

Re-188이 표지된 황 교질(Sulfur Colloid)/리포도올(Lipiodol)의 제조와 생체내 분포

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 국립 암센터 핵의학과¹, 동아제약(주) 연구소²,
김영주, 정재민, 김석기¹, 손미원², 이동수, 정준기, 이명철

Preparation and Biodistribution of Re-188-Sulfur Colloid Suspension in Lipiodol

Young Ju Kim, B.S., Jae Min Jeong, Ph.D., Seok Ki Kim¹, M.D., Miwon Son², Ph.D., Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center, Korea¹, Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd.², Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Lipiodol is used for targeting liver cancers by administrating through the hepatic artery. In the present study, feasibility of Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol as a liver cancer targeting agent was investigated. **Materials and Methods:** Re-188-sulfur colloid was prepared, harvested by centrifugation, washed with organic solvent and then suspended into lipiodol. Biodistribution of Re-188-sulfur colloid in normal saline and its suspension in lipiodol in mice after 1 hr of injection through the tail vein were investigated. Biodistribution and autoradiography of tumor-bearing liver was acquired after 5 min post-injection into left ventricle of the tumor-inoculated rats. **Results:** After 1 hr of injection with Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol through the tail vein in normal mice (n=3), the uptakes in the liver and lung were 5.2±0.7 and 91.0±1.7% ID/organ, respectively. After 5 min of injection with Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol through the left ventricle in the tumor-inoculated rats (n=4), uptakes in the normal liver, hepatoma, and lung were 0.41±0.28, 1.88±1.57, and 1.65±1.54% ID/organ, respectively. And autoradiography of hepatoma showed increased uptake than normal liver tissues. **Conclusion:** Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol injected through the artery shows higher uptake in the hepatoma than normal liver tissue that indicates the feasibility as a new radiopharmaceutical for therapy of hepatoma.

Key Words: Re-188-Sulfur Colloid, Lipiodol, Hepatoma, Biodistribution

서론

간암은 보편적인 악성 종양 중 하나로 알려져 있으며, 초기에는 외과적 간엽절제술이 가장 이상적이라고 하겠으나 실제로는 조기 발견이 되지 않아 간경화증이 동반되거나 진행되는 경우가 많아 예후가 나쁘다. 그 밖에 다른 치료방법으로는 항암제 전신

Received July 14, 2003; Accepted July 14, 2003
Corresponding author: Jae Min Jeong
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

투여, 색전형성제제(embolic agent)인 리피오돌(lipiodol) 또는 겔 폼(gel foam) 등을 간 동맥으로 투여하거나, 간암 부위에 직접 알콜을 주사하는 방법들이 사용되고 있다.^{3,4)} 간암 조직은 혈액의 대부분을 간 동맥으로부터 공급받는다. 반면에 정상 간 조직은 문맥으로부터 대부분의 혈액을 공급받는다. 색전형성제제를 간 동맥으로 투여하면 대부분이 간암에 도달하여 진단과 치료에 이용되고 있다. 리피오돌은 양귀비의 씨에서 나오는 오일에 요오드(전체 무게의 38%)가 첨가된 에스테르 화합물로서 X-선 조영제로 많이 사용되고 있다. 리피오돌은 지용성과 점성을 가지고 있어서 간암을 진단하는 색전형성제제로 사용되며, 항암제와 섞어서 간암을 치료하는데 사용되고 있다.⁵⁾

