

^{131}I OIH와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 약물동력학 및 체내 분포에 관한 비교 연구

서울대병원 핵의학과, 약제부*

정재민 · 염미경 · 김문혜 · 박경호* · 송세흠*

서울대학교 의과대학 내과학교실

이범우 · 이동수 · 정준기 · 이명철 · 조보연 · 고창순

= Abstract =

A Comparative Pharmacokinetic and Biodistributional Study of ^{131}I OIH and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃

Jae Min Jeong, Ph.D., Mi Kyoung Yeom, Mun Hye Kim
Kyung Ho Park, Ph.D.* and Sae Heum Song*

Department of Nuclear Medicine, Department of Pharmacy,*
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Bum Woo Lee, M.D., Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D.
Myung Chul Lee M.D., Bo Youn Cho, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

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

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃ was synthesized, and biodistribution and blood clearance rate were compared with those of ^{131}I -OIH in mice and rats respectively. Finally renal image was obtained from a normal male volunteer before and after prescription of probenecid. The results obtained were as follows:

1) The uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃ by kidney was higher than that of ^{131}I -OIH in mice 10 mins after injection (n=6, p<0.05), but slightly lower uptakes were found in all organs (kidney, blood, stomach, intestine and liver) 2 hrs after injection.

2) For $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃ $t_{1/2}$ α =2.4±0.0 min, $t_{1/2}$ β =44.3±7.4 min, and blood clearance=3.4±0.5 ml/min, and for ^{131}I -OIH $t_{1/2}$ α =1.8±0.2 min, $t_{1/2}$ β =69.1±9.5 min, and blood clearance=1.3±0.1 ml/min were found in rats.

3) From the renogram of normal male volunteer, we could find that t_{max} =130 sec and $t_{1/2}$ =430 sec before probenecid prescription, and t_{max} =150~170 sec and $t_{1/2}$ =810~1,170 sec after probenecid prescription.

From these results we concluded that $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃ can be used instead of ^{131}I -OIH for obtaining renal image.

서 론

신장 기능을 측정하기 위한 동력적인 영상을 얻기 위하여 사용하는 방사성의약품 중 대표적인 것들로서

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)와 ^{131}I -o-iodohippuric acid (OIH)가 있다. 이 중 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA는 사구체 여과에 의해 배설되고^{1,2)} 영상을 얻기에 뛰어난 물리적인 특성을 가지고 있으므로 환자의 피폭선량을 낮게 하면서도 좋은 영상을 얻을 수 있다³⁾.

그러나 이는 세뇨관 배설의 연구에는 사용할 수 없고 또한 비교적 낮은 신장 추출 효과에 의해 표적대 바탕의 비율이 낮아지는 경향이 있다. 이에 비해 $^{131}\text{I-OIH}$ 는 약 20% 정도는 사구체 여과에 의해 배설되지만 80% 정도는 세뇨관 배설에 의해 배설되므로³⁾ 신장 추출 효과는 크지만, 영상을 얻기 위한 물리적인 특성이 나빠서 좋은 영상을 얻을 수 있는 양을 투여할 경우 환자의 피폭선량이 커지게 되는 단점이 있다. 이러한 물리적인 단점을 없애기 위해 $^{123}\text{I-OIH}$ 도 고려해 볼 수도 있지만 ^{123}I 의 가격이 너무 비싸고 또한 불순물로 포함되어 있는 ^{124}I 에 의한 피폭을 고려하여 보면 이 또한 별로 실용성이 없는 방안이다⁴⁾. 따라서 가장 좋은 해결책은 $^{131}\text{I-OIH}$ 와 같은 신장 추출 효과를 가지면서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 으로 표지된 방사성의 약품을 개발하는 것이다.

