

K-통로개방제가 배양심근세포와 생쥐 체내의 Thallium-201역동학에 미치는 영향

경북의대 핵의학교실, 영남의대 약리학교실*, Mt. Sinai의대 핵의학과**

이재태 · 김은지 · 안병철 · 손상균 · 이규보 · 하정희* · 김천기**

= Abstract =

Effects of Potassium-Channel Opener on Thallium-201 Kinetics: In-vitro Study in Rat Myocyte Preparations and In-vivo Mice Biodistribution Study

Jaetae Lee, M.D., Eun-Ji Kim, M.S., Byeong Cheol Ahn, M.D., Kang Kyun Sohn, M.D.
Kyu Bo Lee, M.D., Jeoung-Hee Ha, M.D.* and Chun K. Kim, M.D.**

*Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University,
Department of Pharmacology*, Youngnam University Medical School, Taegu, Korea
and Mt. Sinai School of Medicine**, New York, N.Y., USA*

Background : Potassium channel opener (K-opener) opens ATP-sensitive K^+ -channel located at cell membrane and induces potassium efflux from cytosol, resulting in intracellular hyperpolarization. Newly synthesized K-opener is currently examined for pharmacologic potency by means of rubidium release test from smooth muscle strip pre-incubated with Rb-86. Since in-vivo behavior of thallium is similar to that of rubidium, we hypothesized that K-opener can alter Tl-201 kinetics in vivo.

Purpose : This study was prepared to investigate the effects of pinacidil (one of potent K-openers) on the Tl-201 uptake and clearance in cultured myocyte, and in-vivo biodistribution in mice.

Methods : Spontaneous contracting myocytes were prepared to imitate in-vivo condition from 20 hearts of 3-5 days old Sprague-Dawley rat and cultured for 3-5 days before use (5×10^5 cells/ml). Pinacidil was dissolved in 10% DMSO solution at a final concentration of 100nM or 10uM and was co-incubated with Tl-201 in HBSS buffer for 20-min to evaluate its effect on cellular Tl-uptake, or challenged to cell preparation pre-incubated with Tl-201 for washout study. Two, 40 or 100 μ g of pinacidil was injected intravenously into ICR mice at 10 min after 5 μ Ci Tl-201 injection, and organ uptake and whole body retention rate were measured at different time points.

Results : Co-incubation of pinacidil with Tl-201 resulted in a decrease in Tl-201 uptake into cultured myocyte by 1.6 to 2.5 times, depending on pinacidil concentration and activity of Tl-201 used. Pinacidil enhanced Tl-201 washout by 1.6-3.1 times from myocyte preparations pre-incubated with Tl-201. Pinacidil treatment appears to be resulted in mild decreases in blood and liver activity in normal mice, in contrast, renal and cardiac uptake were mildly decreased in a dose dependent manner. Whole body retention ratios of Tl-201 were lower at 24 hour after injection with 100 μ g of pinacidil than control.

Conclusion : These results suggest that treatment with K-opener may affect the interpretation of Tl-201 myocardial images, due to decreasing thallium accumulation and enhancing washout from myocardium.

본 연구는 1995년도 경북대학교학술진흥재단 연구비의 일부보조로 이루어 졌음

서 론

수종의 약물은 세포막의 K⁺통로를 개방하여 K⁺의 세포의 유출을 야기하고, 세포의 막전위를 K⁺의 평형전위의 방향으로 과분극시킨다. 이의 결과로 Ca²⁺, Na⁺, Cl⁻ 이온의 개방율이 감소되고 세포막의 탈분극과 흥분성이 억제되며, 평활근이 이완되어 혈관확장이 일어난다. 이와 같은 혈관긴장도를 조정하는 기전으로서 K⁺통로의 역할이 알려지고, 몇몇 고혈압치료제로 사용되어온 평활근 이완제의 작용기전이 K⁺통로를 개방함에 있다고 밝혀진 이래 K⁺통로에 대한 많은 연구가 집중되고 있다¹⁻³⁾. 이러한 약물은 강압제와 관상동맥질환의 치료제로 개발되기 시작하였고, "K⁺ channel openers" 또는 "K⁺ channel activators"(K⁺통로개방제)라고 명명되었다. K⁺통로개방제는 이외에도 심근에서의 항부정맥작용, 심근 허혈-재관류 손상에서의 방어효과, 기관지 근육의 확장에 의한 치료제로서의 가능성, 기능성 방광의 운동실조에서의 치료효과등으로 새로운 치료제로서의 응용이 증가하고 있다^{2, 3)}. 현재까지 알려진 K⁺통로개방제로는 benzopyran 유도체(cromakalim, levokalim, bimakalim, BRL-38226, Po31-6930), cyanoguanidine유도체(pinacidil, P950, Ly222675), nicotinamide(nicorandil), thioforamide(RO49356, RP52891) 등이 있고, 기존의 minoxidil, diazoxide 등도 K⁺통로를 개방하는 작용이 있음이 밝혀졌다. 또한 K⁺통로를 선택적으로 봉쇄할 수 있는 생물학적 독소인 apamin, charybdotoxin 등이 알려지고, 경구용 혈당강하제로 알려진 sulfonylurea계의 glibenclamide도 ATP-sensitive K⁺ channel을 폐쇄한다는 것이 확인됨으로서 K⁺통로를 개방하는 새로운 약제를 개발하고 협심증, 고혈압, 기관지 천식환자의 진료에 그 이용이 더욱 증가하리라 판단된다¹⁻⁴⁾.

