

뇌스캔용 ^{99m}Tc -HM-PAO 의 방사성 동위원소표지에 영향을 미치는 인자에 대한 연구

서울대학교 병원 핵의학과

염 미 경

서울대학교 의과대학 내과학교실

김상은 · 이동수 · 정준기 · 이명철 · 고창순

= Abstract =

Radiopharmaceutical Factors in the Preparation of ^{99m}Tc -HMPAO Images of the Brain

Mi Kyoung Yeom

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital

Sang Eun Kim, M.D., Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D.

Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

Technetium-99 m-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HM-PAO) is a neutral-lipophilic chelate which is used for scanning cerebral blood flow. The labeling efficiencies of ^{99m}Tc -HM-PAO is known to be sensitive to the amount of pertechnetate added and the quality of the pertechnetate. Because of these factors, the manufacture recommends that HM-PAO kits be reconstituted with a maximum of 30 mCi pertechnetate which was eluted <4 hr earlier from a generator which had been eluted <24 hr previously. So we measured the labelling efficiencies and the decomposition rate constant according to the amount of pertechnetate added, the volume of pertechnetate added, and generator in-growth time. We used the 3-system chromatographic methods (paper & ITLC-SG chromatography) which analyzed the labelling efficiencies of the ^{99m}Tc -HM-PAO.

There was no significant difference in labelling efficiencies between variable pertechnetate activities added. (39.9±4.9 mCi: 87.8±5.1 (%), 60.8±5.0 mCi: 90.7±2.2 (%), 79.0±6.0 mCi: 86.8±3.9 (%), 106.6±11.6 mCi: 87.7±1.2 (%), $p>0.05$) No significant difference in labelling efficiencies were found between pertechnetate of 4 ml and 5 ml. (4 ml : 89.1±3.2 (%), 5 ml: 87.3±4.0 (%), $p>0.05$) There was no difference between 1-6 and 10-48 hr of generator in-growth time. (1-6 hr: 87.8±4.0 (%), 10-48 hr: 89.6±1.6 (%), $p>0.05$) The mean value of decomposition rate constant was 0.196±0.097 (hr^{-1}), and there were no difference according to the amount of pertechnetate added and the volume of pertechnetate added, (39.9±4.9 mCi: 0.208±0.059 (hr^{-1}), 60.8±5.0 mCi: 0.191±0.100 (hr^{-1}) 79.0±6.0 mCi: 0.192±0.118 (hr^{-1}), 106.6±11.6 mCi: 0.212±0.030 (hr^{-1}), $p>0.05$, 4 ml: 0.200±0.074 (hr^{-1}), 5 ml: 0.193±0.115 (hr^{-1}), $p>0.05$) In the case of using the first eluate, the labelling efficiency of ^{99m}Tc -HM-PAO was 82.1%.

*이 논문은 1991년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

These data suggest that there were no significant alteration in labelling efficiency of ^{99m}Tc -HM-PAO according to the considerable range of pertechnetate activities and volume added, and generator in-growth time. Also, it was shown that one vial of HM-PAO kit supplied the ^{99m}Tc -HM-PAO which was used for 3-4 patients.

서 론

Technetium-99 m hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HM-PAO)는 neutral-lipophilic chelate 로써, 뇌혈류영상에 유용하게 이용되고 있는 방사성의약품이다. ^{99m}Tc -HM-PAO가 뇌 조직에 섭취되는 기전은 lipophilic chelate가 glutathione 존재하에 친수성 물질로 변하기 때문이라고 생각되고 있다¹⁾. 한편 ^{99m}Tc -HM-PAO 복합체는 불안정하며, 또 국내에서 많이 이용되고 있는 HM-PAO kit는 일반적으로 매우 낮은 양의 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 를 함유하기 때문에 ^{99m}Tc -HM-PAO 제조시 첨가되는 pertechnetate 방사능양과 질에 따라 표지효율이 크게 달라질수 있다. 이러한 이유로 kit 제조사에서는 ^{99m}Tc -HM-PAO 복합체 표지시 generator in-growth time이 24시간 이하이고, 용출한지 4시간 이하인 10~30 mCi의 pertechnetate를 이용하기를 권하고 있으며, 복합체 제조후 30분 이내에 사용하기를 권하고 있다²⁾. 그러나 HM-PAO는 가격이 비싸 실제로 제조자의 권고와 같이 비교적 소량의 pertechnetate 만을 첨가하여 사용하기가 현실적으로 쉽지않으며 또 실제로 임상적으로 제조자의 권고용량보다 많은 방사능 양의 pertechnetate를 넣어도 영상의 질에 별차이가 없음이 관찰된다. 본 연구는 첨가하는 pertechnetate 방사능양과 볼륨이 실제로 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율에 영향을 미치는가를 관찰하기 위해서 첨가하는 pertechnetate 방사능양과 볼륨을 변화시키면서 그에 따른 표지효율 변동을 관찰하고 분해속도 상수(decomposition rate constant, kd)를 관찰하였으며, 아울러 generator in-growth time의 차이에 따른 표지 효율변동을 관찰하였다. 또한 Mo-Tc generator의 첫 용출 pertechnetate로 HM-PAO를 표지하였을 때의 표지효율에 관해서도 검토하였다.

