

## 방사성 의약품과 그 응용

김 종 윤  
영남대학교 약학대학  
(Received August 24, 1997)

### Radiopharmaceuticals and Their Applications

Jong Yoon Kim  
College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

이때까지 개발되어 사용되어 온 방사성 의약품 중 새로운 방사성 의약품에 대해서 중점적으로 다루고자 하는데 이들 특수한 의약품의 진단과 치료에서의 이용에 관한 분야인 핵의학에 상응하는 방사약학(일명 핵약학)적 측면에서, 오래 전에 개발되어 종래에 사용되어온 방사성 의약품에 대해서 먼저 개설(概說)할 필요가 있다. 그러나 그 윤곽을 정상적으로 소개하려면 상당한 분량이 되므로 지면의 제약상 가급적 간단히 기술하고자 한다. 근원적으로 방사성 의약품의 종류는 일반 의약품에 비해서 비교도 안되게 적으므로 재래의 의약품과 새로운 의약품의 연대(年代)상 구분은 일반적으로 1980년 이전과 이후 개발 또는 이용을 기준으로 삼고 있다.

따라서 이 종설의 내용은·

#### I. 재래의 방사성 의약품 개설

#### II. 새로운 방사성 의약품

의 두 절로 나누어 그 응용과 더불어 기술하겠는데 문헌의 소개에 있어서도 재래의 방사성 의약품 전반에 대해서는 대표적인 성서(成書)<sup>1-6)</sup>에 그치기로 하되 가장 중요한 의약품(<sup>99m</sup>Tc표지의약품)에 대해서는 종설<sup>7-15)</sup>도 소개하기로 한다.

#### I. 재래의 방사성 의약품 개설

##### 1. 방사성 의약품과 그 구분

방사성 의약품(radiopharmaceutical)이란 질병의 진단 또는 치료에 사용되는 방사성 단일원소물질(simple substance)과 그 핵종에 의한 표지화합물 및 그들의 제제(製劑)를 말한다. 방사성 의약품은 일반적으로 방사성 핵종과 운반체(carrier) 성분으로 구성되어 있는데 방사성 의약품으로서의 유용성은 이들 두 성분의 특성에 의해서 좌우된다.

이들은 사용방법에 따라 체내(*in vivo*)용 방사성의약품과 체외(*in vitro*)용 방사성의약품으로 분류된다. 전자는 인체내에 투여한 후 체내에서 방출되는 방사선을 체외계측해서 방사성 물질의 체내거동을 추적하던가 장기나 조직의 영상을 묘사(描寫)해서 진단자료로 사용하는 것이 대부분인데 극히 일부의 경우에는 인체에 투여 후 혈액이나 요를 채취해서 방사능을 외부에서 계측해서 진단하는 경우도 있고(합쳐서 약 95%) 또 일부는 그 방출되는 방사선으로 악성종양 등의 치료목적으로 사용되는 것도 있다. 후자(체외용)는 방사성 의약품을 처음부터 인체로부터 채취한 혈액이나 요 등에 첨가해서 시료에 함유되어 있는 미량의 특정 물질을 방사능을 이용하여 분석하는 수단인 방사 측정법(radioassay) 중 면역계도 관련된 방사화학 분석법(RIA, IRMA 등)으로 정량함으로써 진단목적으로 사용된다.

결국 방사성 의약품은 대부분이 핵의학 진단에서, 채취한 시료의 외부 계측을 포함해서 인체에 투여하는 경우나 생체성분의 임상검사에 처음부터 생체시료에 첨가하는 경우나 모두 방사성 추적자로서 이용되고 핵의학 치료에서는 조사선원으로서 이용된다. 후자를 방사성핵

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 053-810-2824 (팩스) 053-811-3871

종 요법(radionuclide therapy)이라 하는데 현재로서는 방사성 핵종의 밀봉선원에 의한 방사선 요법(radiotherapy)의 보족(補足)적 위치를 차지하고 있을 따름이다 (때로는 radionuclide therapy를 radiotherapy라고도 하나 엄격하게는 구별해야 할 것이다). 핵의학 진단에 사용되는 방사성 의약품을 방사성 진단약(radiodiagnostic agent), 방사성 추적자(radiotracer) 등으로, 핵의학 치료에 사용되는 것은 방사성 치료제(radiotherapeutic agent)라 부르기도 한다.

