

走査用 ^{113m}In 膠質의 調製 및 흰쥐에서의 臟器分布에 關한 研究*

放射線醫學研究所

高 昌 舜 · 李 鍾 憲 · 張 高 昌

首都陸軍病院

洪 昌 基

==Abstract==

A Study in Preparation of ^{113m}In colloid as Scanning Agent and its Organ Distribution in Rats

Chang Soon Koh, M.D., Chong Hoen Rhee, M.D. and Kochang Chang, M.D.

Radiological Research Institute

Changgi D. Hong, M.D.

Capital Army Hospital, ROKA

The newly developed diagnostic method with application of ^{113}Sn - ^{113m}In cow system (^{113}Sn : $T_{1/2}$ 118 days, ^{113m}In : $T_{1/2}$ 1.7 hrs, 390 Kev, Single γ) has the remarkable advantages such as increased diagnostic ability by single large dose administration of ^{113m}In with no subsequent radiation hazard and shortened examining time.

We reformed the research of following scope with the use of developed ^{113}Sn - ^{113m}In cow (25 mCi) generator: The sizes of particles produced under various conditions were investigated, and possibility for application to the scannings of various organs such as brain, liver, lung, bone marrow and blood pool etc. were studied.

Results:

$^{113m}\text{InCl}_3$ solution eluted from diluted HCl solution (pH 1.5) passed through ^{113}Sn - ^{113m}In generator, and there can be produced various sized particles of colloidal indium. And there observed the state of distribution of ^{113m}In in each organ which showed many differences according to the particle sizes of colloidal indium.

The results are stated as follows:

1. The adjustment of pH is the most important factor in making the desirable particle size of colloidal indium. The colloid for blood pool showed the highest level as 7.1%/gm blood, at pH 1.7, the colloid of pH 3.5 for liver scanning showed the highest level, 88.4%, in the liver, the colloid pH 6 showed the highest level, 3.1%, in the spleen, and the colloid of pH 11.0 showed the highest level, 85.3%/gm, in the lung.
2. The colloid for liver scanning made with NaCl-NaOH system showed the highest liver uptake at pH 7.2, and at either higher or lower pH than 7.2 showed decrease of liver uptake more or less.
3. The activity of ^{113m}In eluted through ^{113}Sn - ^{113m}In generator indicated over 90% in the initial 4 ml, and particularly 88.1%-86.0% in the initial 2 ml.

* (1) 本 論文의 要旨은 1968年 11月 30日 第7次 大韓核醫學會學術大會席上에서 發表하였음.

(2) 本 論文은 科學技術處와의 調査研究用役契約에 依據한 補助로 이루어 진 것임.

4. The incubation time, temperature and mechanical irritation related to colloid formation and coating of colloid were not the definite condition of influence.

緒 論

放射性同位元素 cow system 은 長半減期인 母核種에서 milking 에 의하여 溶出되는 短半減期의 娘核種을 利用하는 方法으로서 이러한 milking 에 의한 새로운 核種은 從來의 放射性同位元素에 비하여 그 物理的 半減期가 대단히 짧으며 γ -energy 가 적당하고 大部分의 경우 β -energy 를 放出하지 않아 人體에 大量投與할 수 있는 利點이 있으나 다만 문제가 되는 것은 各 研究室등 使用하는 場所에서 溶出하여 당장에 標識物의 調製를 施行하여야 한다는 점이다. ^{113m}In 은 ^{113}Sn - ^{113m}In generator 에서 溶出되어 나오는 單一 γ -energy (390Kev)를 放出하는 核種이며 특히 그 物理的 半減期가 1.65時間이기 때문에 比較的 많은 量을 人體에 投與할 수 있어 scan 의 解像能이 좋으면서도 放射線 照射量이 從來 核種보다는 훨씬 적다.

또 carrier free 인 ^{113m}In 은 半減期 118日이나 되는 ^{113}Sn 으로부터 얻어지기 때문에 대단히 경제적이며, 肝, 腦, 肺, 腎, 血液 pool, 脾 및 骨髓 등의 scan 用 표지 화합물을 손쉽게 여러가지로 만들 수 있는 可能性이 있다.

Stern⁴⁾, Goodwin^{12,22,23)} 등이 肝, 肺 및 血液 pool의 scan 用 膠質에 관하여 報告하였고, 또 이를 개량하는 방법 등도 報告되었으며¹³⁾ 腦종양 scan^{13,20,21)}, 骨 scan, 骨髓 scan¹⁴⁾ 用 膠質의 調製가 試圖되고 있으나¹⁷⁾ 아직 簡便하면서도 膠質의 크기가 均等하게 調製되는 方法이 確立되어 있지 않아 著者들은 여기에 關한 약간의 檢討를 하였기 이에 報告하는 바이다.

方 法

^{110}Sn - ^{113m}In Generator Elution:

Sn-Indium generator Fig. 1 과 같이 裝置하고 5~8 ml 의 (pH 1.4~1.5 HCl) 溶液을 generator 의 上部로부터 流入시켜 그 尾部에 흘러 내리는 ^{113m}In 溶液을 消毒된 vial 에 받은 다음 이것을 여러가지 試驗에 提供하였다.

이때 pH 1.4~1.5 HCl 은 豫備試驗에서 가장 좋은 條件임을 確認한 다음 決定된 것이다. HCl 의 各 pH 의 level 에 있어서 ^{113m}In 이 溶出되는 程度의 差에 關한 것을 관찰하여 ^{113}Sn - ^{113m}In generator 를 처음 使用할 때는 約 100 ml 의 HCl (pH 1.1~1.5)로서 generator 를 여과하였다.

Generator 를 여과하는 과정은 最少限 1週에 數回는 必要하였으며 그때마다 generator 에서 流出 될런지도 모

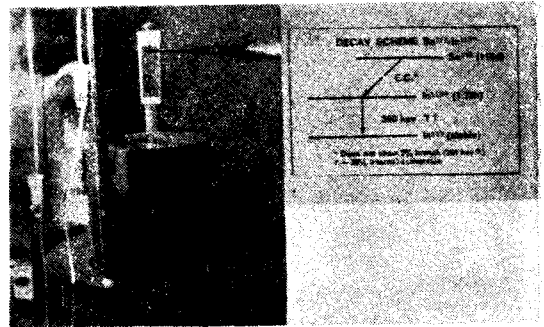


Fig. 1. ^{113}Sn - ^{113m}In generator and its decay scheme.