방사성 동위원소인 I-131이 표지된 리피오돌이 간암을 치료하기 위하여 사용되었다.^{6~10)} 그러나 I-131은 낮은 에너지의 베타선($E\beta\text{-max}=0.61$ MeV)과 높은 에너지의 감마선($E\gamma=364$ keV, 81%)을 방출한다. 그래서 Y-90이 표지된 리피오돌의 제조 방법과 간암 치료제로서의 가능성이 보고되었다.^{11,12,17)} Y-90은 I-131 보다 치료에 적당한 짧은 반감기(2.67 일)와 베타선($E\beta\text{-max}=2.28$ MeV)을 방출하고, 조직 투과력(최대 12 mm)이 좋은 장점을 가지고 있다. 그러나 Y-90은 골격계에 섭취되어 골수(bone marrow)에 손상을 주기 때문에 임상에 적용하기에는 부적절하다. Re-188은 Y-90과 비슷한 베타선($E\beta\text{-max}=2.12$ MeV)을 방출하고 조직 투과력(최대 11 mm)이 좋으며 영상화에 적당한 감마선($E\gamma=155$ keV(15%))을 방출한다. Re-188은 비교적 짧은 반감기(17 시간)를 가지고 있으며 W-188/Re-188 발생기로부터 무담체(carrier-free)로 쉽게 얻을 수 있다. Re-188이 표지된 리피오돌과 HDD/리피오돌 등이 간암치료제로서의 가능성이 보고되었다.^{12,13,18)}

이 연구에서는 입자성 방사성의약품인 Re-188-황 교질을 리피오돌에 현탁시켜 Re-188-황 교질/리피오돌을 제조한 후 간암이 있는 백서에서 간암치료제로서의 가능성을 확인하였다.

대상 및 방법

1. Re-188-황 교질/리피오돌의 제조

Re-188-황 교질은 문헌에 보고된 방법으로 제조하였다.^{14~16)} W-188/Re-188 발생기(Oak Ridge National Laboratory)에서 용출한 Re-188-과레늄산 148 MBq/1.5 mL을 냉동건조한 황 교질 키트(Sodium thiosulfate 40 mg, KReO₄ 0.8 mg, EDTA Na₂ · 2H₂O 0.8 mg)에 넣은 후 1 N HCl을 사용하여 pH를 1로 맞추고 교반기(비전과학)를 사용하여 5 분간 강하게 혼합하였다. 끓는 항온조에서 1 시간 동안 반응시킨 후 다시 5 분간 교반기를 사용하여 강하게 교반하였다. 표지되지 않은 Re-188-과레늄산을 제거하기 위하여 Re-188 황 교질을 3,000 rpm에서 5 분간 원심분리(Hanil co.)하여 상층액을 제거하였다. 수분을 완전히 제거하기 위하여 아세톤 4 mL을 가하여 현탁시킨 후 3,000 rpm에서 5 분간 원심분리하고 상층액을 제거하였다. 다시 에테르 4 mL을 가하여 현탁시킨 후 3,000 rpm에서 5 분간 원심분리하고 상층액을 제거하였다. 남아 있는 미량의 용매는 고순도 질소를 사용하여 휘발시켰다. 여기에 리피오돌(Guerbet Co. France) 4 mL을 가한 후 초음파 분쇄기(Bransonic Co. USA)와 교반기를 사용하여 교반하였다. Re-188-황 교질과 Re-188-황 교질/리피오돌의 방사 화학적 순도를 확인하기 위하여 고정상으로 ITLC-SG(Gelman)와 이동상으로 생리식염수를 사용하여 크로마토그래피를 시행하고 결과를 TLC 스캐너(Imaging Scanner System 200)로 판독하였다.

2. 간암 백서 모델

마취제인 ketamine hydrochloride (유한양행, 57.6 mg/mL)와 Xylazine hydrochloride (바이엘코리아, 23.3 mg/mL)를 2/1(v/v)로 섞은 후 정상 백서(수컷, 300g)의 몸무게 100g 당 대략 0.1 mL을 복강내에 주사하여 마취시켰다. 백서의 간이 위치한 부위의 피부를 약 2cm정도 절개하여 간엽을 노출시켰다. 노출된 간엽에 간암세포(N1-S1, 4×10⁶ cell) 0.1 mL을 직접 주사하고 면봉을 사용하여 지혈시킨 후