## 2. 방사성핵종 이용의 역사

방사성 물질의 의약적 이용의 역사는 1896년 A.H. Becquerel이 우라늄 광물로부터 방사능을 발견한지 얼마 되지 않은 1910년대 초반 Ra염을 관절염, 신경염 등에 주사투여한 데에서 시작한다. 1911년에 G. Hevesy가 현대의 방사성 의약품이 탄생한 바탕이 된 추적자 원리를 생각해내었다. 1925년 H.L. Blumgart 등이 이 추적자 원리를 처음으로 임상적으로 응용한 데 이어 1939년에는 J.G. Hamilton 등이  $^{131}\text{I}$ 을 사용해서 토끼의 갑상선에 집적(集積) 함을 발견하였다. 한편 1942년 S. Hertz 등이 처음으로 과학적인 근거에 바탕을 두고 방사성 핵종( $^{131}\text{I}$ )을 Basedow병의 치료에 사용하였다.

이와 같은 연구에서  $^{131}\text{I}$ 은  $^{131}\text{I}$ -요오드화나트륨( $\text{Na}^{131}\text{I}$ )으로서 사용되어 왔는데  $\text{Na}^{131}\text{I}$ 이 방사성 의약품으로서의 지위를 확립한 이래 방사성 핵종의 개발이 급속히 발전하기 시작하였다. 전반적으로 방사성 의약품을 실용적으로 이용할 수 있게 된 것은 원자력이 개발되어 원자력산업이 확립된 2차대전 이후부터이다. 체내용 방사성의약품은 그동안 많은 변천을 거쳐서 현재는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 중심으로 하고 있으나 이용이 점차 증가하고 있는 단수명  $\beta^+$ 방출체의 새로운 표지유기화합물의 개발이 기대되고 있다. 다른 한편으로는 최근 특이성이 큰 단클론항체를 개발하여 방사성 핵종을 비롯한 의약품 또는 독소에 결합시킴으로써 암, 심혈관 및 기타 질병의 병소(病巢) 부위에만 집적하는 진단약을 얻을 뿐더러 특히 '마법의 탄환'으로서의 그 방사성 핵종을 운반해서 방사선으로 치료하고자 하는 연구가 진행되어 왔으나 현재로서는 기대에 미치지 못하는 상태이다(II-25 참조).

체외용 방사성의약품의 이용은 의약품의 개발보다는 생체 미량성분에 대한 방사화학 분석법의 임상적 이용에 바탕을 두는데 그 분석법의 개발은 2차대전 이후에 시작되었기 때문에 체내용 방사성의약품의 개발의 역

사와 비교하면 매우 짧지만 그 발전은 대단히 빠르다. 1960년에 실용화된 방사면역 측정법(약명 RIA)이 급속히 발전하였고 그 후 RIA보다 감도가 훨씬 높은 면역 방사계수 측정법(약명 IRMA)이 급속히 발전하여 현재 체외용 방사성 의약품은 IRMA와 RIA에서의 이용이 중심이 되었다. IRMA와 RIA에 사용되는 방사성 핵종의 대부분은  $^{125}\text{I}$ 인데  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  및  $^{123/131}\text{I}$ 와 더불어 대단히 중요한 핵종이다. 실제 이용도를 보면 방사능량 기준으로  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 방사성 의약품이 약 80%이고 방사성요오드화 의약품이 약 15%이며 그 외의 방사성 의약품이 나머지 약 5%를 차지한다.

## 3. 방사성의약품용 핵종의 제조

먼저 방사성의약품용 핵종의 조건은 ① 반감기가 짧고 ② 방사성 의약품을 투여했을 때 환자나 직원에 대한 방사선 피폭이 될 수 있는 대로 적으면서 ③ 인체에서 방출되는 방사선을 잘 검출할 수 있으며 ④ 운반체 성분과 안정한 결합을 형성하며 ⑤ 구득하기 쉽고 경제적 부담이 적어야 한다. 핵종은 종류별로는 원자로 또는 cyclotron에 의한 핵반응에 의해서 주로 제조되나 일부 핵종은 방사성핵종 발생장치(radionuclide generator, 이하 generator로 표기)로부터 용출하는 방법으로도 제조된다. 이들 핵종은 모두가 상대적으로 반감기가 짧은 이른바 단수명 핵종이므로 핵의학의 의료현장에 그 표지의약품을 핵종의 수명에 상응하는 단시간 내에 공급해 주어야 한다. 그렇게 하는 데 외부로부터 공급받는 방식(상대적 장수명인  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123/131}\text{I}$  등 및 일부의  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지의약품)과 병용 cyclotron과 generator를 이용해서 병원 내에서 공급받는 방식(매우 단수명인  $^{11}\text{C}$  등의  $\beta^+$ 방출 및 상대적으로는 보다 장수명인  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  등의 단일광자( $\gamma$ )방출 방사성의약품)이 있다.

## 4. 방사성 의약품의 제조

단수명 방사성핵종이 그대로 또는 단일원소물질 분자로서 직접 사용되는 경우도 있으나 대부분의 핵종은 표지되는 운반체 성분과의 화학반응에 의해서 진료에 효과적인 표지의약품으로 만들어진다. 따라서 방사성의약품의 설계에 있어서 먼저 어떤 장기(조직)에 대한 집적성 또는 그 장기의 생리기능에의 관여에 바탕을 두고 운반체 성분을 선정한 후 방사성 핵종으로 표지되 핵종이 단수명인 이상 표지반응이나 생성된 표지의약품의 사용도 당연히 그 핵종의 방사화학적 성질에 걸맞

은 단시간 내에 이루어져야 한다.