르는 Sn 의 濃度を 確인하기 爲하여 hematoxylin 으로서 Sn 流出 試驗을 施行하였다.

Tin break-through test:

^{113}Sn - ^{113m}In generator 에서 여과되어 나오는 $^{113m}\text{InCl}_3$ 溶液은 그 純도가 99.999% 以上이어야 하므로 ($^{113}\text{Sn} < 0.001\%$) 여과시에 Sn 의 存在有無를 보기 爲하여 여과시 마다 다음과 같은 過程으로 試驗하였다.

即 hematoxylin 10 mg 와 ethyl alcohol 및 0.2 mol HCl 을 1:1 의 溶積比로 混合하여 단든 試藥 1 滴과 $^{113m}\text{InCl}_3$ 2 滴을 反應시켜 色反應으로써, 暗赤色은 有意한 Sn 의 流出 및 赤色(pink red)은 約 0.1 ppm 의 Sn 이 流出된 것으로 判定하였다.

^{113m}In 의 放射能量을 定量하기 爲한 ^{113}Sn 標準線源의 使用:

^{113m}In 의 放射能을 定量하기 爲하여는 標準液으로 製劑된 ^{113}Sn 을 使用하였다.

따라서 약 2 mCi 의 ^{113}Sn 溶液을 담은 容器를 준비해 두고, 여과하여 溶出된 ^{113m}In 중의 一定量을 採取하여 geometric factor 를 同一하게 한 다음 그 兩者의 放射能을 측정하여 $^{113m}\text{InCl}_3$ 의 放射能을 計算할 수 있었다.

이 過程은 $^{113m}\text{InCl}_3$ 를 溶出할 때마다 各放射能을 計測하여 比較하였다.

^{113}Sn - ^{113m}In generator system 의 사용에 있어서 各放射能의 calibration 은 Table 1 에 의거하여 使用하였다.

Scan 用 ^{113m}In Colloid 의 調製:

膠質形 ^{113m}In 의 調製에 關하여는 아직 理想의인 方法이 없으며 膠質을 一定하고 均等한 크기로 만들면서 그 操作이 簡便함이 必要條件이므로 이 點에 關하여 몇 가지 檢討를 하였다.

(A) (1) 肝 scan 用 膠質은 ^{113}Sn - ^{113m}In generator 에 pH 1.5 HCl 5.0 ml 를 통과시켜 얻어진 $^{113m}\text{InCl}_3$ 溶出液에 ACS NaOH 100mg/ml 용액을 0.6 ml 첨가하여 당

Table 1. Chart for calibration date of ^{113}Sr - ^{113m}In

$T_{1/2} : ^{113}\text{Sn}=118 \text{ days}$		$T_{1/2} : ^{113m}\text{In}=99.4 \text{ min. (1.65 hr)}$			
^{113}Sn decay from column		Build up of ^{113m}In from time of last elution		Decay of ^{113m}In	
Decay time	mCi remaining (Column Size)	Hours	mCi ^{113m}In	Minutes	Factor
2 days	0.988	0.25	0.099	3.0	0.98
4 days	0.977	0.50	0.189	5.0	0.97
1 week	0.960	0.75	0.270	7.0	0.95
2 weeks	0.921	1.00	0.342	9.0	0.94
3 weeks	0.884	1.25	0.407	10.0	0.93
4 weeks	0.849	1.50	0.467	15.0	0.90
5 weeks	0.814	1.75	0.520	20.0	0.87
6 weeks	0.781	2.00	0.567	25.0	0.84
7 weeks	0.750	2.25	0.610	30.0	0.81
8 weeks	0.720	2.50	0.649	35.0	0.78
9 weeks	0.691	2.75	0.684	40.0	0.76
10 weeks	0.663	3.00	0.716	45.0	0.73
11 weeks	0.637	3.50	0.769	50.0	0.71
12 weeks	0.612	4.00	0.813	55.0	0.68
13 weeks	0.587	4.50	0.849	60.0	0.66
14 weeks	0.563	5.00	0.877	65.0	0.74
15 weeks	0.540	5.50	0.901	70.0	0.61
16 weeks	0.518	6.00	0.919	75.0	0.59
118 days	0.500	6.50	0.935	80.0	0.57
		7.00	0.947	85.0	0.55
		7.50	0.957	90.0	0.53
		8.00	0.965	95.0	0.52
		8.50	0.972	100.0	0.50
		9.00	0.978	105.0	0.48
		9.50	0.982	110.0	0.46
		10.00	0.985	115.0	0.45
		10.50	0.988	120.0	0.43
		11.00	0.991	125.0	0.42
		11.50	0.993	130.0	0.40
		12.00	0.994	135.0	0.39
		12.50	0.995*(89.31)	140.0	0.38
		13.50	0.997	145.0	0.36
		150.0	0.999	150.0	0.35
				155.0	0.34
				160.0	0.33
				165.0	0.32

Assume 1/2 original column size at 118 days and start at top of column again.

* (): actual percentage to expected value.

초의 溶出液이 中和되면서 生成되는 NaCl가 합쳐서 8.5~9.0 mg NaCl/ml가 되게 하였다. 이는 等張生理食鹽水와 같은 濃度이다.

(2) 여기서 Metheson Coleman 및 Bell gelatin, (granular usp culture 用) 10%溶液(gelatin 10 gm+H₂O 90 ml를 溫水槽內에서 잘 흔들면서 녹인다) 1.0 ml를 첨가하여 이를 잘 흔들면서,

(3) 0.5 N NaOH를 첨가하여 처음에는 約 pH 5가 되게 調節하였으며

(4) 그다음 0.025 N NaOH로서 pH가 정확하게 7.2가 되게 하고 autoclave로 20分間(250°F 및 15 psi) 消毒한 다음 注射用으로 提供하였다.

上記한 製造過程에 있어서 가장 重要的 것은 pH의 조절이었다. 使用된 모든 試藥은 使用前에 fine filter

(4~5.5 μ)에 通過시켜 먼지등을 除去하여 사용하였다.

(B) 使用된 試藥들은 20% gelatin(usp) 溶液, pH 7.5 sodium phosphate buffer 溶液(76.14 gm Na₂HPO₄ · 7H₂O 4.6 gm NaH₂ PO₄ · H₂O 500 ml pyrogen free H₂O에 溶解)이였으며, 上記한 ^{113m}InCl₃ 溶液에 1 ml gelatin을 넣고 잘 흔들면서 sodium phosphate buffer 로서 pH 3.5 가 되도록 調節하였다.