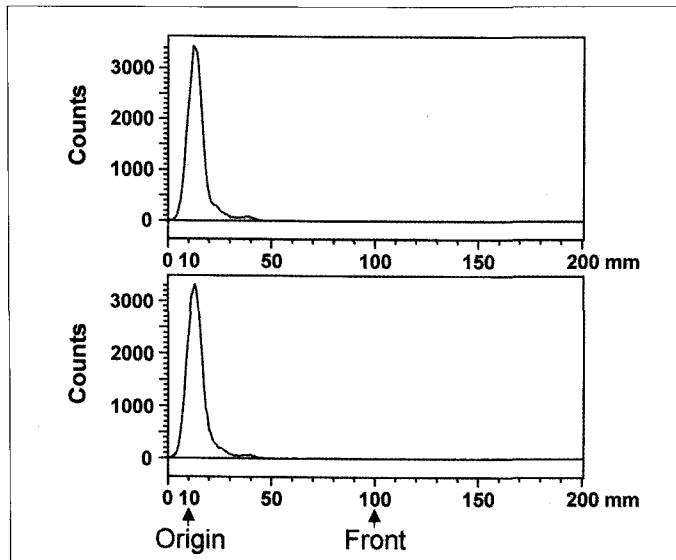


Fig. 1. Chromatography of the Re-188-sulfur colloid(A) and Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol(B). Chromatography was performed on 1×10 cm media in a TLC chamber. The samples were spotted 1 cm from the bottom and eluted up to 1 cm from the top. The radioactivity distribution on the media was detected by a TLC-scanner.

피부를 봉합하였다. 간암세포를 이식한 백서는 약 2주간 키운 후 마취한 후 피부를 절개하여 간암 생성 유무를 확인한 후 실험을 진행시켰다.

3. 생체내 분포

Re-188-황 교질 7.4 kBq/ 0.1 mL을 마우스(ICR, 수컷, 22.2±3.2 g, n=4)의 꼬리정맥에 주사하였다. 1 시간 후 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뇌)를 적출하여 무게를 측정하고, 각각의 장기에 대한 방사능(135~188 keV)을 감마 카운터(Packard)를 사용하여 측정된 후 각 장기의 단위 장기당 섭취율(percent injected dose/organ, % ID/organ)값을 계산하였다. Re-188-황 교질/리피오돌 37 kBq/ 0.03 mL을 마우스(ICR, 수컷, 26.8±3.9 g, n=7)의 꼬리정맥에 주사하였다. 1 시간(n=3)과 24 시간(n=4) 후 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뇌)를 적출하여 무게를 측정하고, 각각의 장기에 대한 방사능(135~188 keV)을 감마 카운터(Packard)를 사용하여 측정된 후 각 장

기의 단위 장기당 섭취율(percent injected dose/organ, % ID/organ)값을 계산하였다.

Re-188-황 교질/리피오돌 37~740 kBq/0.05~0.1 mL을 간암 백서(SD., 수컷, 281±33 g, n=4)의 심장에 좌심실로 주사하였다. 주사 후 5 분에 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뼈, 간암)를 적출하여 무게를 측정하고, 각각의 장기에 대한 방사능을 감마 카운터를 사용하여 측정된 후 각 장기의 단위무게당 섭취율(percent injected dose/gram, % ID/g)값을 계산하였다.

Re-188-황 교질/리피오돌 740 kBq/0.1 mL을 간암 백서(SD., 수컷, 290 g, n=1)의 심장에 좌심실로 주사하였다. 주사 후 5 분에 정상 간조직과 간암부위가 있는 조직을 적출하여 영하 20℃에서 냉동절편기(LEICA CM1800)를 사용하여 20 μm와 7 μm 두께의 표본을 얻었다. 20 μm 두께의 표본은 phospho-imaging plate에 노출시킨 후 BAS-2500 (Fuji co.)을 사용하여 자가방사사진(autoradiography)을 얻었다. 자가방사사진은 TINA.2.1 (Raytest, straubengardt,