그러면 방사성 의약품 중 가장 많이 사용되는  $^{99m}\text{Tc}$ 표지 일반유기약품의 제조에 대해서만 기술하기로 한다.

**Tc의 화학적 성질과  $^{99m}\text{Tc}$ 핵종의 성질<sup>7-13)</sup>** - Tc은 VIIB족의 은회색 전이금속으로 원자번호는 43이다. 천연에는 존재하지 않는 것으로 1937년에 인공적으로 처음으로 제조된 원소(technetium이라는 명칭은 '인공적'이라는 뜻을 가진 그리스어에 유래)인데 30종 이상의 동위원소가 모두 방사성 원소이다. 임상적으로 사용되는 것은 들뜬 준안정(metastable) 핵종인  $^{99m}\text{Tc}$  뿐이다.

$^{99m}\text{Tc}$ 은 물리적 및 방사선의 성질이 매우 우수하여  $^{99m}\text{Tc}$ 방사성 의약품이 전체의 약 80%를 차지하는 바탕이 된다. 즉 물리적 반감기가 6시간에 불과하며  $\beta^-$ 선이 없이 에너지가 검출효율이 좋은 141 keV인 단일광자를 방출하여 선명한 영상을 나타내게 하는 이성핵 전이(isomeric transition, IT)핵종(약칭 IT 핵종)이기 때문이다. 또  $^{99m}\text{Tc}$ 은  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  generator로부터  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 의 형태로 무균, 무발열성물질 및 무운반체 상태로 얻을 수 있으며 반복해서 milking할 수 있다.

Tc의 산화상태에는 -1에서 +7까지의 8종(0은 제외)이 있는데 산화상태에 따라 배위수가 4 내지 9이다. 이들 산화상태의 안정성은 착물을 형성하는 리간드의 종류 및 환원제의 종류, pH 및 온도와 같은 물리, 화학적 환경에 의해서 결정된다. 이 가운데 일반적으로는 +7 및 +4 상태가 가장 안정한데 구조가 간단한 화합물로는 산화물, 황화물, 할로겐화물 및 페라트네튬산염이 대표적이다. 전이금속인 Tc은 착물생성능이 크고 비교적 안정한 착물을 형성할 수 있는 부가적인 이점이 있으므로 많은  $^{99m}\text{Tc}$ 착물이 있다. 착물에서는 +1, +3 및 +5 상태가 가장 일반적인데 -1, +1, +2 및 +3의 낮은 산화상태는 phosphine류( $\text{PR}_3$ ), isonitrile류(CNR), nitrosyl(NO) 등의, HSAB 원리에 따르면 soft base에 속하는 리간드와의 착물형성으로 안정화된다. 그렇지 않으면 그들 산화상태는 일단 +4, 마침내는 +7 상태로 산화된다. Scintigraphy제로서 유용한  $^{99m}\text{Tc}$ 착물이 병원 내에서 kit를 사용하여 간편하게 제조된다.

**$^{99m}\text{Tc}$ 표지용 kit** - Kit란 "특정의 방사성 의약품 조제(調製)용의 멸균된 운반체 분자를 사전에 vial에 넣어둔 세트"로 그 이점은 ① 밀폐된 상태에서 신속, 간편하게 조작할 수 있으므로 ② 종사자에 대한 방사선 피폭이 적고 ③ 무균 및 무발열성 물질의 안전하고 진단에

효과적인 제품을 얻을 수 있으며 ④ 그 자체로서는 저장수명이 길고 ⑤ 환자에 대한 1회용 선량당 비용이 저렴한 점 등이다. 그러나 필요한 경우 제품에 대한 품질검사를 행하여야 한다.

$^{99m}\text{Tc}$ 표지는 대부분의 경우 kit에 단순히  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 을 첨가함으로써 이루어지므로 많은  $^{99m}\text{Tc}$ 표지 방사성의약품의 제조가 kit를 이용함으로써 대단히 편리해졌다. 대부분의  $^{99m}\text{Tc}$ 방사성 의약품용의 kit에는 적당한 비율로 혼합한 표지될 운반체 분자(일반적으로 킬레이트제)와 산성용액 중의 주석(II) 화합물(일반적으로 염화물)로 구성된 주용액(master solution)이 들어 있다(이와 같이 비방사성 성분이 들어 있는 kit를 'cold' kit라 한다). 이 용액에서 운반체 분자는 안정도가 낮은 Sn킬레이트로 존재하는데  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 을 첨가하면  $^{99m}\text{Tc}$ 가 저산화 상태로 환원되면서 안정한  $^{99m}\text{Tc}$ 운반체분자로 변환한다.