또 gelatin을 넣지 않고 pH 7.5 sodium phosphate buffer 만으로 pH 3.5로 조절하여 사용해 보았으며, 膠質을 filter에 여과해서도 使用하였다. 또 generator에서 溶出된 것을 膠質로 만들기 전에 cation exchange resin으로 여과시킨 다음 膠質을 調製하여 使用하기도 하였다.

其他 臟器 Scan 用 膠質 :

또 여러가지 크기의 膠質形을 만들기 爲해서 다음과 같은 檢討를 하였다.

成 績

25 mCi의 ^{113m}Sn-^{113m}In generator에 pH 1.4의 (1.3~1.5)HCl 8 ml를 通過시켜 얻은 濾液에

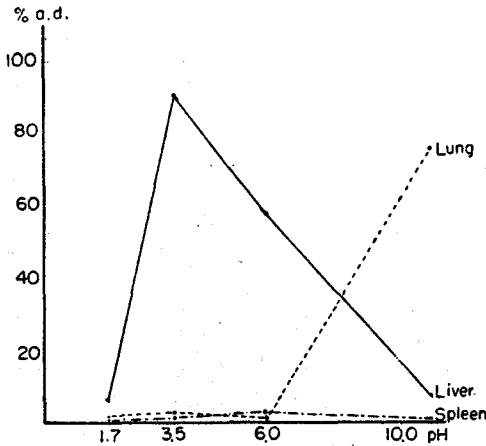


Fig. 2. Organ distribution of Indium-113m labelled colloid in the change of pH level.

(1) 血液 pool scan 用으로는 20% gelatin 1.0 ml 溶液과 0.5 ml 生食水를 混合하였고, (pH<1.7)

(2) Brain-kidney scan 用 colloid는 eluate에 1.0 ml DTPA 및 1% glacial acetic acid 0.1 ml을 넣은 다음 잘 흔들면서 1.0 ml 정도의 pH 10.7 sodium phosphate buffer 로써 pH 7.1~7.2가 되도록 하였고, (3) 脾 scan 用으로는 20% gelatin 1.0 ml를 混合하여 pH 6이 되도록 pH 7.5 sodium phosphate buffer 로서 調節하였으며, (4) 肺 scan 用으로서는 濾液 5.0 ml에 0.15 ml의 ferric chloride 溶液(485 mg FeCl₃ · 6H₂O를 100 ml 멸균 증류수에 녹인 것)을 混合하여 0.5 N NaOH 로서 pH 12로 맞춘 다음 20% gelatin 용액으로서 다시 pH 8.5~9.0이 되도록 調節하여 만든 colloid를 흰쥐의 尾靜脈에 注射하였다.

即 試藥으로서 sodium phosphate buffer는 肝 scan 用으로는 (B)에서와 같이 만들었으며, 腦 scan 用으로는 Na₂HPO₄ · 7H₂O 44.23 gm 및 Na₃PO₄ · 12H₂O 15.96 gm을 250 ml 滅菌水에 溶解시켜 만들었고(pH: 10.4), 肺 scan 用으로서는 10% NaOH를 사용하였다.¹⁸⁾

DTPA (Diethyl Triamin Pentacetic Acid) 溶液은

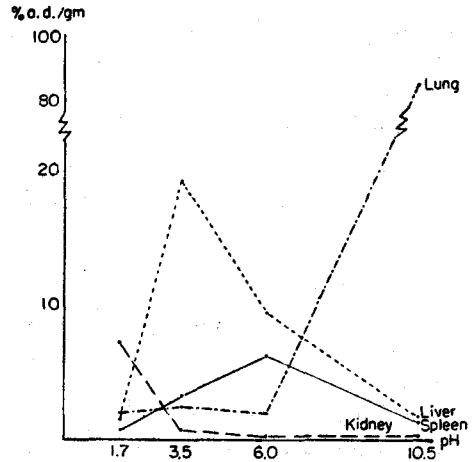


Fig. 3. Organ distribution of Indium-113m labelled colloid, per cent for one gram, in change of the pH level.

Table 2. Organ distribution of Indium-113m labelled compounds

Preparations for organs	Whole blood	Liver		Spleen		Lung	
	% i.d./gm s.e.	% i.d.s.e.	% i.d./gm s.e.	% i.d.s.e.	% i.d./gm s.e.	% i.d.s.e.	% i.d./gm s.e.
Blood pool	7.1±0.073	6.9±0.89	1.46±0.42	0.43±0.26	0.84±0.44	2.12±0.13	1.97±0.15
Liver	0.92±0.092	88.4±2.74	18.24±0.46	1.39±0.12	3.17±0.29	2.73±0.32	2.63±0.22
Spleen	0.21±0.044	57.3±6.79	9.43±1.47	3.07±0.42	6.21±0.49	2.03±0.41	2.09±0.31
Lung	0.31±0.057	8.1±3.02	1.79±0.49	0.57±0.21	1.43±0.42	75.0±6.94	85.36±8.84

160 gm DTPA 를 100 ml 멸균증류수에 타서 만들었다.

Glacial acetic acid는 1/100 희석액이었고, ferric sulfate 溶液은 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 10 gm 을 100 ml 멸균증류수에 溶解시켜 만들었다.

이는 ferric chloride 용액 (485 gm $\text{FeCl}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 를 100 ml 의 멸균증류수에 용해)을 사용하는 것과 差가 없었다.

모든 過程에 있어서 사용된 H_2O 는 注射用 증류수를 사용하였고, 混合時에는 언제든지 震盪器에 있어서 反應시켰으며, pH meter 로서 正確하게 調節하였다.

各 臟器分布를 관찰한 成績은 다음과 같다(Table 2) (Fig. 2) 및 (Fig. 3).

即 血液 pool scan 用 ^{113m}In 溶液(pH 1.7)은 投與量에 對하여 血中 1 gm 當 7.1±0.073%였고, 肝에는 6.9±0.89%(肝 1 gm 當은 1.46±0.042%)였고, 脾臟에는 0.43±0.26%(脾 1 gm 當은 0.84±0.44%)였으며 肺에는 2.12±0.13%(肺 1 gm 當은 1.97±0.15%)였다. 各 臟器 1 gm 當의 放射能分布를 보면 他臟器에 分布된 放射能에 比하여 血中에 머무르고 있는 ^{113m}In 이 大部分이 였다.