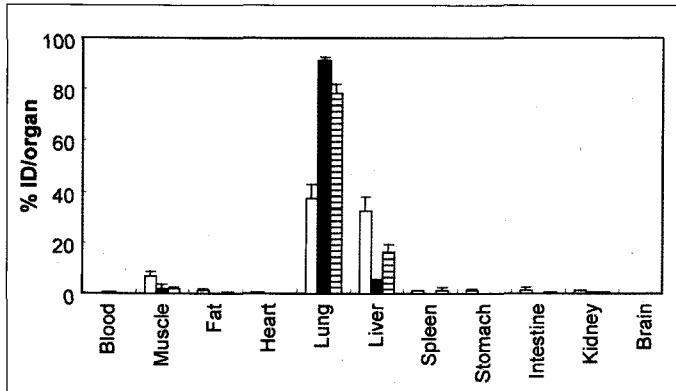


Fig. 2. Biodistribution of Re-188-sulfur colloid and Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol in mice. Mice were injected with 7.4 kBq/0.1 mL of Re-188-sulfur colloid or 37 kBq/0.03 mL of Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol via tail vein. The animals were sacrificed at 1 hr after injection with Re-188-sulfur colloid (□, n=4) or 1 hr (■, n=3) and 24 hrs (▤, n=4) after injection with Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol. Their organs were removed, weighed and measured for radioactivity. The data are presented as the percentage of the injected doses per organ (% ID/organ).

Table 1. Biodistribution of Re-188-Sulfur Colloid Suspension in Lipiodol after Injection through the Left Ventricle of Hetatoma Bearing Rats (% ID/g)

| | 5 min |
|-----------|-----------|
| Muscle | 0.23±0.18 |
| Fat | 0.83±0.96 |
| Heart | 4.48±0.58 |
| Lung | 1.65±1.54 |
| Liver | 0.41±0.28 |
| Spleen | 0.17±0.16 |
| Stomach | 0.55±0.57 |
| Intestine | 0.95±0.82 |
| Kidney | 1.77±1.55 |
| Bone | 0.15±0.09 |
| Heatoma | 1.88±1.57 |

mean±S.D., n=4

Germany) 프로그램을 이용하여 관심영역인 간암부위와 정상간조직의 단위면적당농도(PSL/mm²; Inte-

grated intensity per unit area of the region)를 계산하였다. 7 µm 두께의 표본은 H&E (Hematoxylin and eosin) 염색을 하였다.

결 과

Fig. 1은 Re-188-황 교질과 Re-188-황 교질/리피오들의 TLC 결과이다. Re-188-황 교질과 Re-188-황 교질/리피오들의 방사화학적 순도는 모두 99% 이상임을 확인하였다.

Fig. 2은 Re-188-황 교질/리피오들과 Re-188-황 교질의 마우스의 꼬리정맥으로 주사한 후 1, 24 시간에 생체내분포 결과이다. Re-188-황 교질/리피오들을 마우스의 꼬리정맥으로 주사한 후 1시간에 간과 폐의 섭취율은 각각 5.2±0.7, 91.0±1.7(% ID/organ, n=3)이었고, 24시간에 간과 폐의 섭취율은 각각 16.4±3.0, 78.6±3.5(% ID/organ, n=4)였다. Re-188-황 교질/리피오들의 1 시간에 폐에서의 섭취량(% ID/organ)은 Re-188-황 교질을 투여 하였을 때 폐에서의 섭취량 37.30±5.36(% ID/organ)보다 많은 양이 섭취되었다. Re-188-황 교질/리피오들이

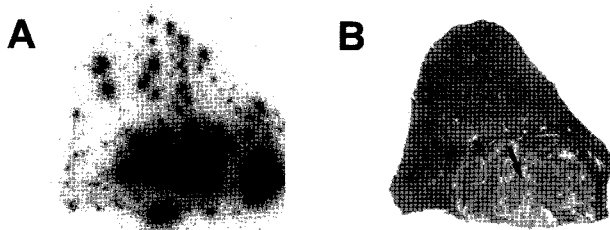


Fig. 3. Autoradiography(A) and H&E staining(B) of rat hepatoma tissue. 4×10^6 cell of N1-S1 was directly injected into the lobe of the liver in rat and then hepatoma was grown for 2 weeks. Rat was administrated with Re-188-sulfur colloid suspension in lipiodol through the left ventricle. After 5 mins, rat was sacrificed and the liver including hepatoma lesion was removed. The arrows indicate the hepatoma lesions.