또 표지될 화합물이 킬레이트제인 경우 약한 장의 킬레이트제와의 교환 즉  $^{99m}\text{Tc}$ -약한 장 킬레이트제 + 센 장 킬레이트제(운반체분자)  $\rightarrow$   $^{99m}\text{Tc}$ -운반체분자의 킬레이트제 교환(transchelation)에 의해서 표지하기도 한다.

**$^{99m}\text{Tc}$ 착물의 성질과 구조 예** - 산화수가 +3~+5(저산화 내지 중간정도산화 상태)로 환원되어서 HSAB 원리에 따르면 주로 hard acid에서 borderline acid에 가까운 성격을 띤 Tc이온은 배위원자의 hardness 또는 softness가 다양한 리간드와 비교적 강하게 결합하여 안정한 킬레이트를 생성하기 쉽다. 그러나  $^{99m}\text{Tc}$ 원자 1개만의 착물(단핵착물)도 있으나 일반적으로 Tc처럼 산화수가 +3~+5의 다가(多價) 금속이온이 약한 장의 리간드와 착물을 형성할 때 동시에 가수분해되어서 금속이온이 다핵상태로 배워된 고분자의 가수분해착물을 형성하는 경향이 있다. 예를 들면 인의 산소산염인 phosphonate류가 배워한  $^{99m}\text{Tc}$ 착물은 다핵 고분자착물에 속한다.

같은 리간드가 사용된 경우라도 pH, 금속이온농도, 다른 시약농도 등의 반응조건이 다르면  $^{99m}\text{Tc}$ 의 산화상태를 달리하는 다른 종류의 착물을 생성한다. 예를 들면  $^{99m}\text{Tc}$ 과 DMSA와의 반응에서 강산성에서는 산화수 +3의, 약알칼리성에서는 +5의 착물이 생성되는데 이들의 체내분포 거동이 현저하게 다르다(II-2-2 참조).

## 5. 체내진단용 방사성의약품

**추적자의 종류와 기능** - 방사성 추적자는 사용하는

목적에 따라 다음의 두 가지로 나누인다.

① 물리적 추적자 : 체내 분포와 거동 또는 흡수 및 배설 속도를 알아서 인체의 생리기능에 대하여 판정한다.

② (생)화학적 추적자 : 추적자가 체내에서 받는 생화학적 변화를 추적함으로써 생화학적 기능 또는 대사기능을 판정한다.

과거에는 거의 물리적 추적자로서만 사용되어 왔으나 근래에는 생화학적 대사를 추적할 수 있는 방사성 의약품이 많이 사용되는 추세이므로 생화학적 추적자로서의 비중도 상당히 높아지고 있다.

**기본조건** - 다음과 같은 조건을 갖추어야 하는데 일부는 핵종 자체의 조건과 중복된다.

① 피폭선량이 적어야 한다: 물리적 단위명 핵종 검출수  $\gamma$ (단일광자)방출체 또는  $\beta^+$ 방출체, 생물학적 단위명 의약품 및 고감도 측정기기( $\gamma$ 선 : scintillation camera,  $\beta^+$ 선 : PET scanner; 6 참조)를 사용한다.

② 물리적 특성이 영상화에 적합해야 한다: 주로 특정장기(조직)에 집적하는 화학형을 사용하며  $\gamma$ 선은 검출하기 쉬운 에너지와 높은 광자속(束)밀도를 가져야 한다.

③ 장기(조직)특이성이 높아야 한다.

④ 손에 넣기 쉽고 경제성에 문제가 없어야 한다. 등이다. 이들 조건이 충분히 충족되는 것이 바람직한데 그렇지 못한 경우도 있었으나 근래 보다 개량된 방사성 의약품이 개발, 공급되고 있다.

**체내진단용 주요 방사성의약품** - 현재 사용되는 것은 방사성 금속의약품 특히 여러 가지의 유기 화합물이 배위한 금속착물이 대부분인데  $^{99m}\text{Tc}$ (약 80%)을 비롯한 10여 종의 금속핵종을 함유한 것이 있으며 일부는  $^{123/131/125}\text{I}$ 를 비롯한 수 종의 비금속핵종을 함유한 의약품이다.

이들의 핵종의 대부분은 단일광자방출체인데 특히 비금속핵종 함유 의약품 중 일부는 생화학적 진단을 할 수 있는, 생체성분 또는 생리활성물질의 구성원소의 핵종( $\beta^+$ 방출체)으로 점차 많이 이용되는 경향이다. 여기서는 대략 1980년 이전에 제조되어 사용되어 온  $^{99m}\text{Tc}$ 을 비롯한 몇 종의 금속핵종 및  $^{123/131/125}\text{I}$ 을 비롯한 몇 종의 비금속핵종을 함유하는 의약품을 각각 Table I과 Table II에 나타낸다.