肝 scan 用 ^{113m}In colloid 溶液(pH 3.5)은 投與量에 對하여, 血中 gm 當 0.92±0.092%였고, 肝에는 88.4±2.74%(肝 gm 當 18.24±0.46%)로 最高値를 나타내었으며, 脾에는 1.39±0.12%(脾 gm 當 3.17±0.29%)였고, 肺에는 2.73±0.32%(肺 gm 當 2.63±0.22%)였다. 따라서 各臟器의 分布中 肝에 大部分이 集中됨을 알 수 있었으며 臟器 gm 當의 分布도 脾의 3.17%에 比하여 肝의 18.24%로 6 배 가가운 集積率을 보여 줌으로서 ^{113m}In -colloid 의 크기가 肝의 RES 세포에 가장 잘 uptake 되는 상태임을 알 수 있었다. 脾 scan 用 ^{113m}In -colloid 溶液은(pH 6.0) 投與量에 對하여 全血 gm 當 0.21±0.044%였고, 肝에는 57.3±6.79%(肝 gm 當 9.43±1.47%), 脾에는 3.07±.42%(脾 gm 當 6.21±0.49%)였으며, 肺에는 2.03±0.41%(肺 gm 當 2.09±0.31%)

였다. 이 경우에 있어서도 脾보다는 肝에 많이 集積되어 있었으나, 肝 scan 用 colloid(pH 3.5)에 比하면 肝 gm 當 ^{113m}In 集積率이 18.24%에서 9.43%로 減少되어 있었다($P<0.02$). 반면 脾의 경우에 있어서는 3.17%에서 6.21%로 2 배 가가히 增加되에 있음을 알 수 있었다($P<0.001$).

肝에 있어서의 섭취율은 큰 差가 없었으나, 脾의 경우에 있어서는 pH 6.0 으로 製造된 colloid 가 脾에 훨씬 많이 集積된다. 脾 scan 의 目的으로서는 pH 6.0 에서 만드는 것이 좋은 成績을 얻을 수 있음을 알 수 있었다. 肺 scan 用 colloid (pH 11.0) 溶液 靜注後 投與量에 對한 各臟器別 分布는 다음과 같았다. 即 全血 gm 當은 0.31±0.057%였고, 肝에는 8.1±3.02%(肝 gm 當 1.79±0.49%)였으며, 脾에는 0.57±0.21%(脾 gm 當 1.43±0.42%)였고, 肺에는 75.0±6.94%(肺 gm 當 85.36±8.84%)로 大部分이 肺에 集積됨을 알 수 있었다.

NaOH-NaCl system 으로서 製造된 肝 scan 用 ^{113m}In -

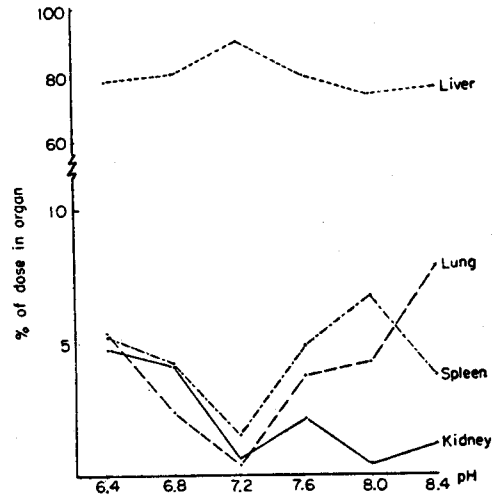


Fig. 4. Organ distribution of $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ colloid in change of the pH level by NaCl-NaOH system.

Table 3. In vivo distribution studies of $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ as a liver scan agent (10 min. after intravenous administration)

pH	% of dose in organs			
	Liver(range)	Spleen(range)	Kidney(range)	Lung(range)
6.4	78.4(74.3~85.7)	5.3(9.2~0.7)	4.8(8.9~1.2)	5.3(7.7~0.5)
6.8	81.6(76.9~83.4)	4.2(9.1~1.3)	4.1(8.4~1.6)	2.4(6.9~0.7)
7.2	91.1(98.1~85.7)	1.5(2.4~0.8)	0.8(1.5~0.2)	0.5(2.4~0.0)
7.6	80.5(77.7~83.6)	4.9(8.8~2.1)	2.1(6.7~0.6)	3.8(7.6~1.1)
8.0	74.9(72.2~84.4)	6.7(9.8~3.2)	0.4(2.6~0.0)	4.3(8.9~0.2)
8.4	76.6(71.7~86.3)	3.7(9.2~1.4)	1.1(5.2~0.2)	7.9(11.2~4.2)

colloid를 最終 pH를 各各 달리하여 各臟器分布를 보면 다음과 같다(Table 3) (Fig. 4).

即 pH 6.4에서는 肝에 78.4%(74.3~85.7%)였고, 脾에 5.3%(9.2~0.7%)였고, 腎에 4.8%(8.9~1.2%)였으며, 肺에 5.3%(7.7~0.5%)였다. pH 6.8에서는 肝에 81.6%(76.9~83.4%)였고, 脾에 4.2%(9.1~1.3%)였고, 腎에 4.1%(8.4~1.6%)였으며, 肺에 2.4%(6.9~0.7%)였다. pH 7.2에 있어서는 肝에 91.1%(98.1~85.7%)였고, 脾에 1.5%(2.4~0.8%)였고, 腎에 0.8%(1.5~0.2%)였으며, 肺에 0.5%(2.4~0.0%)였다. pH 7.6에서는 80.5%(77.1~83.6%)였고, 脾에 있어서는 4.9%(8.8~2.1%)였고, 腎에는 2.1%(6.7~0.6%)였으며, 肺에는 3.8%(7.6~1.1%)였다. pH 8.0에서는 肝에 74.9%(72.2~84.4%)였고, 脾에 있어서는 6.7%(9.8~3.2%)였고, 腎에는 0.4%(2.6~0.0%)였으며, 肺에는 4.3%(8.9~0.2%)였다. pH 8.4에서는 肝에 76.6%(71.7~86.3%)였고, 脾에 3.7%(9.2~1.4%)였고, 腎에 1.1%(5.2~0.2%)였으며, 肺에 7.9%(11.2~4.2%)였다.

이와같이 pH의 變動에 따라 各臟器에 分布되는 ^{113m}In -colloid는 變動을 나타내며, 特히 肝에 있어서는 攝取率은 pH 7.2일 때가 91.1%로서 最高攝取率로 統計學的으로 有意한 差를 보여 주었다. 即 pH가 7.2보다 낮은 경우나 또 더 높은 경우에 있어서는 肝攝取率이 저하됨을 알 수 있었다.