새로이 합성된 K⁺통로개방제는 그 약물학적 강도를 rubidium-86(Rb-86)에 포함된 배양액에서 처리하여 세포내에 Rb-86이 섭취되어진 평활근 절편에서 약물에 의한 Rb-86의 배출 정도로 평가한다^{2, 4)}. Thallium-201(Tl-201)은 혈류의 분포에 비례하여 장기에 섭취되는 성질로 인하여 심근 및 조직의 관류 평가에 이용되어 왔다. Thallium은 potassium 및

rubidium과 체내에서의 생물학적인 분포가 유사하므로, 실제 임상에서 항고혈압제나 항 협심증제제로 사용되는 K⁺통로개방제는 Tl-201의 체내 역동학에 영향을 미칠 수 있으리라 가정할 수 있다. 본 연구는 K⁺통로개방제가 Tl-201 역동학에 미치는 영향을 구명하고자 하는 기본 연구로서, 배양심근세포에서 K⁺통로개방제가 Tl-201의 섭취와 배출에 미치는 영향을 밝히고, 동물실험을 통하여 K⁺통로개방제가 체내에서 직접적으로 Tl-201의 분포에 미치는 영향을 알고자 함에 그 목적이 있다.

재료 및 방법

1. 재 료

Pinacidil(p1134, H₂O)은 Leo Company에서 구하였고, 10% DMSO solution에 용해시킨 후, 생리식염수로 필요한 농도로 희석하여 사용하였다. Ca²⁺, Mg²⁺-free Hank's balanced salt solution(HBSS)(g/l)은 8.0 NaCl, 0.4 KCl, 0.05 Na₂HPO₄, 0.6 KH₂PO₄, 0.35 NaHCO₃, 0.01 phenol red, 1.0 glucose를, 인산완충용액(phosphate buffered saline)은 NaCl 6.8mg/l, KCl 0.4g/l, Na₂HPO₄ 0.21gm/l, NaH₂PO₄·H₂O 0.06 gm/l, glucose 12.6 gm/l를 3차 증류수 1000ml를 녹인 후 여과멸균하여 사용하였고, 세포분리효소는 0.15% trypsin (Gibco 1:250, USA)과 0.1% collagenase(Sigma, USA)를 복합 사용하였다. 세포배양액은 α -minimum essential medium(Gibco, USA)에 fetal bovine serum(Gibco, USA)을 10%첨가하여 사용하였고, incomplete α -MEM은 세포배양액에서 혈청을 제외한 용액을 사용하였다.

2. 백서 심근세포의 배양

심근세포는 백서(rat)의 심실에서 얻었는데, 체내에서의 조건과 비슷한 상태를 유지하고자 Kasten의 방법⁵⁾에 의해 일차배양한 후, 자발적인 수축상태를 유지시켜 실험을 실시하였다. 즉 출생 3-5일의 백서(Sprague-Dawley rat, 대한실험동물사)를 구입하여, 피부를 소독후 흉강을 절개하고 심장을 적출하였다. 10-20마리의 백서심장을 유리로 된 페트리접시에서 수술칼로 잘게 나눈 후 iron mesh를 통과시켰다. 이

어 37°C HBSS 용액에서 0.15% trypsin으로 3-4차례 세포를 분리하였고 원심분리한후 항생제가 포함된 5ml의 MEM 용액으로 부유시켰다. hemocytometer로 단위부피내의 세포농도를 계산하여 5×10^5 세포/ml의 농도가 되도록 희석하고 35-ml petri접시에 이식하였다. 1-3시간동안 배양하여 petri접시에 부착된 내피세포를 분리하고 부유한 심근세포를 옮겨 계속 배양하였고 4-5일동안 배양하여 접시에 세포가 차면 실험에 사용하였다.

3. 세포내 thallium 섭취를 측정

심근세포 표본은 배양접시의 표면에 유착되어 성장하므로 접시에 세포밀도가 뽁뽁해지고 현미경하에서 자발적으로 수축하는 기능이 유지되어 있는 경우에만 사용하였다. 배양된 세포표본에서 배양액을 제거하고 3-5 μ Ci의 Tl-201(Dupont USA, specific activity 2.14×10^5 Ci/g)을 포함한 2ml의 HBSS 완충액을 첨가한 후 37°C의 세포배양기에서 20분간 배양하였다. 또한 pinacidil 처리군은 100nM, 10 μ M의 pinacidil이 포함된 용액에서 20분간 배양하였다. 20분이 경과한 후, 배양에 사용된 완충액과 1회의 HBSS 세척액을 제거하여 모으고, 37°C trypsin 용액에 30분간 처리하여 세포pellet과 세척액의 방사능치를 감마선 계측기(Cobra, Packard Co., USA)로 측정하였다. 세포내 섭취율은 투여한 총방사능치중 세포 pellet 방사능치, 즉 세포pellet 방사능치/(세포pellet 방사능치+배양액 방사능치)의 100분율로 표시하여 대조군과 pinacidil 처리군의 섭취율을 비교하였다.