최초로 위와 같은 목적으로 합성된 화합물은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ N,N'-bis (mercaptoacetyl)ethylenediamine ($^{99\text{m}}\text{Tc-DADS}$)인데 이는 동물과 사람 실험에서 신장 추출 및 배설이 상당히 빠르기는 하였으나 $^{131}\text{I-OIH}$ 에 비하여 떨어지는 것이 보고되었다^{5,6)}. 그 후에 DADS의 carboxyl 유도체인 $^{99\text{m}}\text{Tc-CO}_2$ DADS가 합성되었는데 이는 2개의 이성체가 존재하여 그 중 하나만이 $^{131}\text{I-OIH}$ 와 같은 배설 속도를 보여 주었다^{7,8)}. 따라서 $^{99\text{m}}\text{Tc-CO}_2$ DADS는 환자에 투여할 때마다 HPLC를 주어야 하기 때문에 사용하기 불편하여 실용화에 큰 문제점이 있었다. 그 이후에 p-aminohippuric acid에 carbonylmethyliminodiacetate를 결합하여 $^{99\text{m}}\text{Tc-PAHIDA}$ 를 개발하였으나 이 역시 $^{131}\text{I-OIH}$ 의 배설 속도에는 훨씬 미치지 못하는 결과를 나타내었다⁹⁾. 최근 새로운 화합물로서 $^{99\text{m}}\text{Tc-mercaptoacetylglycylglycylglycine}$ (MAG_3)이 개발되었다¹⁰⁾. 이는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지 화합물로서 신장 추출율이 동물 실험에서 $^{131}\text{I-OIH}$ 와 거의 비슷한 것으로 보고 되었고¹⁰⁾ 임상 실험에서도 비

슷한 결과를 나타내었다¹¹⁾. 그리고 랫트의 신장에서 $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ 의 배설은 주로 세뇨관 배설에 의하여 일어난다는 결과가 발표되었다¹²⁾.

저자들은 MAG_3 의 sulfhydryl기를 benzoyl기로 보호한 benzoyl- MAG_3 (Bz-MAG_3)를 2단계 반응으로 합성하고 이를 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 으로 표지하여 $^{131}\text{I-OIH}$ 와 동시에 랫트에 투여한 다음 시간별로 혈액을 채취하여 혈중 농도 변화를 측정하여 약물동력학적 연구를 하였고 또한 마우스에도 투여하여 각 장기에의 분포를 측정하였다.

재료 및 방법

1. Bz-MAG₃ 합성

Bz-MAG₃는 문헌에 보고된 바와 같이 합성하였다¹⁰⁾. 간략하면 glycylglycylglycine (Sigma 사)과 chloroacetylchloride (Fluka 사)를 약 1 : 9당량으로 NaOH 알칼리 용액에서 0°C에서 반응시켜 chloroacetylglycylglycylglycine을 합성하였다. 용액에 6 N HCl을 적가하여 산성으로하여 이를 회수한 다음 동일 당량의 sodium thiobenzoate (Aldrich 사)와 메탄올 중에서 반응시며 Bz-MAG₃를 합성하였다. 합성된 Bz-MAG₃는 2 N HCl을 가하여 석출시켜 회수한 다음 메탄올에 녹여 재결정하였다.

2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 표지는 Fritzberg등이 보고한 바와 같이¹⁰⁾ 20 mg의 sodium gluconate, 1.0 mg의 Bz-MAG₃ 그리고 20 μg SnCl₂·2H₂O를 섞은 다음 pH 5.5로 만들어 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate를 가하여 95°C에서 5분간 가열하여 표지하였다. 방사화학적 수율을 보기 위하여 전개 용매를 각각 acetonitrile: H₂O=2 : 1, normal saline 그리고 acetone으로 하여 paper chromatography를 시

Table 1. Biodistribution of Tc-99m-MAG3 and I-131-OIH

	Time	Blood mean \pm SD	Liver mean \pm SD	Kidney mean \pm SD	Stomach mean \pm SD	Intestine mean \pm SD
Tc-99m-MAG3	10 min	0.99 \pm 0.10	1.50 \pm 0.44	4.87 \pm 0.93	0.80 \pm 0.44	1.95 \pm 0.92
	2 hr	0.21 \pm 0.03	0.42 \pm 0.09	0.54 \pm 0.11	0.44 \pm 0.05	0.35 \pm 0.30
I-131-OIH	10 min	2.40 \pm 0.12	1.01 \pm 0.09	3.16 \pm 0.24	5.89 \pm 1.98	1.66 \pm 0.68
	2 hr	1.30 \pm 0.45	0.51 \pm 0.14	0.96 \pm 0.30	6.67 \pm 2.18	1.19 \pm 0.27

행하였다.