## 6. 핵의학 체내진단법<sup>16)</sup>

**진단원리** - 일반적으로는 체내투여한 방사성 의약

품의 체외계측을 통하여 진단 대상인 표적장기(조직)(이하(조직)은 생략 함)와 주변조직간의 방사성 의약품의 집적량의 차이를 이용하여 표적장기의 형태를 묘사하여 정상적 표적장기의 경우와 비교하여 진단하고 다른 한편으로는 방사성 의약품의 집적기전에 따라 표적장기의 기능을 진단한다.

형태진단은 영상진단법인 scintigraphy에 의하는데 표적장기 전체 또는 일부에 병적부위가 있으면 정상적인 경우보다 그 부위로의 집적량이 상당히 많거나 적어서 핵종분포의 상태를 나타내는 그 부위의 영상이 조밀상(像)('hot' spots on the image)이거나 희박상 내지 결손상('cold' spots on the image)으로 나타나는 현상을 이용한다. 한편 동태검사에 의한 기능진단은 표적장기에 대한 조영술을 시행하여 경시적으로 영상화하여 시간-방사능 곡선을 얻어서 표적장기의 기능을 진단하거나 비영상화법인, 환자 또는 채취한 시료(혈장 또는 요)에 대해서 시간-섭취율 곡선, 시간-시료중 제거율 곡선 또는 직접 시간-방사능 곡선을 얻어서 관련장기의 기능을 진단한다.

**핵의학 영상진단법** -  $\gamma$ 선 또는  $\beta^+$ 선을 방출하는 단위명 핵종표지 방사성의약품을 인체에 투여하여 그것의 체내분포 동태를 바탕으로 하여 장기의 기능변화 여부와 병변장기의 형태를 섬광검출기 등을 사용하여 영상으로 나타내어서 장기의 이상 유무를 진단하는 핵의학 영상진단법(아래에 설명하는 평면영상화 및 SPECT와 PET)은 진단방사선과학에서의 X선 단층촬영술, X선 전산화 단층촬영술(computed tomography(단층촬영술로 약칭함), CT) 즉 X선CT 및 자기공명 영상화(magnetic resonance imaging, MRI)와 더불어 종합 영상진단의 중요한 수단의 하나이다. 핵의학 영상진단법 중 체내장기에 집적한 방사성 핵종(의약품)을 체외에서 검출하여 그 분포를 영상으로 조사하는 방법을 scintigraphy라고 얻어지는 영상을 scintigram, scan 또는 단순히 영상(image)이라 한다.

Scintigraphy 중 측정데이터를 컴퓨터로 처리하여 방사성 핵종의 분포를 2차원의 평면 영상으로 얻을 수도 있으나 단층면의 영상을 얻어서 3차원적으로 해석할 수 있는 방법을 단층 scintigraphy 또는  $\gamma$ 선이나  $\beta^+$ 선의 방출을 이용하므로 emission computed tomography(단순히 '단층촬영술'로 약칭함)라 하는데 조직의 형태학적 정보 뿐더러 기능에 관한 정보까지 제공하는 SPECT와, 덧붙여서 분자수준의 생화학적 정보가

**Table I**— Some radiometal-labeled radiopharmaceuticals

Nuclide	Radiopharmaceutical*	Main application
<sup>99m</sup> Tc	<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>1)</sup>	Thyroid imaging, brain imaging, brain death detection
	<sup>99m</sup> Tc-DTPA <sup>2)</sup>	Brain imaging, renal flow study, GFR** measurement
	<sup>99m</sup> Tc-HIDA <sup>3)</sup>	Hepatobiliary imaging for hepatic function study
	<sup>99m</sup> Tc-DMSA <sup>4)</sup>	Renal cortical imaging(as <sup>99m</sup> Tc(III))
	<sup>99m</sup> Tc-MDP <sup>5)</sup>	Bone imaging
	<sup>99m</sup> Tc-PYP <sup>6)</sup>	Myocardial infarct imaging
	<sup>99m</sup> Tc-Gluceptate <sup>7)</sup>	Kidney imaging
	<sup>99m</sup> Tc-SC <sup>8)</sup>	Liver and spleen imaging
	<sup>99m</sup> Tc-HSA <sup>9)</sup>	Blood pool imaging, placental imaging
	<sup>99m</sup> Tc-MAA <sup>10)</sup>	Lung perfusion imaging
Miscel	<sup>67</sup> Ga-gallium citrate	Various tumor (lymphoma, lung tumor, etc.) imaging, detection of many inflammatory diseases
	<sup>201</sup> Tl-thallium chloride	Myocardial perfusion imaging
	<sup>111</sup> In-indium chloride	Bone marrow imaging
	<sup>57/58</sup> Co-cyanocobalamin	Diagnosis of pernicious anemia, assessment of vitamin B <sub>12</sub> malabsorption