4. 세포내 유입된 thallium의 배출을 측정

배양된 심근세포표본을 2-5 μ Ci Tl-201이 포함된 2ml의 HBSS 완충액을 37°C의 배양기에서 5분간 배양하였다. 이어 표본에서 배양에 사용된 완충액을 제거하고 37°C의 2ml의 HBSS 완충액을 첨가하고 3분간 세척하고 15회의 배양액을 모두 분리하여 모았다. 처음 1회에서 5회까지는 HBSS 완충액만으로 세척하였고, 6회에서 10회까지는 대조군에서는 HBSS 완충액으로, pinacidil 실험군은 100nM과 10 μ M의 pinacidil이 포함된 완충액으로 각각 세척하였으며, 11회에서 15회까지의 세척은 양군에서 모두 HBSS 완충액 만으로 세척하였다. 감마선 계측기로 15회의 세척액과 마

지막에 남은 세포pellet의 방사능치를 측정하여 각각의 세척과정에 의한 세포표본에서의 Tl-201 배출율을 계산하여 비교하였다.

5. 동물 체내 실험

방사성 핵종의 체내분포는 출생 4-6주의 생쥐(ICR female mice, 한국실험동물)를 구입하여, 각각의 측정시간 별로 3-5마리를 사용하여 조사하였다. 5 μ Ci의 Tl-201 chloride를 200 μ l의 생리식염수에 희석하여 꼬리정맥으로 주사하고, 주사후 10분, 30분, 2시간, 6시간, 24시간에 halothane 마취하에 희생시켜, 혈액과 주요장기를 적출하여 무게를 측정하고, 감마선계측기로 방사능을 측정하여 주사량에 대한 단위무게별 장기 섭취율(% injected dose/gm of organ, 이하 %ID/gm)로 표시하였다. 체내잔류율의 측정은 100 μ Ci의 Tl-201 chloride를 주사하고 시간에 따라 dose calibrator(Capintac, USA)를 이용하여 체내에 남은 방사능치를 측정하여 주사량에 대한 측정시간의 체내 잔류율을 구하였다. Pinacidil 처리군은 thallium 주사 10분후에 pinacidil 4 μ g, 20 μ g과 100 μ g을 100 μ l 생리식염수에 용해시켜 꼬리정맥으로 주사하였고, thallium 주사후 각각 30분, 2시간, 6시간, 24시간에 같은 방법으로 희생시켜 장기내의 섭취를 구하고 대조군과 비교하였다. 또한 pinacidil 100 μ g을 Tl-201과 동시에 정맥주사하거나, pinacidil 100 μ g을 복강주사 후 10분에 Tl-201을 정맥주사하여 Tl-201의 체내분포를 측정하였다.

결 과

1. Pinacidil 심근세포내 Tl-201의 섭취에 미치는 영향 (Fig. 1)

Pinacidil은 실험시에 사용된 Tl-201의 방사능량과 용액의 량, petri접시내의 세포밀도 정도에 따라 차이가 있었으나, 심근세포내 Tl-201의 섭취를 감소시켰다. Pinacidil 100nM 완충액으로 20분간 배양시킨 경우에는 완충액만으로 배양한 경우에 비하여, 15-47%의 섭취를 감소시켰고, 10 μ M 용액으로 배양한 경우에는 대조군에 비하여 35-58% 정도로 섭취를 감소시켰다. 그러나 1 μ M의 pinacidil에 10 μ M glibenclamide를 첨가하여 배양한 경우에는 1 μ M pinacidil에 의한

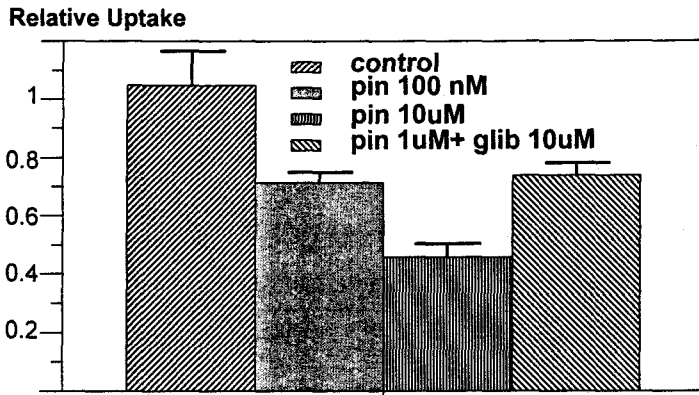


Fig. 1. Effect of pinacidil alone and pinacidil with glibenclamide on Tl-201 uptake in cultured myocyte preparations.