한편 他臟器에 있어서는 肝에 比하여 대단히 낮은 値를 보여 주었으며, 또한 攝取率에 있어서는도 pH에 따르는 有意한 差를 볼 수 없었다.

肝 scan用 ^{113m}In 을 膠質狀態로 만든 다음 이를 사람에게 靜注하기 위하여서는 發熱物質 또는 세균을 완전히 除去하기 爲하여 4~5.5 μ 의 filter로 여과하는데,

Table 4. Organ distribution of the non-filtered $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ colloid as a liver scan agent (10 min. after intravenous administration)

Organ	% of administered dose	Range
Liver	91.1	98.1~85.7
Spleen	1.5	2.4~ 0.8
Kidney	0.8	1.5~ 0.2
Heart	0.2	0.7~ 0.0
Lung	0.5	2.4~ 0.0
Muscle	0.1	0.7~ 0.0
Bone	0.2	0.9~ 0.0
Blood	0.7	0.9~ 0.2
Thyroid	0.0	0.2~ 0.0

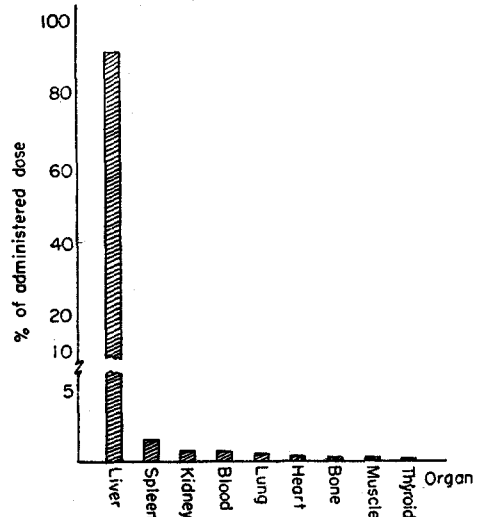


Fig. 5. Organ distribution of the non-filtered $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ colloid as a liver scan agent.

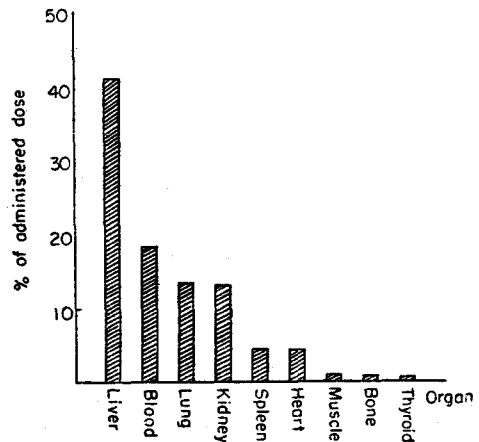


Fig. 6. Organ distribution of the filtered $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ colloid as a liver scan agent.

이렇게 여과시킨 것과 여과하지 않은 것을 比較하여 Table 4, Table 5와 Fig. 5, Fig. 6의 結果를 얻었다. 即 pH 7.2에서 NaOH-NaCl system에서 만들어진 여과하지 않은 colloid $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ 는 肝에 91.1%가 攝取되고, 脾臟을 위시한 腎, 心, 肺, 筋, 骨髓, 血中 및 甲狀腺 등에는 追跡量만이 가는데 比하여, 4~5.5 μ 의 fine filter에 $^{113m}\text{In}(\text{OH})_3$ colloid를 일단 여과한 후에 투여하는 경우에 있어서는(Table 5), 肝에 41.9%(62.3~34.1%), 脾에 4.3%(13.2~0.4%), 腎에 13.1%(22.6~4.9%), 心臟에 4.3%(9.6~0.2%), 肺에 13.2%(18.3~6.2%), 筋에 1.0%(6.3~0.3%), 骨髓에 0.9%(2.6~0.3%), 血中에 18.6%(26.2~6.7%) 및 甲狀腺에 0.8%(8.2~0.0%)로 non-filtered group에 比하여 상당히 다

Table 5. Organ distribution of the filtered ^{113m}In $(\text{OH})_3$ colloid as a liver scan agent (10 min. after intravenous administration)

Organ	% of administered dose	Range
Liver	41.9	62.3~34.1
Spleen	4.3	13.2~0.4
Kidney	13.1	22.6~4.9
Heart	4.3	9.6~0.2
Lung	13.2	18.3~6.2
Muscle	1.0	6.3~0.3
Bone	0.9	2.6~0.3
Blood	18.6	26.2~6.7
Thyroid	0.8	8.2~0.0

른 경향을 보여 주었다. 肝攝取率이 約 1/2로 減少되었으며, 脾攝取率은 有意한 差가 없었으나, 腎에 13.1%, 肺에 13.2% 등으로 有意하게 上昇되고, 특히 blood pool에 18.6%로 比較的 많이 攔류되고 있었다. 이는 4~5.5 μ 정도의 filter 로서는 肝에는 攝取가 充分히 잘 되지 않는 150 \AA 以下の 크기의 膠質狀 ^{113m}In 이 많이 通過되었으리라고 생각 되었다.

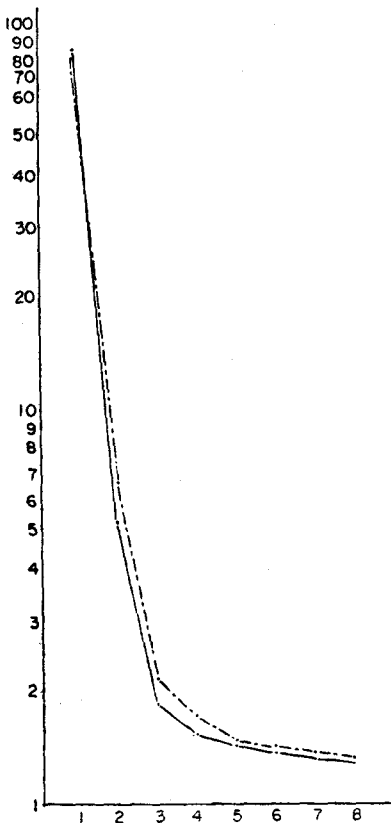


Fig. 7. Changes of ^{113m}In activity according to the eluted fraction.

따라서 scan 用 colloid 를 일단 調製後에 filtration 하는 것은 적합치 않음을 알 수 있었다.