3. 랫트에서 혈중 농도 변화측정

웅성 Wistar 랫트(190~220 g) 3마리를 pentobarbital로 마취시킨 후 대퇴 정맥과 대퇴 동맥에 canulatoin을 하였다. 대퇴 정맥을 통하여 30 μCi 의 ^{131}I -OIH(한국 에너지연구소)와 60 μCi 의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG₃를 동시 투여한 후 15초, 30초, 1분, 2분, 6분, 15분, 20분에 혈액을 채취하여 gamma-counter로 방사능을 측정하였다. 이때 ^{131}I 만을 계열 회석하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 채널과 ^{131}I 채널에서 동시 측정하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 채널에서 측정되는 수 만큼의 CPM을 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 과 ^{131}I 동시 측정시 나온 값에서 빼어 줌으로써 ^{131}I 에 의한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 방사능 측정 오차를 교정하여 주었다.

4. 마우스에서 체내분포 비교

웅성 ICR 마우스(약 20 g)에 10 μCi 의 ^{131}I -OIH와 30 μCi 의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃를 동시에 꼬리 정맥으로 정맥 주사한 다음 10분과 2시간 후에 생쥐를 희생하여 혈액 및 각종 장기(간, 신장, 위장, 소장)에 분포하는 방사능을 측

정하고 주사된 ^{131}I 과 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 방사능을 측정하여 percent injected dose/gram tissue 값을 구하였다. 이때 한 군 당 6마리씩의 마우스를 사용하였다.

5. 지원자에 대한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 영상

정상인 남자 지원자에 대하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃를 6.5 mCi를 투여하여 1분, 5분, 10분, 15분, 20분에 영상을 얻었고 동일인에 대하여 3일 후에 probenecid를 1.5 g 경구 투여한 뒤 1시간 후에 동일한 방법으로 영상을 얻었다. 그리고 Gamma-11 컴퓨터 시스템을 이용하여 renogram을 구하고 신장에 대한 최대 분포시간(tmax)과 반감기를 구하였다.

결 과

1. 합성 결과 및 표지

Bz-MAG₃는 약 40%의 최종 수율로 합성되었다. 그 화학 구조 및 순도를 알아 보기 위한 양성자 핵자기 공명 스펙트럼은 Fig. 1과 같다. 재료 및 방법에서와 같은 방법으로 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 표지하여 paper chromatography로