\* Full nomenclatures of <sup>99m</sup>Tc radiopharmaceuticals are as follows(see ref. 14, 15) for reviews in general):

- 1) <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate
- 2) <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriaminepentaacetate (or <sup>99m</sup>Tc-pentetate)
- 3) <sup>99m</sup>Tc-N-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl)iminodiacetate (or <sup>99m</sup>Tc-lidofenin)
- 4) <sup>99m</sup>Tc(III)-dimercaptosuccinic acid (or <sup>99m</sup>Tc(III)-succimer)
- 5) <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate
- 6) <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate
- 7) <sup>99m</sup>Tc-glucoheptonate (or <sup>99m</sup>Tc-gluceptate)
- 8) <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid
- 9) <sup>99m</sup>Tc-human serum albumin
- 10) <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin

\*\* GFR: glomerular filtration rate

**Table II**— Radiononmetal-labeled radiopharmaceuticals

Nuclide	Radiopharmaceutical*	Main application
<sup>123/131</sup> I	<sup>123/131</sup> I-sodium iodide	<sup>123</sup> I: thyroid imaging, thyroid uptake measurement; <sup>131</sup> I: the same as above (diagnosis); thyroid carcinoma and hyperthyroidism (treatment)
<sup>131</sup> I	<sup>131</sup> I-iodomethyl norcholesterol	Diagnosis of adrenocortical malfunction
<sup>123/131</sup> I	<sup>123/131</sup> I-HSA(or RISA)	Measurement of blood volume and cardiac output
<sup>125</sup> I	<sup>125</sup> I-fibrinogen	Detection of deep vein thrombosis
Miscel.	<sup>75</sup> Se-selenomethionine	Pancreas and parathyroid gland imaging
	<sup>127/133</sup> Xe (gas and injection)	Lung ventilation study(gas): assessment of cerebral blood flow (injection)
	<sup>81m</sup> Kr (gas)	Lung ventilation study

\* 1. Iodomethyl norcholesterol: 6β-iodomethyl-10-norcholest-5(10)-en-3-ol, HSA: human serum albumin, RISA: radioiodinated serum albumin

2. <sup>75</sup>Se-selenomethionine has almost come into disuse.

3. <sup>123/131</sup>I-sodium orthoiodohippurate(<sup>123/131</sup>I-Hippuran) for kidney imaging and <sup>131</sup>I-rose bengal for liver imaging have been almost replaced by <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> and practically replaced by <sup>99m</sup>Tc- iminodiacetate derivatives, respectively (see Table VII).

지도 제공하는 PET가 있다.

Scintigraphy용의 단일광자 측정기기로는 NaI(Tl) 결정을 섬광체(scintillator)로 사용하여 핵종의 장기간 분포를 시간적으로 추적할 수 있는 섬광카메라(scintillation camera) 일명 감마카메라가 사용된다. 감마카메라를 보조장치를 사용하여 평행으로 이동시켜서 측정

한 데이터를 컴퓨터 처리하면 2차원의 평면영상을, 회전형의 감마카메라로 목적단면의 주위에 따라 각도를 바꾸면서 측정된 데이터를 컴퓨터 처리하면 단층 scintigram을 얻을 수 있다. 후자 즉 단일광자 방출핵종의 분포를 단층으로 영상화할 수 있는 방법을 SPECT (single photon emission computed tomography,

단일광자 단층촬영술)라 하고 이 단층 영상을 SPECT 영상이라 한다.

한편 단일광자가 아닌  $\beta^+$  방출핵종을 사용하는 단층 영상법은 앞의 SPECT에 비해서 PET(positron emission tomography, 양전자 단층촬영술)라 불린다. PET에 사용되는 PET camera 일명 PET scanner는 방출된  $\beta^+$ 가 케도전자와 결합하여 소멸하면서 정반대 방향으로 방출되는 2개의 소멸  $\gamma$ 선을 고리상 또는 육각형으로 배열한 다수의 일반적으로 사용되는 BGO(게르마늄산비스무트, 그 분자조성의 약호) 검출기로 대향(對向)적으로 동시계측하여 얻어지는 데이터를 컴퓨터로 처리함으로써  $\beta^+$ 방출핵종의 분포상태를 SPECT의 경우처럼 단층의 영상으로 얻을 수 있다. 이 카메라로 얻는 단층 영상을 PET 영상이라 한다. PET의 이점의 일례를 들면 암의 재발의 감별이 기존의 X선CT나 MRI와는 달리 한번의 검사로 가능하다고 한다.

