한 결과 담체를 넣은 Re-188-HEDP의 시간별 랫트의 영상에서 뼈에 섭취되는 방사능의 전신방사능은 빠르게뇨로 배설됨을 확인하였다.

이상의 실험결과, HEDP를 표지할 때는 낮은 pH가 요구되며, 담체의 부가가 표지효율과 안정성의 향상 및 영상의 질을 향상시킴을 알 수 있었다.

요 약

목적: Re-188-hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP)는 뼈전이암 통증 치료용으로 사용할 수 있는 방사성의약품이다. 우리는 HEDP 키트를 사용하여 담체($KReO_4$)가 Re-188-HEDP의 표지와 생체내 분포에 어떠한 영향을 미치는지를 확인하였다. **대상 및 방법:** 담체($KReO_4$ 0.1 mg)를 넣은 것과 넣지 않은 HEDP 키트(HEDP 15 mg, gentisic acid 4 mg, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 4.5 mg)에 발생기에서 용출한 Re-188 액을 넣고 끓는 수조에서 15분간 반응시켜 표지한 후 Re-188-HEDP의 표지효율과 안정성을 비교하였다. 마우스(1.85~3.7 MBq/0.1 ml)와 랫트(74.1~85.2 MBq/0.5 ml)에 Re-188-HEDP를 투여하여 생체내분포와 영상을 얻었다. **결과:** 담체를 넣어 표지한 Re-188-HEDP의 표지효율은 pH 5에서 95%로 높았으며, 혈청 내에서의 안정성도 높았다(3시간에 88%). 반면에 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP의 표지효율은 pH 5에서 59%였으며, 안정성도 낮았다(3시간에 43%). 생체내분포 실험 결과 담체를 넣어 표지한 Re-188-HEDP는 뼈에 높은 섭취율을 보이고 위와 신장의 섭취율이 낮은 반면, 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP는 뼈의 섭취율이 낮고 위와 신장의 섭취율은 높게 나타났다. 랫트의 영상은 담체를 넣어 표지한 Re-188-HEDP는 담체를 넣지 않고 표지한 Re-188-HEDP보다 골격에 높은 섭취율을 보이며 다른 장기에는 섭취가 적게 나타났다. **결론:** 우리는 이러한 실험결과 HEDP에 Re-188을 표지할 때 담체의 부가가 표지효율과 안정성의 향상 및 영상의 질을 향상시킴을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1) Hoefnagel CA. Radionuclide therapy revisited. *Eur J Nucl Med* 1991;18:408-31.

2) Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1993;20:66-74.

3) Lewington VJ. Cancer therapy using bone-seeking isotopes. *Phys Med Biol* 1996;41:2027-42.

4) Britton KE. Highlights lecture of the European association of nuclear medicine and the world federation of nuclear medicine and biology congress, Berlin 1998. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1671-84.

5) Knapp FF Jr., Mirzadeh S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:1151-65.

6) Knapp FF Jr., Beets AL, Guhlke S, Zamora PO, Bender H, Palmedo H, et al. Availability of rhenium-188 from the alumina-based tungsten-188/rhenium-188 generator for preparation of rhenium-188-labeled radiopharmaceuticals for cancer treatment. *Anticancer Research* 1997;17: 1783-96.

7) Chang YS, Jeong JM, Lee DS, Chung J-K, Lee MC. Quality control of tungsten-188/rhenium-188 generator. *Korean J Nucl Med* 1998;32:425-432

8) Sykes TR, Somayaji VV, Bier S, Woo TK, Kwok CS, Snieckus V, et al. Radiolabeling of monoclonal antibody B43.13 with rhenium-188 for immunoradiotherapy. *Appl Radiat Isot* 1997; 48(7):899-906.

9) Iznaga-Escobar N. ^{188}Re -direct labeling of monoclonal antibodies for radioimmunotherapy of solid tumors: biodistribution, normal organ dosimetry, and toxicology. *Nucl Med Biol* 1998; 25:441-7.