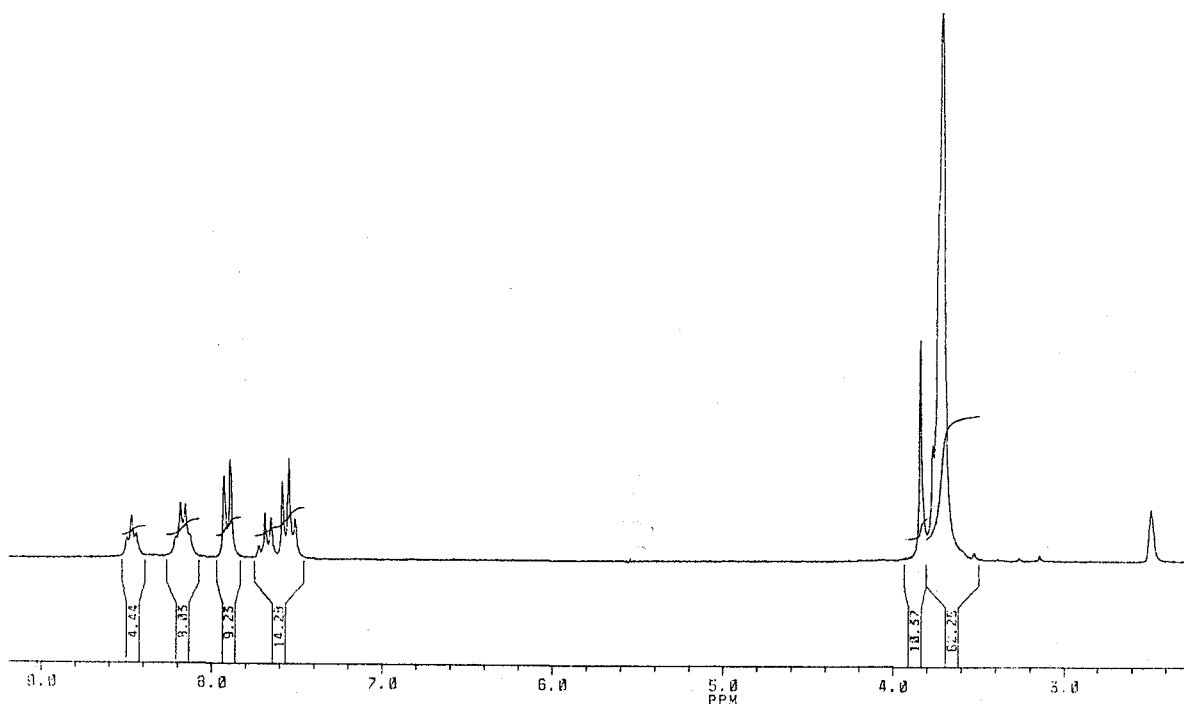


Fig. 1. Proton NMR spectrum of Bz-MAG₃.

확인한 결과 항상 95% 이상의 표지 효율을 얻을 수 있었다.

2. 랫트에서 약물동력학적 결과

랫트에서 ^{131}I -OIH와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 혈중 농도 변화는 Fig. 2와 같으며 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 $t_{1/2} \alpha = 2.4 \pm 0.0$ min, $t_{1/2} \beta = 44.3 \pm 7.3$ min, 혈액제거율 = 3.4 ± 0.5 ml/min였고, ^{131}I -OIH의 $t_{1/2} \alpha = 1.8 \pm 0.2$ min, $t_{1/2} \beta = 69.1 \pm 9.5$ min, 혈액제거율 = 1.3 ± 0.1 ml/min를 얻

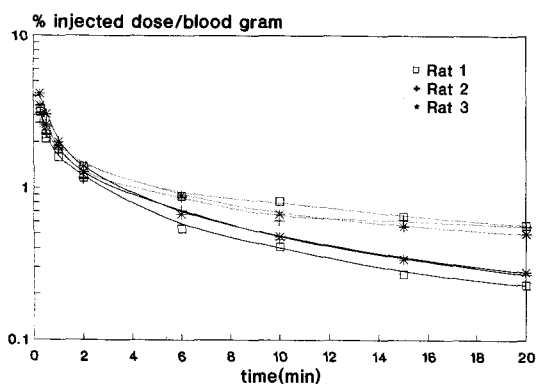


Fig. 2. Change of the amount of Tc-99m-MAG₃ and ^{131}I -OIH in rat blood. Solid line represents for MAG₃ and dotted line represents for OIH.

었다.

3. 마우스 체내 분포 비교

^{131}I -OIH와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃를 마우스에 정맥 주사한 후 10분과 2시간 후의 체내 분포는 Table 1과 같이 10분째의 신장에 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 더 많이 모여 있지만 ($p < 0.05$) 2시간 후에는 유의성 있는 차이가 없었다.

4. 지원자에 대한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 영상

지원자에 대한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 영상은 probenecid 투여 전과 후에 대하여 각각 Fig. 3과 Fig. 4와 같으며 probenecid 투여하지 않은 경우 좌측 $t_{\text{max}} = 130$ 초, 우측 $t_{\text{max}} = 130$ 초, 좌측 $t_{1/2} = 430$ 초, 우측 $t_{1/2} = 430$ 초가 되었고 (Fig. 5A), probenecid를 투여한 경우는 좌측 $t_{\text{max}} = 170$ 초, 우측 $t_{\text{max}} = 150$ 초, 좌측 $t_{1/2} = 810$ 초, 우측 $t_{1/2} = 1,170$ 초로 길어졌다 (Fig. 5B).