25mCi 의 ^{113}Sn - ^{113m}In generator 에 0.05 N HCl 를 통과시켜서 溶出되어 나오는 ^{113m}In 의 放射能은 Fig 7 에 서와 같이 처음 2.0 ml 에 88.1%, 두번째 2.0 ml 에 2.1%, 세번째 2.0 ml 에 1.7%, 네번째 2.0 ml 에 1.45%, 다섯번째 2.0 ml 에 1.41%, 여섯번째 2.0 ml 에 1.34%, 일곱번째 2.0 ml 에 1.3%, 여덟번째 2.0 ml 에 1.25%가 generator 로 부터 유리된다. 또 10 mCi generator 에 있어서는 처음 2.0 ml 에 86.0%, 두번째에 5.3%, 세번째 1.8%, 네번째에 1.5%, 다섯번째에 1.4%, 여섯번째에 1.35%, 일곱번째에 1.31%, 여덟번째에 1.28%가 그 generator 로 부터 溶出되는 것을 알 수 있었으며, 처음 2.0 ml 의 InCl 溶液中에 85.0% 이상 이, 또 4.0 ml 중에 90.0% 以上이 generator 로 부터 유리되어 나오는 것을 알 수 있었다.

考 按

오늘날 放射性同位元素에 의한 scan 法이 診斷面에 차지하는 比重은 대단히 크다. 특히 우리 나라와 같은 條件下에서는 肝 scan 法은 가장 중요한 方法으로 채택되어 가고 있다.

Scanning 을 적용함에 있어서는 放射性同位元素를 人體內에 投與하여야 하기 때문에 항상 고려되는 것은 放射線量이 可及的 小量이면서 相當한 γ -energy 를 放出하는 核種이어야 한다는 것이다. ^{113m}In 은 그 物理的 半減期가 約 1.7 時間(99.4 分)으로 대단히 짧으면서 相當한 390 Kev 의 單一 γ -energy 만을 放出하며 더욱이 母核種인 ^{113}Sn 은 118 日이라는 長半減期の 放射性物質이기 때문에(Fig. 1) scan 用核種으로서는 대단히 많은 長點을 가지는 것이다. 또 indium 은 沃素등 halogen 物質 및 technesium 과 마찬가지로 肺, 肝, blood pool 및 腦 등의 여러가지 scan 用 化合物로서 쉽게 化合시킬 수 있다는 有利한 點이 있다.¹⁾

初期에 만들어진 ^{113}Sn - ^{113m}In generator^{2,3)} 는 HCl 로서 그 generator 로부터 ^{113m}In 을 溶出할 때 強알카리性 anion exchange resin 을 ^{113}Sn 에 흡수시키게 만들어졌었다. 그러나 그 溶出액중에는 0.5~2%의 ^{113}Sn 가 포함되어 있기 때문에 Stern 등은⁴⁾ ^{113}Sn 이 0.02% 以下가 되게 이를 약간 개량하였다. 例컨데 10 mCi 의 ^{113m}In 에는 2 μCi 以下の ^{113}Sn 이 포함되어 人體 最大許容濃度의 1/15 에 해당되는 量이다.⁵⁾ 또 generator 에서 溶出할 때 사용되는 HCl 의 pH 에 따라서 ^{113m}In 의 溶出量이 다르며 ^{113}Sn 의 함유량도 달라진다. 即 Gillette 등은²⁾ NEN 社 製品을 사용하여 0.01 N HCl 을 5% 함유하는 methyl

ethyl ketone 을 사용하여 ^{113m}In 을 >90% 을 용출하였지만 有機용매를 사용하지 않고 0.1 N HCl 만으로 84~86% 의 ^{113m}In 을 얻었다고도 한다.⁴⁾

Stern 등은⁴⁾ 약 74% 의 ^{113m}In 이 처음 8~10 ml 에서 얻어진다고 하였는데 비하여 著者들의 경우에는 처음 8 ml 중에 89.36% 를 얻을 수 있었다.

Gastronovo 등⁸⁾ 에 의하면 HCl 용액이 0.04~0.06 N 에 있어서는 ^{113m}In 自體의 용출율에는 유의할만한 차이가 없으며 다만 ^{113}Sn 의 generator 로부터의 유리율이 0.05 N 인 경우가 0.06 N 인 경우보다 적다고 하였으며 著者들의 성적과 같은 경향이였다. 또 elution 하는 HCl 의 volume 은 人體에 投與하는 volume 을 적게 하기 위하여는 처음에 흘러 내리는 3~4 ml 는 버리고 뒤에 나오는 elute 를 取하여 scan 用 colloid 製造에 使用하는 것이 合理的이라고 說明하였다.⁸⁾ 그러나 著者들이 使用한 U.C. 社의 generator 에 의하면 10 mCi generator 에서는 처음 2 ml 에서 大部分인 86.0% 가 흘러 내리고, 그 다음 2 ml 에서 5.3% 가 흘러 내렸고, 25 mCi generator 에서는 처음 2 ml 에서 88.1%, 두번째의 2 ml 에서는 2.1% 가 유리됨으로서 오히려 처음 4 ml 에서 約 90% 以上の 有効放射能이 generator 로부터 용출되었다. 이에 對하여 著者들은 아직 NEN 社製의 generator 에 경험 이 없으므로 이 성적의 차이가 兩者間의 特性의 差에 의한 것인지의 如否는 確言할 수 없다.

Indium 化合物이 지극히 有毒性이라는 것은 이미 알려져 있는 사실이다.^{9,10,11)} Stern⁴⁾ 등은 토끼 및 생쥐를 사용하여 $\text{In}(\text{OH})_3$ 를 靜注한 다음 토끼에서는 3 mg/kg 및 생쥐에 있어서는 16 mg/kg 이 最小 致死量이라고 報告하였다. 이는 기타의 indium 化合物과 대단히 근사한 數値를 나타내고 大部分이 주사한지 1~14 日만에 死亡했으며, 肝損傷(전반적인 肝細胞의 出血性 變化로써 80% 정도 파괴됨)이 가장 심하며 肺 및 腎(tubular necrosis)은 中等度로 장애를 받고 있었다고 하였다.