대상 및 방법

Amersham 사의 HM-PAO kit (Ceretek[®])를 대상으

로 하였다. pertechnetate 방사능양에 따른 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율을 관찰하기 위해, HM-PAO kit에 35~50, 51~70, 71~90, 91~120 mCi의 pertechnetate를 첨가하면서 (첨가되는 볼륨, generator in-growth time은 일정범위에 있게 함), 각 방사능양에 따른 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율 변동을 종이크로마토그래피(Whatman-3 MM paper chromatography)와 즉석박층 크로마토 그래피(ITLC-SG chromatography)을 이용하여 측정하였다. Whatman-3 MM paper를 50% aqueous acetonitrile에 전개시켜 reduced-Tc의 양을 구하였으며, ITLC-SG를 생리식염수와 Butanone에 전개시켜 각각 free pertechnetate와, secondary ^{99m}Tc -HM-PAO의 양을 구하였다. 또 넣어주는 pertechnetate의 볼륨에 따른 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율을 관찰하기 위해, pertechnetate의 볼륨을 4 ml와 5 ml로 각각 조정하여 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율을 관찰하였다. 아울러 generator in-growth time을 1~6시간과 10~48시간으로 구분하여 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율을 관찰하였다. 끝으로 Mo-Tc generator의 첫용출 pertechnetate로 표지하였을 때의 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율을 측정하였다.

^{99m}Tc -HM-PAO가 표지된 후 시간에 따른 분해정도를 관찰하기 위해서 표지 후 10분, 30분, 그리고 1시간에 각각의 표지효율을 측정하고, 시간과 표지효율의 그래프에서 분해 속도 상수(kd)를 구하였다⁴⁾. 각 측정결과와 유의성 여부는 크리스컬-왈리스의 순위에 위한 일원분산분석 및 맨-휘트니 검정법을 이용하여 검정하였다.

성 적

1. 첨가된 Pertechnetate 방사능양에 따른 ^{99m}Tc -HM-PAO의 표지효율의 변동

첨가하는 pertechnetate 방사능양이 35~50, 51~70, 71~90, 91~120 mCi 일때의 표지효율은 각각 87.8 ± 5.1 , 90.7 ± 2.2 , 86.8 ± 3.9 , 87.7 ± 1.2 (%) (평균 \pm 표준편차)로 각 방사능양의 범위에 따라 표지 효율의 유

Table 1. The Labelling Efficiencies at 10 Min Postformulation According to the Added Activity

N	mCi added	% labelling efficiency	Range (%)
4	39.9± 4.9	87.8±5.1	81.6—92.7
8	60.8± 5.0	90.7±2.2	86.2—92.5
14	79.0± 6.0	86.8±3.9	77.8—91.2
3	106.6±11.6	87.7±1.2	86.4—88.8

Table 2. Comparison of the Labelling Efficiencies Between 4ml of Pertechnetate Solution and 5ml of Pertechnetate Solution

Volume (ml)	N	mCi added	% labelling efficiency
5	16	71.9 ± 15.2	87.3 ± 4.0
4	13	70.9 ± 24.2	89.1 ± 3.2

의한 차이가 관찰 되지 않았다(Table 1). 각 방사능양에 따른 총 29번의 실험에서 단 한번의 경우를 제외하고는 표지효율이 모두 80%를 넘었다.

2. 첨가하는 Pertechnetate 볼륨에 따른

^{99m}Tc-HM-PAO의 표지효율의 변동

첨가하는 pertechnetate의 볼륨이 4 ml인 경우 89.1±3.3(%)의 표지효율을 보였으며, 5 ml인 경우는 87.3±4.0(%)의 표지효율을 보였다. 두 볼륨의 차이에 따른 표지 효율의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2).