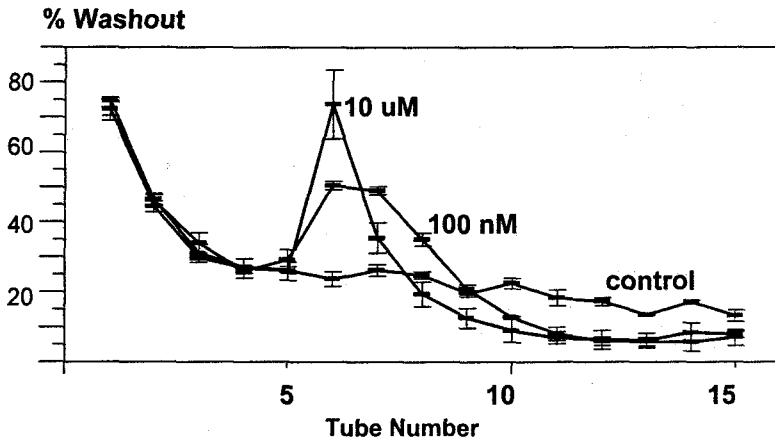


Fig. 2. Comparative Tl-201 washout ratio from myocyte preparation pre-incubated with Tl-201 by pinacidil.

Tl-201 섭취억제 정도의 10-20% 정도만 억제 할 수 있었다.

2. Pinacidil이 세포내 Tl-201의 배출에 미치는 영향 (Fig. 2)

1회의 실험에 3개씩의 세포군을 사용하여 측정하였을 때, pinacidil은 세포내로 유입시킨 Tl-201의 배출을 1.6-3.1배까지 증가시켰다. HBSS완충액을 사용한 1번에서 5번까지의 세포내 Tl-201유출율은 세 군에서 유사하였으나, 6번에서 10번까지의 시험관에서는 HBSS완충액만을 사용한 군의 23.71 ± 2.1 , 26.22 ± 1.6 , 24.75 ± 0.98 , 19.47 ± 0.9 , $22.6 \pm 1.9\%$ 에 비하여 100nM pinacidil이 포함된 완충액을 사용한 군이 $50.38 \pm 1.2\%$ (2.1배), $48.9 \pm 1.16\%$ (1.86배), $34.9 \pm$

1.8% (1.06배), $12.76 \pm 0.42\%$ (0.6배), 10 μ M pinacidil 처리군이 $73.6 \pm 9.85\%$ (3.1배), $35.4 \pm 4.4\%$ (1.3배), $19.3 \pm 3.5\%$ (0.78배), $12.5 \pm 2.86\%$ (0.64배), $8.8 \pm 3.2\%$ (0.39배)의 Tl-201을 배출시켰다. 즉 100nM은 2배 정도, 10 μ M은 3배 정도로 유출을 증가시킴을 알 수 있었으나, pinacidil에 의한 Tl-201배출의 증가현상은 연속된 고농도의 pinacidil처리에는 오히려 배출율이 감소됨을 관찰되었다. Pinacidil처리에 이어 11번에서 15번까지 HBSS완충용액으로 다시 처리하여도 pinacidil처리군에서의 배출을 저하는 지속됨을 알 수 있었다.

3. Pinacidil이 체내 Tl-201 역동학에 미치는 영향

Tl-201의 정상 생쥐의 체내분포상 (Fig. 3): 정상

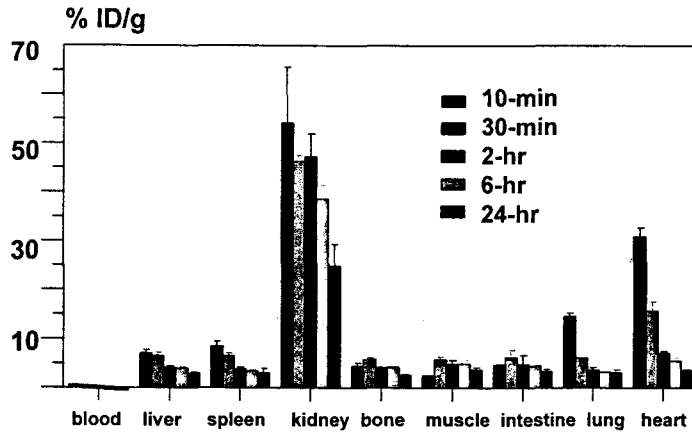


Fig. 3. Biodistribution of Tl-201 in normal ICR mice at different time points after intravenous injection.

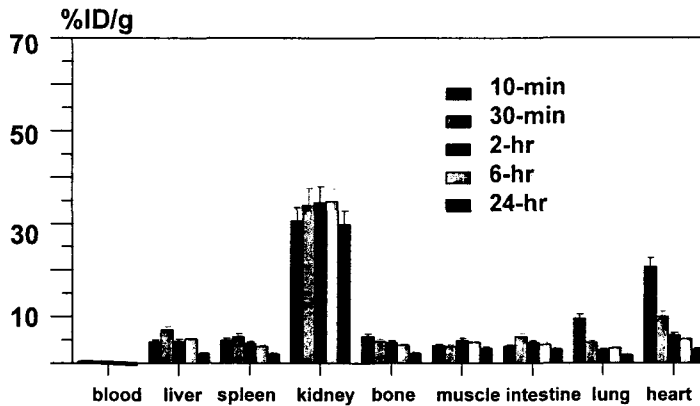


Fig. 4. Biodistribution of Tl-201 in mice treated with 100µg pinacidil at 10 min postinjection of Tl-201.