### 7. 핵의학 체외진단법<sup>17)</sup>

핵의학 체내진단법 중 방사성 의약품을 체내에 투여하는 방법은 많은 이점이 있지만 방사선의 체내피폭이라는 단점이 따른다. 그러나 체외진단법은 처음부터 채취한 혈액, 요 등의 시료 중에 함유되어 있는 (초)미량의 생체 물질을 시험관 내에서 방사성 의약품을 추적자로 사용하여 정량함으로써 간접적으로 장기 또는 조직의 기능을 진단하는 방법이므로 이점이 크다.

표지에 이용되는 핵종은 방사선의 성질이 외부에서 직접 계측하기에 적당한 <sup>125</sup>I(반감기 60일, 광자에너지 27~35 keV)가 거의 전부를 차지한다.

앞(1)에서 말한 radioassay 가운데 각종 질환의 진단자료를 제공하기 위하여 방사성 추적자를 사용하여 방사능의 측정으로 생체시료 중의 어떤 성분을 정량하는, 면역계도 관련된 방사화학 분석법인 임상 분석법이 널리 이용되고 있는데 검출감도는  $10^{-9}$ ~ $10^{-12}$ 몰이다.

현재 임상검사에서 감도 등의 장점이 많으므로 가장 널리 이용되는 방법은 방사성 표지항원 및 비표지항원과

특이적으로 결합적 결합하는 항체 간의 항원항체반응에 바탕을 둔 방사면역 측정법(radioimmunoassay, RIA) 및 항원항체반응을 이용하는 점에서는 RIA와 같으나 방사성 표지항체를 사용하는 면역방사계수 측정법(immunoradiometric assay, IRMA)이다. IRMA는 RIA보다 감도가 훨씬 높으므로 최근 많이 이용되고 있다. 이들 방법은 측정대상이 항원이나 항체 중 다를 수도 있으나 결국 ① 항원항체반응의 특이성과 ② 방사성 물질의 매우 높은 검출예민도를 이용하여 항원이 되는 물질을 정량하는 방법이다.

### 8. 방사성 의약품에 의한 조사요법

악성종양 세포나 이상증식 세포와 같은 분열이 빠른 세포는 방사선에 대해서 감수성이 높다. 그러므로 이 성질을 이용하여 방사선을 병적조직에 조사(照射)하여 그 부분만을 파괴하고자 하는 시도는 과거에는 X선이 사용되다가 요즘에는 여러 가지의 방사성 핵종을 선원으로서 이용한 조사요법이 더 활발히 시행되고 있다. 그러나 현재까지는 방사성 핵종을 이용하는 조사요법 중에서 방사성 의약품은 적용되는 대상 병증도 수 중에 지나치지 않으므로 차지하는 비중이 매우 낮아서 다른 방사선조사요법이 부적당한 경우에만 이용되는 보충(補足)적 역할을 하고 있을 뿐이다. 방사성 핵종을 선원으로서 이용하는 조사요법 중 핵의학에서 방사성 의약품을 체내에 투여, 조사하는 경우는 방사성핵종 요법(radionuclide therapy), 치료방사선과학에서 밀봉한 방사성핵종 자체를 신체 내부 또는 외부에서 조사하는 경우는 방사선 요법(radiotherapy)이라 하여 구분된다(11 참조).

여기서는 방사성 의약품에 의한 내부조사법 즉 방사성핵종 요법에 대해서만 간단히 살펴보고자 한다.

방사성핵종 요법이란 방사성 의약품(0.2~3 GBq 즉 5~80 mCi)을 개방(開放) 소선원으로서 체내에 투여하여 장기(조직)특이성 또는 국소적용시 어떤 체강 장막(漿膜)의 식세포 등에 포식되거나 세포 간극(間隙)에

Table III — Radiopharmaceuticals for radionuclide therapy\*

Radiopharmaceutical	Half-life	$\beta^-$ -ray energy (MeV)	Indication
<sup>131</sup> I-sodium iodide	8.04 d	0.61	Hyperthyroidism, thyroid cancer
<sup>32</sup> P-sodium phosphate	14.30 d	1.71	Polycythemia vera(treatment), leukemia(inhibition)

\* Colloidal <sup>198</sup>Au ( $\beta^-$ - $\gamma$  emitter) for the treatment of malignant effusion in pleural and peritoneal cavities has been replaced by <sup>32</sup>P-chromic phosphate colloid (<sup>32</sup>P:  $\beta^-$  emitter)(see text on Table XII).

침착하여 편재(偏在)하는 성질을 이용하여 특정 장기에 집적시켜서 병소(病巢)를 조사하여 그 조직을 파괴하는 방법이다.

이용되는 방사선은  $\beta^-$ 선(최근에는  $\alpha$ 선과 Auger 전자의 이용도 연구되고 있음, II-3 참조)이며 역시 1980년 이전에 개발되어 오늘날에도 사용되고 있는 방사성 의약품과 그 치료상 적응증은 Table III과 같다.

