

약물-신경수용체 결합의 체내 정량화

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과

김 상 은

Assessment of drug-receptor interaction in the living human brain

Sang Eun Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

1. PET/SPECT를 이용한 수용체 밀도와 친화도의 측정

PET/SPECT 신경수용체 영상의 목표는 수용체 밀도 (B_{max})와 리간드의 수용체 친화도 (K_d)에 대한 정량화된 정보를 얻는 것이다. PET/SPECT를 이용하여 수용체 밀도와 친화도를 측정하는 원리와 방법은 이용하는 방사성추적자의 약동학에 따라 달라질 뿐 기본적으로 모든 수용체(또는 운반체)에 동일하게 적용할 수 있다. 도파민수용체를 예로 들어 기술한다. 도파민수용체 밀도를 추정하는 가장 간편화된 방법은 특정 시간에서 특이결합 (선조체 등 표적부위의 방사능 - 도파민수용체의 존재를 무시할 수 있는 소뇌 방사능)/비특이결합 (소뇌 방사능) 비를 구하는 것이다. 조직비 분석의 주요한 가정은 표적부위의 특이결합이 추적가능한 시간 내에 평형에 도달한다는 것과 소뇌 방사능 및 소뇌에서의 추적자역학이 표적부위의 비특이결합을 대표한다는 것이다. 조직비 분석은 수용체에 가역적으로 결합

하여 PET/SPECT 스캐닝 시간 안에 수용체 결합이 평형에 도달하는 방사성추적자 (예를 들어 가역성이 매우 높아 일시적 평형을 형성하는 [^{11}C] raclopride, 가역성이 비교적 높아 지속적인 평형을 형성하는 도파민운반체 방사성추적자 [^{123}I]β-CIT)에 적합하다. 그러나 3-N-[^{11}C -methyl]spiperone ([^{11}C]NMSP)과 같이 도파민 (D_2) 수용체에 대한 친화도가 매우 높아 비가역적으로 결합하는 방사성추적자에 대해서는 조직비가 추적자의 수용체 결합 속도뿐만 아니라 혈류에 의해서도 영향을 받으며, 특히 젊은 나이의 정상인이나 일부 정신분열병 환

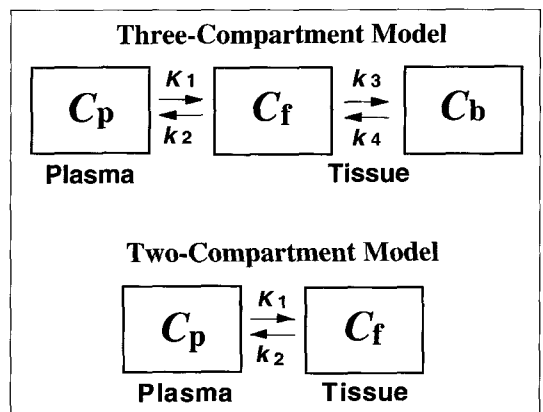


Fig. 1. Three- and two-compartment models used to describe tracer kinetics. C_p =arterial plasma concentration; C_f =free tissue concentration in the receptor-rich or receptor-poor region; C_b = specifically bound tissue concentration in the receptor-rich region.

Received Apr. 16, 2001; accepted Apr. 19, 2001

Corresponding Author: Sang Eun Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea
Tel: 02) 3410-2622, Fax: 02) 3410-2639,

E-mail: sekim@smc.samsung.co.kr

* 본 연구는 과학기술부의 원자력연구개발사업의 일환으로 수행되었음.

자에서와 같이 추적자의 수용체 결합 속도가 매우 높을 것으로 추정되는 경우에는 $[k_3 \geq k_2, k_3$ 는 추적자역학의 구획모델 (compartment model)에서 추적자의 수용체결합 속도상수, k_2 는 자유리간드 구획으로부터 혈장 구획으로 제거되는 속도상수, Fig. 1 참조] 조직비가 k_3 보다 혈류에 더 의존하게 된다.¹⁾ 따라서 비가역성 방사성추적자의 조직 방사능비는 높은 수용체 밀도 범위에서 수용체 밀도를 실제보다 낮게 평가하는 경향이 있다. 조직비 방법은 혈장 입력함수 (input function)를 구할 필요가 없는 장점이 있으나, 그 적용에 제약이 있으며 방사성추적자의 역학에 따라 주어진 가정이 성립하지 않는 경우가 있기 때문에 수용체 밀도를 항상 정확하게 반영하는 것은 아니다.

좀 더 완전하게 수용체 결합을 측정하는 방법이 그래프 분석이다^{2,4)}. 추적자역학의 구획모델(Fig. 1)을 기초로 하여, 또는 모델에 독립적으로 방사성추적자의 조직 및 혈장 농도와 시간으로 구성되는 플롯의 직선부분의 기울기 또는 절편 [분배용적 (distribution volume)]을 가지고 수용체 결합능 (binding potential) $[k_3$ 또는 k_3/k_4 (B_{max}/K_d), k_4 는 수용체해리 속도상수]을 구할 수 있다. 비가역성 및 가역성 방사성추적자 각각에 대한 알고리즘이 소개되어 있다. 한 번의 동적 스캔으로 수용체 결합을 측정할 수 있는 장점이 있으나, 혈장 입력함수가 필요하며 B_{max} 를 분리하여 측정할 수 없는 단점을 안고 있다. 최근에는 가역성 방사성추적자에 대하여 혈장 입력함수 없이도 수용체 결합능을 구할 수 있는 변형된 방법이 소개되었다⁵⁾.