생쥐의 체내에 정맥주사된 Tl-201은 빠르게 혈액에서 소실되어 주사후 10분에는 주사량의 0.94%/gm(0.94 %ID/gm)이하의 방사능이 혈액에 남아있었으며, 주요 장기의 단위무게당 섭취율은 신장이 57.8%ID/gm로 가장 높았고, 심장(33%ID/gm), 폐(14.6%ID/gm)의 순서로 축적이 많았다. 근육, 뼈, 대/소장의 방사능치는 24시간까지는 변화율이 적었으나, 간장, 비장, 신장, 폐, 심장의 방사능치는 시간의 경과에 따라 24시간까지 감소되었다.

Pinacidil투여군의 Tl-201분포: Pinacidil투여시 투여량에 따라 장기내의 Tl-201의 분포는 변화하였다 (Fig. 4). 2µg, 40µg, 100µg을 Tl-201 주사후 10분

에 꼬리정맥으로 주사하였을 때, 투여한 양이 많을수록 혈액과 간장의 방사능치는 증가하는 경향을 보였고, 심장과 신장의 방사능치는 대조군보다 낮아지는 경향을 나타내었다. 특히 신장의 방사능 섭취는 주사 10분과 30분의 초기에 부터 많이 감소되었다. 그러나 위장관과 폐의 방사능치는 유사하였다(Fig. 5). Pinacidil을 Tl-201과 동시에 투여한 경우의 Tl-201의 체내분포는 대조군에 비하여 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(그림은 생략). Pinacidil 10µg, 100µg을 투여한 군의 전신의 Tl-201 저류율은 주사후 6시간에는 대조군과 유사하였으나, 24시간에는 대조군의 68±3.8%, 10µg투여군의 66.7±2.5%에 비하여 100µg투

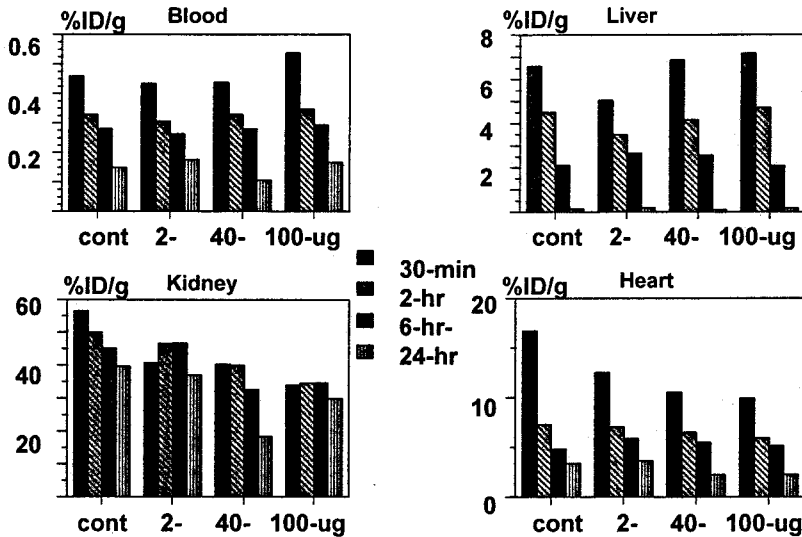


Fig. 5. Comparison of Tl-201 biodistribution in mice treated with 100µg of pinacidil at 10 min after injection.

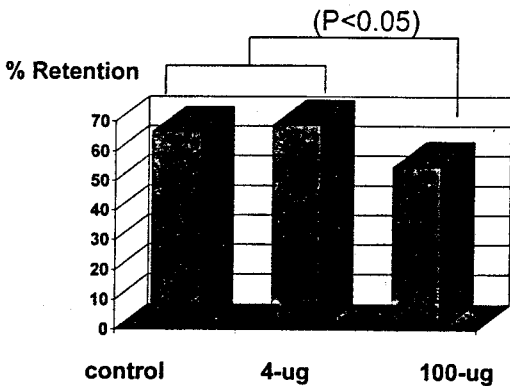


Fig. 6. Whole body retention ratio of Tl-201 at 24-hour after treatment with pinacidil.

여군에서는 $54.8 \pm 4\%$ 로 신장으로의 방사능배설의 증가와 연관되어, 대조군이나 10µg군에 비하여 체외로의 배출이 유의하게 증가되었다($p < 0.05$)(Fig. 6).

고 찰

Tl-201은 potassium 유사체로서 Sapirstein 법칙⁶⁾에 의거하여 혈류의 분포에 비례하여 심근에 섭취되고 재분포되지며, 생존된 세포에만 섭취되므로, 관상동맥협착의 진단, 심근생존도 측정, 종양의 진단 및 치료 후 평가에 이용되고 있다⁷⁻¹¹⁾. 국소부위의 Tl-201 섭취