60~70 kg 인 人體利用에 있어서는 이와같은 小動物의 경우에 비하여 1/1,000~1/10,000 정도의 量인 10 μg 의 indium 을 投與한다면 安全度로서는 거의 모든 경우에 許容되기 때문에 ^{113m}In 의 표지화합물에 carrier 로서 stable indium 을 混合할 때도 이정도 양까지는 無妨하다는 것이다.⁴⁾

한편 carrier indium 은 elute 중에 $\sim 30\sim 40\times 10^{-3}\mu\text{g}/\text{ml}$ 이기 때문에¹²⁾ 小動物에 있어서는 致死量(LD₅₀)인 3~16 mg/kg 에 비하면 人體 肝 scan 에 注射하는 量인 4~6 nanogram/kg 은 百萬分之一밖에 되지 않는 셈이다. 著者들의 實驗에 있어서도 생쥐에 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{113m}In 을 靜注하였는데 病理組織學的으로 아무런 病變

도 발견할 수 없었다. 이 量은 人體에 있어서는 肝 scan 에 사용하는 量의 約 10,000 倍의 量인 것이다.

肝 scan 用 ^{113m}In -colloid 를 調製하는 방법은 여러 가지로 研究되고 있다.^{7,12,15,16,18,19)} Stern 및 Goodwin¹²⁾ 등은 $^{113m}\text{InCl}_3$ 용액에 carrier 로서 stable indium 을 $\sim 30\sim 40\times 10^{-3}\mu\text{g}$ $\text{In}^{+++}/\text{ml}$ 가 되게 넣고, indium 의 1 mol 당 citrate 를 2 mol 의 比率로 첨가하여 이 混合液을 NaOH 로서 pH 가 7~8 이 되게 調節하고 이를 15 psi 20 分間 滅菌消毒하였고, 또 여기에 carrier 로서 In^{+++} 대신에 Fe^{+++} 를 첨가할 수도 있으며, 安定劑로서 dextran 또는 gelatin 을 使用할 수도 있다고 報告하였다. 이들의 報告에 의하면 動物實驗에서 靜注 10 分後에 $\sim 80\%$ 가 肝에 集積되고, 3% 以下가 血中, 腎 및 脾에 가고, 肺에는 $\sim 2\%$ 만이 含有한다고 하였다.

Tanno 등은¹⁶⁾ carrier 로서 In^{+++} 單獨 또는 Fe^{+++} 와 In^{+++} 을 混合한 것보다는 Fe^{+++} 單獨으로 첨가하는 것이 肝 scan 用으로는 더욱 좋은 成績을 얻을 수 있다고 하여 $\text{Fe}^{+} 10\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 첨가하여 NaOH 로 pH 가 4.0~4.5 되도록 調節하였다고 한다. 그러나 著者들의 追試에 의하면 이들 방법은 同一成績을 얻기가 어려움을 알 수 있었다. U.C. 의 Technical Data Sheet¹¹⁾ 에 의하면 NaCl 로서 等張生理食鹽水와 같은 NaCl 함유의 $^{113m}\text{InCl}_3$ 용액에 安定劑로서 gelatin 을 넣고 0.5 N NaOH 로서 pH 를 처음에 5 로 한 다음 最終 pH 를 0.025 N NaOH 로써 7.2 로 맞추면 肝섭취율이 가장 좋다고 하여 이 방법을 追試한 結果 역시 좋은 成績을 보여 肝에 91.1% 나 集積되었다(Table 3). ^{113m}In 은 短半減期이기 때문에 generator 에서 elute 하기까지의 調製過程이 약간 복잡하므로 時間을 要한다는 것이 難點이었다.

Adatepe 및 Potchen⁷⁾ 등은 檢査室에서 容易하게 만들 수 있는 보다 簡便하면서도 우수한 방법을 發見하기 위하여 주로 pH 의 變動에 따르는 colloid 의 크기의 變化를 관찰하여 좋은 成績을 얻었다고 한다.

即 0.05 N HCl (pH 1.5) 로서 generator 를 通過시켜 얻은 溶出液 8 ml 에 1 mg gelatin 을 섞어 흔들면서 sodium phosphate buffer 로서 pH 3.5 로 하면 100 μm 정도의 colloid 로 되며 이를 肝 scan 用으로 提供하였고, 同一하게 하여 pH 를 6.0 으로 調節하면 1 μ 정도의 colloid 가 되며 이를 脾 scan 에 提供하였고, pH 2.4 에서 100~500 μm 정도의 colloid 로서 骨髓 scan 에 提供하였으며, pH 8 에서 10~80 μ 의 colloid 가 된다고하여 이를 肺 scan 에 提供하였다고 한다. 또 이들은 elute 自體의 pH 가 1.4~1.8 로서 이를 直接靜注하면 血中에서 곧 蛋白結合을 하기 때문에 순환血中에 長時間 머물게 되므로 blood pool scan 에 提供하였고 肝 scan 用 膠質調

製에 있어서 다른 報告者에 比하여 pH가 3.5로 훨씬 낮은데서 시행한 것이 특징이며, Stern¹⁵⁾도 이것이 보다 좋은 方法이라고 是認하고 있다. 著者들도 主로 이 方法에 의하여 施行하였으나 安定劑로서의 gelatin 使用를 생각하였다. 이는 colloid를 各檢査室에서 調製후 곧 使用하거나 scan을 施行하기 때문에 調製과정을 短縮하려는 의도에서였으며 scan 성적에는 有意한 差를 보지 못하였다. 그러나 正常肝 scan에서 肝과 同時에 脾臟도 visualization이 되는 것은 colloid의 크기가 均일하지 않은데 基因한다고 보고, 이를 개선하기 위하여 最近 金 등¹⁸⁾과 協助하여 ^{113m}In generator에서 溶出되어 나오는 pH 1.5 HCl의 溶液을 chromatography로 조사하여 ^{113m}In 이 膠質狀 및 In^{+++} 의 形態로서 存在하고 있음을 알았다. 따라서 cation exchanger로 이 兩者를 分離하고 各各을 pH 3.5로 조절하여 膠質粒子 크기의 均一性을 期하여, 이를 실제 肝 scan에 사용함으로써 正常例에 있어서 脾의 出現率이 훨씬 적은 것을 관찰할 수 있었고, 均等한 크기의 colloid를 調製하는데 큰 暗示가 되었으며 앞으로의 연구가 기대되는 바이다. 膠質調製 과정에서 pH以外에 그 크기에 영향을 준다는¹⁶⁾ incubation time, 溫度, 機械의 자극, colloid의 coating 등은 著者들의 경험에 있어서는 pH의 경우처럼 絕對的인 영향을 주지 않았다.

이때까지 研究에서 가장 뚜렷한 傾向은 pH가 낮으면 적은 膠質狀이 또 pH가 높아짐에 따라 큰 膠質狀이 形成된다는 것이다.