Table 2. Quantification of Radioactivity from the Autoradiography of Rat Hepatoma after Injection of Re-188-Sulfur Colloid Suspension in Lipiodol though the Left Ventricle (% ID/g)

| | PSL* | PSL/mm ² † |
|----------------|---------|-----------------------|
| Liver | 6288.8 | 26.0 |
| Hepatoma | 39524.2 | 259.9 |
| Hepatoma/Liver | 6.3 | 10.0 |

*:Integrated intensity of the region

† :Integrated intensity per unit area of the region

정맥 주사 후 24 시간에도 폐에 오랫동안 남아있었다(Fig. 2).

간암을 이식한 백서의 좌심실로 Re-188-황 교질/리포오돌을 주사한 후 5 분의 정상간의 섭취율은 0.41 ± 0.28 , 간암 1.88 ± 1.57 , 폐 1.65 ± 1.54 (% ID/g, n=4)로서 정상간에 비하여 간암의 섭취가 더 높았다(Table 1).

간암을 이식한 백서에 Re-188-황 교질/리포오돌을 좌심실로 주사 후 간암과 정상간 조직의 자가방사사진에서 간암부위의 Re-188-황 교질/리포오돌의 섭취가 정상간 조직 보다 증가됨을 볼 수 있었다(Fig. 3). Fig. 3의 간암을 이식한 백서의 자가방사사진에서 관심영역인 간암부위와 정상간 조직의 단위면적당섭취량(PSL/mm²)를 계산한 결과, 간암부위와 정상 간 조직의 단위 면적 당 농도는 각각 259.9 와 26.0이었고 간암과 정상간의 비는 10.0이었다

(Table 2).

고 찰

간암을 치료하기 위하여 리피오돌에 I-131, Y-90, Re-188등 베타선을 방출하는 치료용 동위원소가 표지된 방사성의약품들이 보고되었다.^{6~13)} 이러한 치료용 동위원소 가운데 Re-188은 I-131과 Y-90에 비하여 우수한 물리, 화학적 특성을 갖는 치료용 동위원소로 여겨지고 있다.²⁾ 치료용 동위원소에 리피오돌이 직접 표지된 방사성의약품을 제조하는 데에는 복잡한 과정과 많은 시간을 필요로 하는 단점이 있다. 이러한 단점을 해결하고자 하는 연구가 진행되고 있으며 그중 하나인 Re-188이 표지된 TDD나 HDD의 지용성 성질을 이용하여 리피오돌에 섞은 후 간암이 있는 백서에서의 간암 치료제로서의 가