는 세포막의 Na-K-ATPase에 의한 능동적인 섭취와 막전위차에 의한 수동적인 과정에 의하여 일어나며, 섭취정도는 국소부위의 혈류, 추출율 정도, 심근에서의 역류(backflow)에 의하여 결정된다고 한다. 특히 세포막을 통한 능동적 및 수동적인 섭취는 세포생존도 평가의 기본이 되는 중요한 기전으로서, Arbab 등¹²⁾은 세포막의 Na-K-ATPase를 억제하는 ouabain을 첨가하니 배양심근세포내로의 Tl-201 섭취가 55-67% 감소되었다고 보고한 바가 있다. 심근내로의 Tl-201 섭취를 증가시키는 약제로는 adenosine, dipyridamole, dexamethasone, isopretterenol 등이 있고, adriamycin, beta-blocker, lidocaine, nifedipine, ouabain, furosemide 치료 등은 심근내로의 섭취를 감소시킨다고 알려져 있다¹³⁾. 이러한 약제들은 심근수축력을 변화시키거나 관동맥혈류를 증감시키고, 세포막의 Na-K-ATPase 효소에 작용하여 심근내 Tl-201 역동학에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 심근세포에 섭취된 Tl-201 배출은 심근세포와 혈액사이의 막전위차와 Tl-201의 농도차에 의하여 결정되므로, 막전위차가 큰 정상세포에서 배출이 빠르고 혈액내 Tl-201의 농도가 높으며, 심근과 혈액사이의 농도 차이가 적은 약물부하 Tl-201 심근스캔에서 배출이 느리다^{7, 17, 18)}. 그러나 몇몇 연구자들의 실험결과에 의하면 Tl-201의 역동학은 Na-K-ATPase에 의하여

섭취되는 K-42,43과는 다르다고 한다^{8, 14, 15}. 일회 순환시의 심근내 Tl-201의 섭취율(88%)이 potassium 섭취보다 높고 주위배후방사능에 대한 심근섭취 비율이 높으며, 심근에서의 배출이 potassium보다 낮다. 특히 K-42은 심근혈류량의 증가에 비례하여 심근내 섭취가 증가되지 않아 심근관류추적제로 사용되기 어려울 것으로 보고된 바도 있다. Leppo 등¹⁶의 연구에 의하면 체내 Tl-201역동학은 오히려 rubidium역동학과 유사하여, thallium과 rubidium 모두가 국소혈류에 따라 섭취되고, 저산소증은 섭취에 별다른 영향을 미치지 못하며 국소적인 과충혈은 제거에 영향을 미치지 않는다고 한다. 이러한 결과는 potassium을 대신하여 연구 및 실험에 사용되는 Rb-86에 비하여, 보다 간편하게 구할 수 있고 실제 임상에 널리 쓰이고 있는 Tl-201를 이용한 실험을 시도해 볼 근거가 된다.

Na⁺통로, Ca⁺⁺통로에 대하여 작용하는 약제는 지난 수십년간 개발되어 실제 임상에서 이용되고 있으나, K⁺통로에 관한 연구는 대부분이 80년대 이후에 이루어지고 있다¹⁻³. K⁺통로에 작용하는 약물을 개발하고자 한 노력은 한 세포내에도 여러종류의 K⁺통로가 존재하는 등 K⁺통로가 다양하며, 이곳을 특이하게 활성화하거나 억제하는 리간드가 없어서 오랫동안 성공을 거두지 못하였다. 그러나 최근 K⁺통로를 선택적으로 봉쇄하는 apamin, charybdotoxin과 같은 동물독소가 발견되고, "Patch clamp technique" 등의 연구방법의 개발로 K⁺통로에 작용하는 약제의 개발이 활발하게 진행되게 되었다. 이러한 약제가 Tl-201의 역동학에 미치는 영향은 잘 구명되지 않았으나, insulin이 Tl-201 역동학에 대한 연구와 이의 핵의학적 응용에 관한 문헌보고는 있다. Weich 등⁹은 insulin이 심근내 Tl-201섭취율에 별다른 영향은 미치지 않는다고 보고한 바가 있다. 그러나 glucose-insulin-potassium (GIK)용액을 투여하거나, 심근관류스캔도중에 식사를 하게되면 혈중 insulin치를 증가시키게 되고 이로 인하여 Tl-201이 간장이나 근육등으로 이동하게 되고, 일부는 세포내 potassium을 세포외로 배출시키고 Tl-201이 그 반대로 세포내로 이동하게 되어 정상 심근과 허혈심근 모두에서 Tl-201제거를 촉진시킨다고 한다^{19, 20}. 또한 insulin자체가 심근혈류량을 증가시킨다는 보고²¹도 있어 증가된 혈류에 의하여 이러한

현상이 나타났으리라 추측 할 수도 있다. 특히 Krivokapich와 Shine²²는 생리적인 조건의 완충액내에서 심실중격조직 절편에 potassium을 주입하니 Tl-201 배출이 증가하였다고 보고한 바가 있다. 한편 ribose를 주입하면 insulin과는 반대의 대사작용에 의하여 세포에서의 Tl-201제거가 늦어지게 된다²³.