B_{max} 와 K_d 의 절대값을 구하기 위해서는 적어도 두 번의 동적 스캔이 필요하다. 우선 높은 비방사능과 낮은 비방사능의 방사성추적자 (예를 들어 [¹¹C]raclopride)를 투여한 후 얻은 조직 시간방사능 곡선으로부터 구한 평형상태에서의 특이결합한 방사능농도와 결합하지 않은 자유 방사능농도를 가지고 스캐트차드 분석을 하여 B_{max} 와 K_d 를 구할 수 있다. 또는 조직 및 혈장 시간방사능곡선을 구획모델에 합치시키는 수학적 과정을 통하여 B_{max} 와 K_d 를 구한다(6). 다른 방법으로 비차단스캔 (예를 들어 [¹¹C]NMSP)과, 방사성리간드와 다른 비방사성

억제약물을 이용한 차단스캔 ([¹¹C]NMSP와 표지되지 않은 할로페리돌), 각각의 스캔 중 얻은 혈장 입력함수로부터 그래프 분석을 시행함으로써 B_{max} 와 K_d 를 구할 수 있다⁷⁾.

일반적으로 체내 영상을 이용하여 방사성추적자의 수용체 결합을 측정하는 데에는 수용체에 가역적으로 결합하는 방사성추적자가 비가역성 방사성추적자보다 더 유리하다. 가역성 방사성추적자는 PET/SPECT 스캔 시간 안에 수용체 결합의 평형에 도달하며 평형 상태에서의 수용체 결합 측정이 비평형 상태에서 보다 더 단순하고 용이하기 때문이다. 최근에는 가역성 방사성추적자를 볼루스 + 연속 주입하여 체내에서 방사성추적자 수용체 결합의 지속적인 평형을 유도함으로써 안정적인 수용체 결합의 평형 분석을 시행하고 있다⁸⁾.

2. 수용체 점유율 측정

신경수용체 영상의 강력한 응용 가운데 하나는 신경수용체에 작용하는 약물의 신경약리학을 평가하는 것이다. 예를 들어 특정 수용체에 작용하는 약물이 방사성추적자의 수용체 결합을 억제하는 정도를 PET/SPECT를 이용하여 측정하고 약물 투여량 (또는 혈청 농도)-수용체 점유율 사이의 관계를 조사함으로써, 수용체 점유율과 약물의 치료효과 또는 부작용의 상관관계를 파악하고 적절한 투여량을 결정하는데 귀중한 정보를 얻을 수 있다⁹⁾. 이러한 신경수용체 영상의 응용은 항정신병약물의 도파민 D₂ 수용체 점유율을 측정하는데 가장 많이 이루어져 왔다¹⁰⁻¹⁸⁾. 항정신병약물의 투여량 또는 혈청 농도가 증가함에 따라 약물 용량과 도파민 D₂ 수용체 점유율은 일반적으로 쌍곡함수 (hyperbolic function)의 관계를 형성한다. 항정신병약물의 전형적인 투여량과 혈청 농도는 이와 같은 함수의 “어깨” 근처에 있으며 이 때 D₂ 수용체 점유율은 대체로 50~90%이다. 수용체 점유율을 더 높이기 위해서는 임상적으로 환자가 견디기 어려운 정도로 많은 투여량이 필요하며 그나마 수용체 점유율이 높은 상태에서는 투여량을 높더라도 수용체 점유율의 증가는 적은 폭에 그치고 만다(Fig. 2). 더욱이

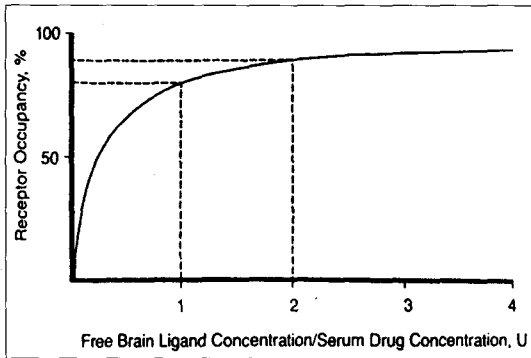


Fig. 2. Theoretical binding hyperbola showing curvilinear relationship between free ligand concentration in brain (or serum) and degree of receptor occupancy. At high degree of receptor occupancy, as during antipsychotic drug treatment, twofold increase in free ligand concentration, as indicated by broken lines, will only give small increase in receptor occupancy. From ref. 12.