능성이 있음이 보고되었다.^{1, 18)}

이 연구에서 사용된 Re-188-황 교질/리포오들은 Re-188-황 교질에 리피오들을 섞으므로 간편하게 높은 순도로 얻어질 수 있다. 이러한 과정에 의하여 만들어진 Re-188-황 교질/리포오들의 색전형성제제로서의 가능성을 보기 위하여 마우스의 꼬리정맥으로 주사하였을 때, 1 시간에 폐에서의 섭취량(% ID/organ)은 Re-188-황 교질을 투여 하였을 때 폐에서의 섭취량(% ID/organ)보다 2.4 배나 많은 양이 섭취되는 것을 관찰할 수 있었고, 주사 후 24 시간에도 많은 양의 섭취정도가 유지되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 이러한 결과는 Re-188-황 교질/리포오들이 색전형성제제로서의 가능성이 있음을 보여준다고 할 수 있다. 일반적으로 리피오들이 간암에 섭취되는 기전은 다음과 같이 설명할 수 있다. 간세포는 혈류량의 대부분을 간동맥으로부터 공급받고, 정상간세포는 문맥으로부터 대부분의 혈류를 공급받는다. 따라서 간동맥으로 리피오들을 주사하였을 때 정상간보다 간암 부위에 더 많은 양의 리피오들이 섭취된다. 그리고 간암으로 흘러들어가는 혈류의 속도가 정상간혈관보다 느리며 간암의 신생혈관들이 굴곡이 심하고 불규칙할뿐더러 신생혈관 내에는 근육층과 탄력막이 적기 때문에 더욱 리피오들이 미세혈관에서 막히게 된다. 또한 중요한 인자로서 설명될 수 있는 것은 간암에는 Kupffer cell과 임파선들이 파괴되어 있어서 간암내에서만 선택적으로 리피오들이 오래 남아있게 되는 것이다. 이러한 가설들로 간암 조직에서의 높은 리피오들의 섭취와 정상간에서의 빠른 배설을 설명할 수 있다.

일반적으로 혈류는 심장의 좌심실에서 대동맥을 거쳐서 여러 가지 동맥중의 하나인 간동맥에 이르게 된다. 그래서 간동맥을 통해서 간암부위와 정상간조직에 공급된다. 그래서 우리는 간암 백서에서 심장의 좌심실로 Re-188-황 교질/리포오들을 주사하였다. 주사 후 간암조직이 정상간보다 높은 섭취를 보였다(Table 1). 만약에 간동맥으로 Re-188-황 교질/리포오들을 주사하게 된다면 보다 많은 양이 간암에 섭취될 것으로 기대할 수 있다. 백서의 간동맥 투여는 기술적으로 어려워 이 실험에서는 시행하지 않았다.

간암부위가 있는 간의 자가방사사진에서 간암조직이 정상간 조직보다 높은 섭취를 단면적으로 확인할 수 있었다. 간암부위가 정상간 조직보다 단면적당 농도가 10 배 가량 높은 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 3, Table 2).

Re-188-황 교질/리포오들을 동맥으로 투여시 간암부위의 섭취가 정상적인 간 조직 보다 많아 간암 치료용 방사성의약품으로서 가능성이 있다. 그러나 Re-188-HDD/리포오들을 투여하였을 때 보다 암 조직에 축적이 균일하지는 못했다.¹⁸⁾

요약

목적: 리피오들은 간암환자의 간동맥으로 투여시 암에 많이 섭취된다. 이 연구에서는 Re-188-황 교질/리포오들을 제조하여 생체내분포를 보았다. **재료 및 방법:** Re-188-황 교질/리포오들을 마우스의 꼬리정맥으로 주사한후 1 시간 후에 생체내 분포를 확인하였다. 간암을 유발시킨 백서의 좌심실로 Re-188-황 교질/리포오들을 주사하고 5 분후의 생체내 분포와 간의 자가방사사진을 보았다. **결과:** Re-188-황 교질/리포오들을 마우스의 꼬리정맥으로 주사한 후 1 시간(n=3)섭취율(% ID/organ)은 간에서 5.2 ± 0.7 , 폐는 91.0 ± 1.7 이었다. 간암을 유발시킨 백서의 좌심실로 Re-188-황 교질/리포오들을 주사한 후 5 분(n=4)의 정상간의 섭취율(% ID/g)은 0.41 ± 0.28 , 간암은 1.88 ± 1.57 , 폐는 1.65 ± 1.54 였으며, 자가방사사진에서도 간암부위의 섭취가 정상적인 간조직 보다 증가되었다. **결론:** Re-188-황 교질/리포오들을 동맥으로 투여시 간암부위의 섭취가 정상적인 간조직보다 많아 간암치료용 방사성의약품으로서 사용할 수 있음을 알았다.