3. Generator In-Growth Time 차이에 의한

^{99m}Tc-HM-PAO 표지 효율의 변동

generator in-growth time이 1~6시간인 경우의 표지효율은 87.8±4.0(%)였고, 10~48시간인 경우는 89.6±1.6(%)였다. 두 그룹간의 표지효율의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

1예에서 Mo-Tc generator의 첫 용출 pertechnetate를 이용하여 표지하여, 82.1%의 표지효율을 얻었다. 첫 용출 pertechnetate가 아닌, 같은 조건에서의 ^{99m}Tc-HMPAO 표지 효율보다 약 9% 정도의 표지효율저하를 보였다.

Table 3. Effect of Generator In-Growth Time in the Labelling Efficiencies of ^{99m}Tc-HM-PAO at 10 min Postformulation

Generator in-growth time (hr)	N	mCi added	% labelling efficiency
1 -- 6	24	68.9±17.8	87.8±4.0
10 -- 48	5	83.7±23.4	89.6±1.6

Table 4. The Decomposition Rate Constant (kd) According to the Added Activity

mCi added	N	Kd (hr ⁻¹)
39.9 ± 4.9	4	0.208 ± 0.059
60.8 ± 5.0	8	0.191 ± 0.100
79.0 ± 6.0	13	0.192 ± 0.118
106.6 ± 11.6	3	0.212 ± 0.030

4. 첨가된 Pertechnetate 방사능양에 따른

^{99m}Tc-HM-PAO의 분해속도 상수(kd)의 차이

첨가하는 pertechnetate 방사능양이 35~50, 51~70, 71~90, 91~120 mG일 때의 분해속도 상수는 각각 0.208±0.059, 0.191±0.100, 0.192±0.118, 0.212±0.030(hr⁻¹)로 각 방사능 양의 범위에 따라 분해속도 상수의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 4).

5. 첨가하는 Pertechnetate 볼륨에 따른 ^{99m}Tc-

HM-PAO의 분해속도 상수kd의 차이

첨가하는 pertechnetate 볼륨이 4 ml인 경우 분해속도 상수는 0.200±0.074(hr⁻¹)였고, 5 ml인 경우는 0.193±0.115(hr⁻¹)였다. 두 그룹간의 분해속도 상수의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 1)

고 안

^{99m}Tc-HMPAO는 냉동건조된 kit에 pertechnetate를 첨가함으로써 neutral lipophilic 복합체를 형성하여 뇌혈류의 분포에 따라 뇌조직에 섭취되는 방사성의약품이다. ^{99m}Tc-HM-PAO의 표지효율은 첨가하는 pertechnetate 방사능양과 ⁹⁹Tc/^{99m}Tc ratio, 방사성불순물

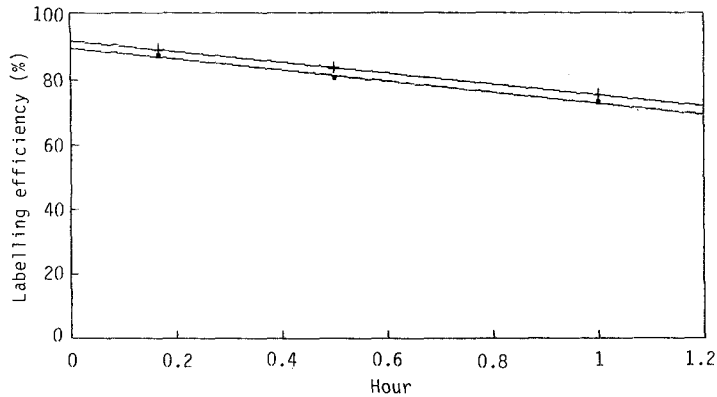


Fig. 1. The decomposition rate constant of $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ measured by 3-system chromatographic method. The k_d for 4 ml solution (+) was $0.200 \pm 0.074 \text{ hr}^{-1}$, and the k_d for 5 ml solution (■) was $0.193 \pm 0.115 \text{ hr}^{-1}$