수용체 점유율이 80~90%를 넘으면 항정신병 효과를 증가시키기보다는 항정신병 효과와 추체외로 부작용 사이의 균형이 깨지기가 쉽다. 이와 같이 신경 수용체 영상을 이용하여 항정신병 약물의 수용체 점유율을 측정함으로써 약물 투여량 또는 약물의 혈청 농도, D₂ 수용체 점유율, 약물 효과 사이의 관계를 파악할 수 있다. 수용체 점유율 측정을 통하여 새로운 항정신병약물의 임상적으로 적절한 투여량을 추정할 수 있으며 이를 기초로 효율적인 임상 시험을 계획할 수 있다. 이는 수용체 점유율 측정의 강력한 잠재적 응용 중의 하나이다. 또한 새로운 약물과 기존의 약물의 효력을 비교할 수 있으며, 약물의 작용기전을 밝히는데 도움을 준다. 수용체 점유율 연구를 통하여 비정형 항정신병약물인 클로자핀의 D₂ 및 D₁ 수용체 점유율은 임상적 투여량에서 평균 약 50%에 지나지 않는데 비해^{12,17)} 세로토닌 5-HT₂ 수용체 점유율은 80~90%에 도달한다는 것을 알았다^{19,22)}. 이와 마찬가지로 D₂/5-HT₂ 길항물질인 리스페리돈의 높은 5-HT₂ 수용체 점유율을 살아있는 사람의 뇌에서 확인할 수 있었다²³⁾.

References

1. Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JK, Malat J, Williams JA, O'Tauma LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A: Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 1986;234:1558-63.
2. Gjedde A: Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. *Brain Res* 1982;257:237-74.
3. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1-7.
4. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, MacGregor RR, Hitzemann R, Bendriem B, Gatley SJ, Christman DR: Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-¹¹C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:740-47.
5. Ichise M, Ballinger JR, Golan H, Vines D, Luong A, Tsai S, Kung HF: Noninvasive quantification of dopamine D₂ receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J Nucl Med* 1996;37: 513-20.
6. Farde L, Eriksson L, Blomquist G, Halldin C: Kinetic analysis of central [¹¹C]raclopride binding to D₂-dopamine receptors studied by PET—A comparison to the equilibrium analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:696-708.
7. Wong DF, Gjedde A, Wagner HN Jr, Dannals RF, Douglass KH, Links JM, Kuhar MJ: Quantification of neuroreceptors in the living human brain. II. Inhibition studies of receptor density and affinity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:147-55.
8. Carson RE, Channing MA, Blasberg RG, Dunn BB, Cohen RM, Rice KC, Herscovitch R: Comparison of bolus and infusion methods for receptor quantitation: Application to [¹⁸F]

- cyclofoxy and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:24-42.
9. Ring HA: The value of positron emission tomography in psychopharmacology. *Hum Psychopharmacology* 1995;10:79-87.
 10. König P, Benzer MK, Fritsche H: SPECT technique for visualization of cerebral dopamine D₂ receptors. *Am J Psychiatry* 1991;148:160-8.
 11. Farde LO, Nordström A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G: Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
 12. Farde LO, Wiesel F-A, Halldin C, Sedvall G: Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:71-6.
 13. Smith M, Wolf AP, Brodie JD, Arnett CD, Barouche F, Shiue C-Y, Fowler JS, Russell JA, MacGregor RR, Wolkin A, Angrist B, Rotrosen J, Peselow E: Serial [¹⁸F]N-methylspiperidol PET studies to measure changes in antipsychotic drug D₂ receptor occupancy in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1988;23:653-63.
 14. Cambon H, Baron JC, Boulenger JP, Loc'h C, Zarifian E, Mazière B: In vivo assay for neuroleptic receptor binding in the striatum. *Br J Psychiatry* 1987;151:824-30.
 15. Wolkin A, Brodie JD, Barouche F, Rotrosen J, Wolf AP, Smith M, Fowler JS, Cooper TB: Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:482-4.
 16. Brücke T, Roth J, Podreka I, Strobi R, Wegner S, Asenbaum S: Striatal dopamine D₂-receptor blockade by typical and atypical neuroleptics. *Lancet* 1992;339:497.
 17. Nordström A-L, Farde LO, Wiesel F-A, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G: Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1993;33:227-35.
 18. Kim SE, Wong DF, Conley RR, Yokoi F, Marengo S, Chan B, Tamminga CA: Assessment of receptor occupancy using positron emission tomography: Comparison of ratio/slope analysis and kinetic modeling. *J Nucl Med* 1994;35:197.
 19. Nordström A-L, Farde LO, Halldin C: High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology* 1993;110:365-7.
 20. Pickar D, Su T-P, Coppola R, Lee CS, Hsiao JK, Breier A, Weinberger DR: D₂ occupancy and dopamine release determined by ¹²³I-IBZM SPECT following clozapine dose reduction. *Schizophrenia Res* 1995;15(1-2):96.
 21. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW: Clozapine, single photon emission tomography, and the D₂ dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 1992;340:199-202.
 22. Kim SE, Conley RR, Tamminga CA, Chan B, Ravert HT, Dannals RF, Wong DF: Serotonin-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with clozapine as measured by positron emission tomography using C-11 NMSP. *J Nucl Med* 1994;35:74.
 23. Farde LO, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B: Positron emission tomography studies on D₂ and 5-HT₂ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(suppl 1):19-23.