참고문헌

- 1) Jeong JM, Kim YJ, Lee YS, Ko JI., Son M, Lee DS, et al. Lipiodol solution of a lipiodol agent, ¹⁸⁸Re-TDD, for the treatment of liver cancer. *Nucl Med Biol* 2001;28: 197-204.
- 2) Wang S-J, Lin W-Y, Chen M-N, Hsieh B-T, Shen

- L-H, Tsai Z-T, et al. Biodistribution of rhenium-188 lipiodol infused via the hepatic artery of rats with hepatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1996;23: 13-7.
- 3) Lencioni R, Vignali C, Caramella D, Cioni R, Mazzeo S, Bartolozzi C. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17: 70-5
 - 4) Trinchet J-C, Rached AA, Beaugrand M, Mathieu D, Cheveret S, Chastang C. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 1995;332: 1256-61.
 - 5) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170: 783-6.
 - 6) Madsen MT, Park CH, Takur ML. Dosimetry of iodine-131 ethiodol in the treatment of hepatoma, *J Nucl Med* 1988;29: 1038-44.
 - 7) Nakajo M, Kobayashi H, Shimabukuro K, Shirono K, Sakata H, Taguchi M, et al. Biodistribution and in vivo kinetics of iodine-131 lipiodol infused via the hepatic artery of patients with hepatic cancer. *J Nucl Med* 1988;29: 1066-77.
 - 8) Park CH, Suh JH, Yoo HS. Evaluation of intrahepatic I-131 ethiodol on a patient with hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med* 1986;11: 514-7.
 - 9) Park CH, Yoo HS, Lee JT, Kim DI. Iodine-131-labeled lipiodol retention within hepatic cavernous hemangioma. *Radiology* 1987;163: 283-4.
 - 10) Yoo HS, Suh JH, Lee JT, Kim DI, Park CY, Kim BS, et al. Therapeutic feasibility study and clinical trial of intrahepatic I-131-lipiodol on patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Nucl Med* 1986;20: 61-71.
 - 11) Chen MN, Wang SJ, Kao CH, Tsai ZT. A column method for lipiodol labeling with yttrium-90 [abstract]. *J Nucl Med* 1994;35: 241p.
 - 12) Wang S-J, Lin W-Y, Chen M-N, Shen L-H, Tsai Z-T, Ting G. Preparation and biodistribution of yttrium-90 lipiodol in rats following hepatic arterial injection. *Eur J Nucl Med* 1995;22: 233-6.
 - 13) Wang S-J, Lin W-Y, Chen M-N, Hsieh B-T, Shen L-H, Tsai Z-T, et al. Radiolabeling of lipiodol with generator-produced 188Re for hepatic tumor therapy. *Appl Radiat Isot* 1996;47: 267-71.
 - 14) Kim YJ, Jeong JM, Chang YS, Lee YJ, Lee DS, Chung J-K, et al. Preparation and biodistribution of Re-188 sulfur colloid, *Koreaen J Nucl Med* 1998;32: 298-304.
 - 15) Venkatesan PP, Shorkroff S, Zalutsky MR, Sledge CB. Rhenium heptasulfide: a potential carrier system for radiation synovectomy. *Nucl Med Biol* 1990;17: 357-62.
 - 16) Wang S-J, Lin W-Y, Hsieh B-T, Shen L-H, Tsai Z-T, Ting G, et al. Rhenium-188 sulphur colloid as a radiation synovectomy agent. *Eur J Nucl Med* 1995;22: 505-7.
 - 17) Yu J, Hafeli UO, Sands M, Dong Y. 90Y-oxine-ethiodol, a potential radiopharmaceutical for the treatment of liver cancer. *Appl Radiat Isot* 2003;58: 567-73.
 - 18) Lee Y-S, Jeong JM, Kim YJ, Chung JW, Park JH, Suh Y-G, et al. Synthesis of 188Re-labelled long chain alkyl diaminedithiol for therapy of liver cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23: 237-42.