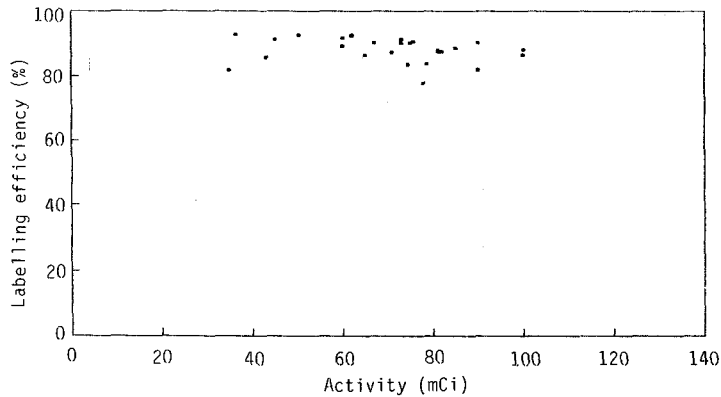


Fig. 2. Distribution of the labelling efficiencies according to the added pertechnetate in $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$

등의 요소에 의해 크게 좌우된다⁵⁾. 따라서 본 연구는 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 의 표지에 영향을 미치는 인자에 대해 연구하기 위해, 첨가하는 pertechnetate 방사능양과 pertechnetate 볼륨, generator in-growth time을 변수로 하여 표지 후 시간에 따른 표지효율을 측정하였다.

본 연구 결과 첨가하는 pertechnetate 방사능양이 최저 35 mCi에서 최고 120 mCi의 범위내에서는 표지효율의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 1). 본 연구에서 얻은 표지효율은 James R.등⁵⁾이 얻은 표지효율과 비슷하였으며, 제조회사에서 권하는 pertechnetate 방사능양인 10~30 mCi 보다 3~4배의 방사능양을 첨가하여 얻은 결과로써 표지효율의 저하를 보이지 않았다. 전체적으로 29건의 표지효율 측정 중 11건(37.9%)은

90% 이상의 높은 표지효율을 보였다(Fig. 2). 다만 78 mCi/5 ml의 pertechnetate를 첨가해준 한 예에서 표지효율이 80% 이하인 77.8%로 측정됐다. 또한 첨가하는 pertechnetate 볼륨이 4 ml와 5 ml인 경우 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 의 표지효율에는 영향이 없었다(Table 2). 본 연구에서 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 의 평균 분해속도 상수는 $0.196 \pm 0.097 (\text{hr}^{-1})$ 로 측정되었고, 이것은 Hung JC 등⁴⁾이 보고한 $0.17 (\text{hr}^{-1})$ 보다는 약간 높은 값이다. $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 표지 후 10분, 30분, 1시간에서의 표지효율은 각각 88.1 ± 3.7 , 81.6 ± 4.9 , $73.9 \pm 6.8 (\%)$ 로 측정되었으며 이것은 적어도 표지 후 30분이내에 사용하여야 80% 이상의 표지효율을 갖고 있는 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 를 사용하여 좋은 영상을 얻을 수 있다는 것을 뜻한다고 보

인다.

결 론

결론적으로 볼때 Mo-Tc generator의 첫 용출액이 아닌 pertechnetate를 이용하여 표지할 경우, 표지효율은 generator in-growth time과 pertechnetate 불륨에 의해 영향을 받지 않으며, 제조회사에서 권하는 pertechnetate 방사능양의 3~4배인 방사능(~ 120 mCi)을 이용하여 표지하여도 표지효율의 저하는 관찰되지 않았다. 따라서 HM-PAO kit 한 바이알로써 3~4명의 환자에게 투여할 수 있는 ^{99m}Tc -HM-PAO를 표지할 수 있으며, 표지 후 30분 이내에 사용하는 것이 좋은 영상을 얻는다고 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Neirinckx RD, Harrison RC, Forster AM, et al: *A model for the in vivo behaviour of Tc-99m dl-HMPAO in man. J Nucl Med* 28:559, 1987.
- 2) *Ceretec package insert. Amersham Canada Ltd, 1987.*
- 3) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: *Technetium-99m d,l-HM-PAO; a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. J Nucl Med* 28:191-202 1987.
- 4) Hung JC, Corlija M, Volkert WA, Holmes RA: *Kinetic analysis of technetium-99m-d,l-HM-PAO decomposition in aqueous media. J Nucl Med* 29: 1568-1576, 1988.
- 5) James R. Ballinger, Karen Y. Gulenchyn, Robert H. Reid: *Radiopharmaceutical Factors in the variable Quality of ^{99m}Tc -HM-PAO images of the Brain J Nucl Med* 31:118-122, 1990