고 안

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃는 세뇨관 배설에 의한 신장 기능의 영상을 얻는데 지금까지 알려진 같은 목적의 다른 어떠한 방사성의약품보다도 많은 장점을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 저자들에 의해 합성된 Bz-MAG₃는 양성자 핵자기공명 스펙트럼에서 보듯이 그 화학 구조가 확실하였

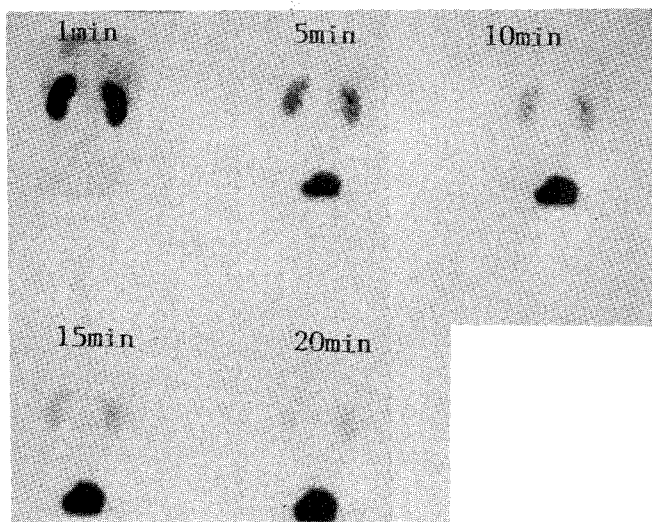


Fig. 3. Analogue renal image of Tc-99m-MAG₃ in normal male volunteer.

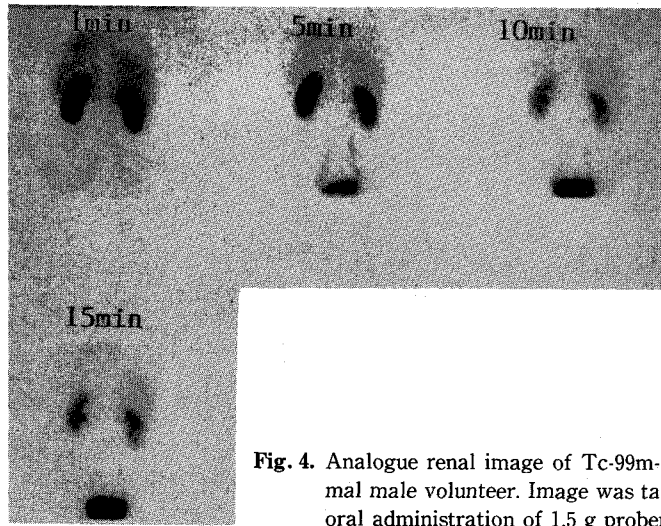


Fig. 4. Analogue renal image of Tc-99m-MAG₃ in normal male volunteer. Image was taken 1 hr after oral administration of 1.5 g probenecid.

고 또한 불순물에 의한 어떠한 peak도 나타나지 않았다. 이를 재료 및 방법에서와 같이 키트 형태로 제조하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 표지하여 사용하였으므로 종래에 많이 발표된 바와 같이 HPLC로 분리를 할 필요가 없어서 매우 편리하다.