이러한 보고들로 유추해 볼 때, 본 연구결과에서 나타난 Tl-201과 K-통로개방제를 같이 배양한 경우에 심근세포내의 Tl-201섭취감소는 세포내로의 섭취감소보다는 섭취된 Tl-201을 빠르게 세포외로 배출시켜 저류되는 방사능치가 적어서 나타나는 현상으로 추측된다. 그러나 K⁺통로폐쇄제인 glibenclamide는 pinacidil의 이러한 작용을 부분적으로 길항을 하였으므로, pinacidil과 glibenclamide가 thallium역동학에 미치는 영향은 부분적으로는 같은 K-통로에 작용하지만 일부는 다른 K⁺통로나, 이온통로에 작용할 가능성을 배제할 수가 없다. 지금까지 알려진 K-통로의 종류는 40여개가 넘는다. Gollasch 등²⁴은 ATP-sensitive K-통로폐쇄제인 10 μ M tetraphenylammonium은 pinacidil에 의한 관상동맥 확장작용을 완전히 길항하였으나, 3 μ M glibenclamide는 혈관확장을 25%만 길항하였다고 보고한 바가 있다. Pinacidil의 심근내로 유입시킨 Tl-201배출 촉진현상은 rubidium에 미치는 영향과 유사한 기전으로 일어나리라 생각된다. Fovaeus 등²⁵은 방광근육절편에서 pinacidil의 Rb-86배출곡선은 처음 빠르게 배출하고 이은 단일 지수함수곡선으로 배출시키며, 3 μ M의 농도에서 유의하게 많은 양의 Rb-86을 배출시킨다고 하였다. 저자들의 실험에서 사용한 100nM과 10 μ M의 농도에서는 농도에 비례하여 세포 내에서의 Tl-201배출이 증가되었고, 특히 고농도의 pinacidil을 사용한 경우에는 초기의 급격한 배출이 있는 후, 이어지는 불응기가 나타났다. 이는 세포내의 Tl-201의 고갈에 의한 현상일 수도 있겠으나 pinacidil용액에 이어 HBSS용액으로 처치한 후 세포에 남은 방사능치가 대조군과 유사해진 이후에도 낮게 나타나는 경향으로 보아 일시적인 이온통로의 마비가 연관되었으리라 추측된다.

정맥주사한 Tl-201의 혈중반감기는 인간에서는 5분, 양은 1분이하, 마취상태의 개에서는 2.9분정도이고, 체중에 대하여 상대적으로 심박출량이 큰 생쥐의 경우는 1분이하로 추측되는 만큼²⁶, pinacidil을 주입

한 Tl-201주사 10분후에는 심근내의 방사능섭취는 평형을 유지한 상태로 판단된다. 그러므로 pinacidil주사시 심장의 방사능섭취가 낮아진 것은 Tl-201의 배출이 증가되어 일어난 것으로, 혈액의 방사능치가 약간 증가한 것도 장기내의 방사능이 혈액으로 배출되어 나타난 것으로 추측된다. 또한 신장의 섭취감소는 Tl-201의 주 배출로인 신장에 섭취되었던 Tl-201이 소변으로 배출되었거나, 혈중으로 유리되어진 Tl-201이 빠른시간내에 소변을 통하여 체외로 배출되어 나타난 현상으로 생각되며 이는 고용량 pinacidil투여시 전신내 Tl-201저류감소로 연관되었을 것으로 판단된다. 그러나 체외실험 결과와는 달리 체내분포상의 변화가 뚜렷하지 않은 이유나, 다른 장기와는 다르게 간 섭취는 변화가 없거나 오히려 증가하는 경향을 보인 이유, pinacidil과 Tl-201을 동시에 주입할 시에는 체내분포상 별다른 변화가 관찰되지 않은 원인은 앞으로 연구가 이루어져야 할 것이다. Pinacidil의 약동학에 의한 전신혈관 확장 및 심혈류의 증가와 연관되거나, pinacidil의 약동학이 Tl-201과 달라서 생긴 현상일 수도 있으리라 생각된다.

본 체외실험과 동물실험 결과는 K⁺통로개방제가 심근내로의 Tl-201축적을 억제하고 배출을 촉진시켜 Tl-201심근관류스캔의 관독에 영향을 미칠 수 있을 수 있다 것을 시사해준다. 그러나 한편으로는 K⁺통로개방제를 적절히 이용된다면 심근의 상태를 평가하는데 이용할 수 있으리라 생각된다.

요 약

1) 강력한 K⁺통로개방제인 pinacidil은 투여한 pinacidil의 농도, Tl-201의 방사능양, 실험에 사용된 심근세포 수에 따라 차이는 있었지만 배양된 심근세포의 Tl-201섭취를 1.6-2.5배 감소시켰고, 심근내로 유입시킨 Tl-201의 세포외로의 배출을 1.6-3.1배 증가시켰다. Pinacidil의 Tl-201의 세포내로의 섭취억제는 세포내로 유입되는 Tl-201의 세포 내에서의 저류가 억제되어 일어났을 것으로 추측된다.

2) 생쥐체내에 주사한 pinacidil의 효과는 실험관내의 심근세포의 변화처럼 뚜렷하지는 않았지만 Tl-201을 주사한 생쥐에서 10분 이후 pinacidil의 정맥주사한 경우에는 혈액과 간장의 방사능치는 치료하지 않은

군보다 약간 높았고, 신장과 심장의 방사능치는 약간 낮은 경향을 보였다.