10) Hong MK, Jeong JM, Yeo JS, Kim KM, Chang YS, Lee YJ, et al. In vitro properties and biodistribution of Tc-99m and Re-188 labeled monoclonal antibody CEA79.4. *Korean J Nucl Med* 1998;32:516-24.

11) Blower PJ, Lam ASK, O'Doherty J, Kettle AG, Coakley AJ, Knapp FF. Pentavalent rhenium-188 dimercaptosuccinic acid for targeted radiotherapy: synthesis and preliminary animal and human studies. *Eur J Nucl Med* 1998;25:613-21.

12) Dadachova E, Chapman J. $^{188}Re(V)$ -DMSA revisited: preparation and biodistribution of a potential radiotherapeutic agent with low kidney uptake. *Nucl Med Commun* 1998;19:173-81.

- 13) Kim YJ, Jeong JM, Chang YS, Lee DS, Chung J-K, et al. Study of $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ for treatment of cancer: radiolabeling and biodistribution. *Korean J Nucl Med* 1998;32:81-8.
- 14) Kim YJ, Jeong JM, Chang YS, Lee YJ, Lee DS, Chung J-K, et al. Preparation and biodistribution of Re-188 sulfur colloid. *Korean J Nucl Med* 1998;32:298-304.
- 15) Lee J, Lee DS, Kim YJ, Chang YS, Jeong JM, Shin S-A, et al. Labeling and biodistribution of Re-188-DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid). *Korean J Nucl Med* 1997;31:427-432
- 16) Lee J, Lee DS, Shin S-A, Jeong JM, Chung J-K, Lee MC. Dosimetry and medical internal radiation dose Re-188-DTPA for endovascular balloon brachytherapy against restenosis after coronary angioplasty. *Korean J Nucl Med* 1999;33:163-71.
- 17) Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1998. p. 320-327.
- 18) Maxon HR, Deutsch EA, Thomas SR, Libson K, Lukes SJ, Williams CC, et al. Re-186 (Sn) HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. *Radiology* 1998;166:501-7.
- 19) Eisenhut M. Preparation of ^{186}Re -perrhenate for nuclear medical purpose. *Int J Radiat Isot* 1982;33(2):99-103.
- 20) Hashimoto K, Baciawati S, Izumo M, Kobayashi K. Synthesis of Re-188-MDP complex using carrier-free Re-188. *Appl Radiat Isot* 1996;47(2): 195-9.
- 21) Aswegen AV, Roodt A, Marais J, Botha JM, Naudé H, Lötter MG, et al. Radiation dose estimates of Re-186-hydroxyethylidene diphosphonate for palliation of metastatic osseous lesions: an animal model study. *Nucl Med Commu* 1997;18:582-8.
- 22) Maxon HR, Schroder LE, Hertzberg VS, Thomas SR, Englaro EE, Samaratunga R, et al. Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med* 1991;32: 1877-81.
- 23) Klerk JMH, Zonnenberg BA, Schip AD, Dijk A, Han SH, Quirijnen JMSP, et al. Dose escalation study of rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1114-20.
- 24) Limouris G, Shukla S, Manetou A, Kouvaris I, Plataniotis G, Triantafyllou N, et al. Rhenium-186-HEDP palliative treatment in disseminated bone metastases due to prostate cancer. *Anti-cancer Research* 1997;17:1699-704.
- 25) Lin W, Lin C, Yeh S, Hsieh B, Tsai Z, Ting G, et al. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1997;24: 590-5.
- 26) Maxon III HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Schroder LE, Englaro EE, Samaratunga R, et al. Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. *Seminars Nucl Med* 1992;22(1):33-40.
- 27) McEwan AJB. Unsealed source therapy of painful bone metastases: an update. *Seminars Nucl Med* 1997;27(2):165-82.
- 28) Serafini AN. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994;30(95):1187-94.
- 29) Knapp FF Jr., Mirzadeh S, Beets AL, O'Doherty M, Blower PJ, Verdera ES, et al. Reactor-produced radioisotopes from ORNL for bone pain palliation. *Appl Radiat Isot* 1998;49(4): 309-15.
- 30) Ketring AR. Sm-153-EDTMP and Re-186-HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 1987;14(5):223-32.