랫트의 혈중 농도를 구하여 약물동력학적 상수들을 2-exponential로 구하여 보았을 때 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 ^{131}I -OIH보다 혈액에서의 제거 속도가 느리지는 않은 것으로 나타났는데 이는 다른 보고에서와 동일한 결론이다^{10,12,13}. 마우스에서는 10분 후에 신장에 축적되는 양이 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 ^{131}I -OIH에 비하여 높았고 ($p < 0.05$) 다른 장기들에는 더 많이 분포하는 경향이 보이지 않았다. 2시간 후에는 평균값으로 보았을 때 모든 장기들에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 ^{131}I -OIH에 비해 축적되는 정도가 낮았는데 이 결과도 보고된 바와 일치한다^{10,13}. 위장의 경우 ^{131}I -OIH가 10분과 2시간째 모두 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃보다 더 많이 분포하는 것이 관찰되었는데 ($p < 0.05$) Fritzberg등도 percent injected dose/tissue gram으로 보아 10분째에 4.3배 2시간째에 49배의 ^{131}I -OIH가 위장에 분포되는 결과를 보고한 바 있다¹⁰.

지원자에 대하여 renogram을 얻어 본 결과 probenecid 투여 시 t_{max} 와 $t_{1/2}$ 이 현저하게 길어졌는데 이는 이 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 세뇨관 배설에 의하여 배설됨을 시사한다^{10,12}. 실제로 마우스와 랫트에 대하여 probenecid에 의한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 배설 억제 효과를 본

결과 ^{131}I -OIH에 비하여 그 억제되는율이 더 높은 것으로 보고되었는데 이는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 혈장 단백질 결합율이 약 75%로서 ^{131}I -OIH의 약 30%에 비하여 훨씬 높기 때문이라는 보고가 있다^{10,13}.

결 론

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃를 합성하여 체내분포, 혈액제거율을 ^{131}I -OIH와 비교하고 지원자에 대하여 신장 영상을 구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 마우스에 정맥 주사 후 10분째에 신장에의 축적은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 더 높았고 ($n=6$, $p < 0.05$), 다른 조직에서는 서로 비슷하였으며, 2시간째에는 모든 조직에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃가 약간 낮은 값을 나타내었다.
- 2) 랫트의 각 시간 별 혈중 농도를 측정하여 본 결과 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 $t_{1/2} \alpha = 2.4 \pm 0.0$ min, $t_{1/2} \beta = 44.3 \pm 7.4$ min, 혈액제거율 = 3.4 ± 0.5 ml/min를 얻었고, ^{131}I -OIH의 $t_{1/2} \alpha = 1.8 \pm 0.2$ min, $t_{1/2} \beta = 69.1 \pm 9.5$ min, 혈액제거율 = 1.3 ± 0.1 ml/min를 얻었다.
- 3) 지원자에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃의 renogram을 얻어 본 결과 probenecid를 투여하지 않은 경우 $t_{\text{max}}\text{LT} = 130$ sec, $t_{\text{max}}\text{RT} = 130$ sec, $t_{1/2}\text{LT} = 430$ sec, $t_{1/2}\text{RT} = 430$ sec가 되었고 (Fig. 5A), probenecid를 투여한 경우는 $t_{\text{max}}\text{LT} = 170$ sec, $t_{\text{max}}\text{RT} = 150$ sec, $t_{1/2}\text{LT} = 810$ sec,