이상의 배양된 심근세포와 생쥐체내 실험의 연구결과는 항고혈압약제나, 항협심증약, 기관지천식 치료제로 사용되는 K⁺통로개방제는 심근내로의 Tl-201축적을 억제하고 배출을 촉진시켜, Tl-201심근관류스캔의 관독에 영향을 미칠 수 있을 수 있을 것으로 추측된다.

REFERENCES

- 1) 임병용, 이원석, 김치대, 홍기환: K⁺통로개방제의 약리 및 치료역량. 순환기 1994;24(s):21
- 2) Weston AH, Edwards G: Recent progress in potassium channel opener pharmacology. *Biochem Pharmacol* 1992;9:47
- 3) Edwards G, Duty S, Trezise OJ, Weston AH: Effect of potassium channel modulators on the cardiovascular system. In: *Potassium Channel Modulators*, Eds. Weston AH and Hamilton TC, Blackwell Scientific Pub., Oxford, pp369-421, 1992
- 4) Tamura K, Suzuki Y, Yoshida S, Nabada H: Action of KC-399, a newly synthesized potassium channel opener, on mechanical activity and ⁸⁶Rb efflux in rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:220
- 5) Kasten FH: Tissue culture methods and applications. pp72-81, Acad Press, New York, 1973
- 6) Sapirstein LA: Regional blood flow by fractional distribution of indicators. *Am J Physiol* 1958; 193:161
- 7) Bradeley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, et al.: Thallium-201 for medical use. II: Biologic behavior. *J Nucl Med* 1975;16:156
- 8) Nishiyama H, Sodd VJ, Adolph RJ, et al.: Intercomparison of myocardial imaging agents: ²⁰¹Tl, ¹²⁹Cs, ⁴³K, and ⁸¹Rb. *J Nucl Med* 1976; 17:880
- 9) Weich HF, Strauss HW, Pitt B: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977;56:188
- 10) Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, Di Carli M: Role of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1994;35:707
- 11) Waxman AD: Thallium-201 in nuclear oncology.

- In Freeman LM, ed. Nuclear Medicine Annual. Raven Press, 1991, pp193-209*
- 12) Arbab AS, Koizumi K, Toyama T, Araki T: *Effects of ion-transport inhibitors on the uptake of Tc-99m-tetrofosmin, Tc-99m-MIBI and Tl-201. Ann Nucl Med 1996;10:s76*
 - 13) Mettler FA and Guiberteau MJ: *Cardiovascular system. In: Mettler FA, Guiberteau MJ eds. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. WB Saunders, Co., Philadelphia, 1991, pp107*
 - 14) L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, Maseri A: *Myocardial kinetics of Tl-201 and potassium in man. Circulation 1979;60:776*
 - 15) Kawana M, Krizek H, Porter J, et al.: *Use of Tl-199 as a potassium analog in scanning. J Nucl Med 1970;11:333*
 - 16) Leppo JA: *Myocardial uptake of thallium and rubidium during alterations in perfusion and oxygenation in isolated rabbit hearts. J Nucl Med 1987;28:878*
 - 17) Lee J, Chae SC, Lee K, et al.: *Biokinetics of thallium-201 in normal subjects: Comparison between adenosine, dipyridamole, dobutamine and exercise. J Nucl Med 1994;35:535*
 - 18) Okada RD, Jacobs ML, Daggett WM, et al.: *Thallium-201 kinetics in nonischemic canine myocardium. Circulation 1982;65:70*
 - 19) Wilson RA, Okada RD, Strauss HW, et al.: *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on thallium myocardial clearance. Circulation 1983;68:203*
 - 20) Angello DA, Wilson RA, Palac RT: *Effect of eating on thallium-201 myocardial redistribution after myocardial ischemia. Am J Cardiol 1987; 60:528*
 - 21) Liang CS, Doherty JU, Faillace R, et al.: *Insulin infusion in conscious dog. Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. J Clin Invest 1982;69:1321*
 - 22) Krivokapich J, Shine LI: *Effects of hyperkalemia and glycoside on Tl-201 exchange in rabbit ventricle. Am J Physiol 1981;240:H612*
 - 23) Hegewald MG, Palac RT, Angello DA, et al.: *Ribose infusion accelerates thallium redistribution with early imaging compared with 24-hour imaging without ribose. J Am Coll Cardiol 1991;18:1671*
 - 24) Gollasch M, Bychkov R, Ried C, Behrendt F, Scholze S, Haller H: *Pinacidil relaxes porcine and human coronary arteries by activating ATP-dependent potassium channels in smooth muscle cells. J Pharmacol Exp Ther 1995;275(2):681*
 - 25) Fovaeus M, Andersson. K_E, Andersson. PO, Malmgren A, Sjogren C: *Tetrodotoxin-resistant contractions induced by electrical stimulation of bladder muscle from man, rabbit and rat. Acta Physiol Scand 1988;132:233*
 - 26) Lebowitz E, Greene W, Fairchild R, et al.: *Thallium-201 for medical use. I. J Nucl Med 1975;16:151*
 - 27) Tartagni F, Fallani F, Corbelli C, et al.: *Detecting hibernated myocardium with SPECT and thallium-glucose-insulin infusion. J Nucl Med 1995;36:1377*