結 論

^{113}Sn - ^{113m}In generator에 稀鹽酸溶液을 통과 시켜서 $^{113m}\text{InCl}_3$ 을 溶出하고 이로부터 여러 크기의 膠質狀을 만들어 보았으며, 또 그의 各臟器分布를 관찰 함으로서 다음과 같은 結論을 얻었다.

(1) ^{113m}In 溶液에서 여러 크기의 膠質狀을 만드는 데는 pH의 調節이 가장 중요한 因子이었다. 即 血液 pool의 scan用 膠質은 pH 1.7에서 血液 1gm當 7.1%로 가장 높았고, 肝 scan用 膠質은 pH 3.5에서 肝에 88.4%로 가장 높았으며, 脾 scan用 膠質은 pH 6.0에서 脾에 3.07%로서 가장 높았으며, 肺 scan用 膠質은 pH 11.0에서 gm當 85.36%로 肺에 가장 높았다. 肝 scan用 膠質과 脾 scan用 膠質은 모두 肝에 많이 침착되나 후자가 역시 脾 많이 集積되었다.

(2) NaCl-NaOH system으로서 調製된 肝 scan用 膠質은 最終 pH가 7.2에서 肝攝取가 가장 많았으며, 이것보다 낮거나 높은 경우에 있어서는 肝攝取率이 다소 저하됨을 알 수 있었다.

(3) Scan用 colloid를 일단 만들고난 후에 filtration하는 것은 오히려 좋지 않음을 알 수 있었다.

(4) ^{113}Sn - ^{113m}In generator에서 溶出되어 나오는 ^{113m}In 의 activity는 처음 4.0 ml중에서 90%以上이 포함되어 있으며, 특히 그 중에서도 처음 2.0 ml중에서 86.0~88.1%가 포함되어 있음을 알 수 있었다.

(5) Colloid 形成에 관여되는 因子로서의 incubation time, 온도, 기계적인 자극 및 colloid의 coating은 決定的인 조건은 아니었다.

(本 論文을 完成함에 있어 끝까지 手苦하여 주신 放射性同位元素室 同僚 여러분의 勞苦에 感謝하는 바이다.)

REFERENCES

- 1) Kramer, H.H., Stern, H.S.: ^{113m}In as the scanning agent. *J. Nuclear Med.* 7:365, 1996.
- 2) Gillette, J.H.: *Review of radioisotopes program, 1964. Oak Ridge National Laboratory 3802, UC-23-Isotopes-Industrial Technology TID-4500, 1965.*
- 3) Meyer, W.J., Anderson, R.L.: *Radioactive Parent-daughter separations. Ind. and Eng. chem-993, 52, 1960.*
- 4) Stern, H. S., Goodwin, D.A., Wagner, H.N., Jr., and Kramer, H.H.: *Iron (^{113m}In) hydroxide a short-lived isotope for lung scanning. Nucleonics 57, 24, 1966.*
- 5) *Handbook 69 (U.S. Dept. of Commerce, National Bureau of Standards).*
- 6) Sandell, E.B.: *Colorimetric determination of trace metals. P. 968 (Interscience Publishers, Inc., New York, 1959).*
- 7) Adatepe, M.H., Welch, M., Archer, E., Studer, R. and Potchen, E. J.: *The Laboratory Preparation of Indium labelled compounds. J. Nuclear Med. 9:426, 1968.*
- 8) Gastronovo, F.P., Stern, H.S. and Goodwin, D. A.: *Experiences with ^{113}Sn - ^{113m}In generator. Nucleonics, 64, 25, 1967.*
- 9) Downs, W.L., Scott, J.K., Steadman, L.T. and Maynard, E.A.: *The toxicity of indium. UR-558, AEC Research and Development Report.*
- 10) McCord, C.P., et al.: *J. Ind. Hyg. and Toxicol. 9, 24, 1942.*
- 11) Harrold G.C., et al.: *J. Ind. Hyg. 233, 25,*

- 1943.
- 12) Goodwin, D.A., Stern, S.H., Wagner, H.N., Jr. and Krames, H.H.: *Indium-113m Colloid; A new radiopharmaceutical for liver scanning. Nucleonics* 65, 24, 1966.
 - 13) Stern, H.S., Goodwin, D.A., Scheffel, H., Wagner, H.N., Jr. and Krames, H.H.: *^{113m}In for Blood Pool and Brain Scanning. Nucleonics* 62, 25, 1967.
 - 14) Minshkin, F.S. and Reese, I.C.: *^{113m}In For Scanning Bone and Kidney. J. Nuclear Med.* 9:463, 1968.
 - 15) Stern, H.S.: *Personal Communication on 7, 8, 68. Final pH range 5—6 for Liver Scan agent Preparation at Johns Hopkins University.*
 - 16) Tanno, K., Uemura, K. and Makamura, M.: *The Preparing methods of Compounds labelled with ^{113m}In for Lung, Liver, Bone marrow and Brain Scans. Japanese J. Nuclear Med. Vol. 5, No. 3, p.10, Oct. 1968.*
 - 17) Mishuima, T., Hisada, K. and Imaeda, T.: *New Preparation of some ^{113m}In Compounds as Scanning agents. Japanese J. Nuclear Med. 5, No. 3, p: 11. 1968.*
 - 18) You-sun Kim, Tae-Young Kim and Chang soon Koh,: *^{113m}In for Liver Scanning. Korean J. Nuclear Med. (To be published)*
 - 19) *Preparation of the ^{113m}In Liver Scanning Agent. Union Carbide, Nuclear Products and services, Technical Data Sheet. 4, 9, 67.*
 - 20) O'Mara, R., Subramanian, G. and McAfee, J.F.: *A comparison of In^{113m} and Tc^{99m} as agents for cerebral scanning. J. Nucl. Med.* 8:261, 1967.
 - 21) Wagner, H.N., Jr., Stern, H.S. and Goodwin, D. A.: *A comparison of Indium-113m chelates and Technetium-99m pertechnetate as brain scanning agents. J. Nucl. Med.* 8:261. 1967.
 - 22) Goodwin, D.A., Stern, H.S. and Wagner, H.N., Jr.: *Colloidal Indium-113m for liver, spleen and bone marrows canning. J. Nucl. Med.* 8:304, 1967.
 - 23) Goodwin, D.A., Stern, H.S. and Wagner, H.N., Jr.: *Indium-113m labelled iron hydroxide for lung scanning. J. Nuc. Medl.* 8: 346, 1967.