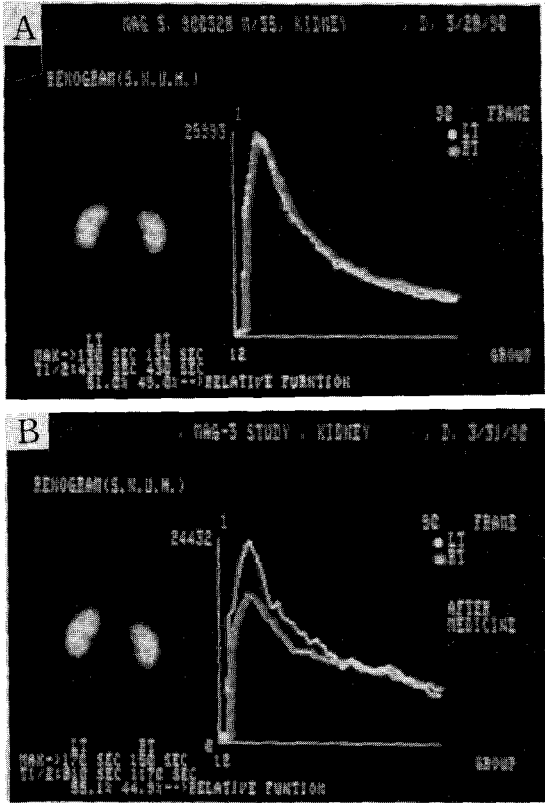


Fig. 5. Renograms of Tc-99m-MAG₃ in normal male volunteer. The X-axis scale is 20 mins. A: Before administration of probenecid, t_{max}=130 sec and t_{1/2}=430 sec for each kidney. B: 1 hr after administration of 1.5 g probenecid, t_{max}=170 sec and t_{1/2}=810 sec for left kidney and t_{max}=150 sec and t_{1/2}=1,170 sec for right kidney.

t_{1/2}RT=1,170 sec로 길어졌다.

이상의 결과로 보아 ^{99m}Tc-MAG₃는 ¹³¹I-OIH와 같이 세뇨관 배설에 의한 신장 영상을 얻을 수 있는 방사성의약품으로 생각되었다.

REFERENCES

- 1) Klopper JF, Hauser W, Atkins HL, et al: *Evaluation of Tc-99m-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. J Nucl Med* 8:77-85, 1972
- 2) Barbour GL, Crumm CK, Boyd CM, et al: *Comparison of inulin, iothalamate, and Tc-99m-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. J Nucl*

Med 17:317-320, 1976

- 3) Stadalnik RC, Vogel JM, Jansholt A-L, et al: *Renal clearance and extraction parameters of ortho-iodohippurate (I-123) compared with OIH (I-131) and PAH. J Nucl Med* 21:168-170, 1980
- 4) Marcus CS, Kuperus JH: *Pediatric renal I-123 o-iodohippurate dosimetry. J Nucl Med* 26:1211-1214, 1985
- 5) Fritzberg AR, Klingensmith WS, Whitney WP, et al: *Chemical and biological studies of Tc-99m N,N'-bis (mercaptoacetamido)-ethylenediamine: A potential replacement for I-131 hippuran. J. Nucl Med* 22:258-263, 1981
- 6) Klingensmith WC III, Gerhold JP, Fritzberg AR, et al: *Clinical comparison of Tc-99m N,N'-bis (mercaptoacetamido)-ethylenediamine and I-131-ortho-iodohippurate for evaluation of renal tubular function: Concise communication. J Nucl Med* 23:377-380, 1982
- 7) Fritzberg AR, Kuni CC, Klingensmith WC, et al: *Synthesis and biological evaluation of Tc-99m N,N'-bis (mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate: A potential replacement for (I-131)-o-iodohippurate. J Nucl Med* 23:592-598, 1982
- 8) Klingensmith WC, Fritzberg AR, Spitzer VM, et al: *Clinical evaluation of Tc-99m N,N'-bis-(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate as a replacement for I-131 hippuran. J Nucl Med* 24:p80, 1983 (abstr)
- 9) Chervu RL, Sundoro BM, Blaufox MD: *Technetium-99m labeled p-aminohippuric acid analog: A new renal agent: Concise communication. J Nucl Med* 25:1111-1115, 1984
- 10) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, et al: *Synthesis and biological evaluation of Technetium-99m MAG₃ as a hippuran replacement. J Nucl Med* 27:111-116, 1986
- 11) Taylor A Jr, Eshima D, Fritzberg AR, et al: *Comparison of Iodine-131 OIH and Technetium-99m MAG₃ renal imaging in volunteers. J Nucl Med* 27:795-803, 1986
- 12) Muller-Suur R, Muller-Suur C: *Glomerular filtration and tubular secretion of MAG₃ in the rat kidney. J Nucl Med* 30:1986-1991, 1989
- 13) Eshima D, Taylor A Jr, Fritzberg AR, et al: *Animal evaluation of Technetium-99m triamide mercaptide complexes as potential renal imaging agents. J Nucl Med* 28:1180-1186, 1987