## II. 새로운 방사성의약품

주로 질병의 진단에 응용되는 방사성 의약품을 사용하여 1980년대에 조직(장기)의 영상화에는 상당한 발전이 있었으나 아직까지 조직의 병리적 변화는 질병이 상당히 진전된 후에야 검출되는 경우가 가끔 있다. 한편 장기 기능의 병태생리적 변화는 일반적으로 구조적 변화를 육안으로 확인하기 오래 전에 일어나며 검출될 수 있다.

SPECT가 병소(病巢)를 확인하기 위하여 관심영역의 작은 부위까지 검사할 수 있게 되어서 많이 이용되기 시작했다. 한편 PET는 처음에는  $\beta^+$ 방출핵종 제조장치인 cyclotron이 대단히 고가인 데다  $\beta^+$ 방출핵종이 매우 단수명이어서 별로 이용되지 않았고 실용적인 소형 병원용 cyclotron과  $\beta^+$ 검출전용 카메라(PET 카메라)가 1970년대 중반에 개발되었으나 SPECT용 장치에 비해서는 여전히 상당히 고가여서 1980년대에 들어와서야 보급되기 시작했다. 이 PET는 방사성 대사성물질이나 약물과 같은 많은 다른 운반체 분자의 대사에 바탕을 둔 분자 수준의 생화학적 영상법을 이용하여 대사상의 미묘한 변화도 인지함으로써 조직의 기능에 관한 보다 세밀한 정보까지도 알 수 있어서 핵의학에 크나큰 발전을 가져 왔다. 이 결과 핵의학 진단에서 보다 널리 응용되고 경제적으로도 실용적인, 어떤 경우에는  $\beta^+$ 방출핵종과 유사한 단일광자방출핵종으로 표지된 보다 효과적인 방사성 의약품의 개발을 자극하여 여러 종류의 새로운 의약품이 이용되기에 이르렀고 지금도 그러한 노력은 계속되고 있다.<sup>18)</sup>

그러면 위에 언급한 배경에 따라 먼저 진단용 방사성 의약품을  $\beta^+$ 방출핵종 표지품과 단일광자방출핵종 표지품으로 나누어 살펴보기로 하는데 후자에 대해서는 이미 앞(I절)에서 구분한 것처럼 1980년 이후 개발품을 '새로운' 의약품으로 분류하기로 한다. 한편 전자의 역사는 오래 되었으나 위에 언급한 바와 같은 이유로 개발

된 연대와 상관 없이 소개하기로 한다.

### II-1. $\beta^+$ 방출핵종표지 방사성의약품

$\beta^+$ 방출핵종의 임상응용의 역사는 1958년부터이고 실제로 그 표지의약품인  $^{11}\text{C}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{13}\text{N}_2$ ,  $^{15}\text{O}_2$ ,  $^{15}\text{CO}_2$ ,  $^{15}\text{CO}$ 가 사용되었다. 병원용 cyclotron에서 얻어지는, 이들 대사성 물질의 성분핵종인  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ 와  $^{18}\text{F}$ (이들을 생리적 방사성핵종이라고도 한다) 및 generator에서 생성되는  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Ru}$  등의 표지의약품을 별도로 소개하기로 한다.

#### 1. Cyclotron 제조 $\beta^+$ 방출핵종의 핵특성과 응용분야

병원용 cyclotron이 개발된 초기에 상대적으로 염가로 제조되었으며 지금도 가장 이용도가 높은  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{18}\text{F}$ 의 핵특성과 제조 핵반응은 Table IV와 같다.

이들은 반감기가 매우 짧은 것이 장단점이 되는데 장점은 반감기가 짧으므로 환자가 방사선에 피폭하는 시간이 그만큼 짧으므로 방사선 장애를 별로 받지 않고 필요시 잇달아 투여할 수 있고 또 계수율이 상대적으로 높고 동시계수함으로써 양질의 단층영상을 얻는 점이다. 한편 단점은 표지의약품의 제조 및 이용에 있어서 반감기가 매우 짧은 만큼 제약을 받는 점이다. 그러나 간단한 표지무기화합물은 핵종 제조시의 자동화과정에서 얻어지며 그 외에 운반체 분자가 지방산, 당질, 단백질, 아미노산 등인 경우에도 자동표지 장치에서 의약품이 제조되어 심장, 뇌, 암조직의 진단에 기여해 왔다.<sup>19,20)</sup> 또 최근에는 일부의 단일광자 방출핵종( $^{123}\text{I}$ 과  $^{111}\text{In}$ )도 포함되나 주로  $^{11}\text{C}$ 과  $^{18}\text{F}$ 의 dopamine, serotonin, acetylcholine 등의 약물수용체에 집적하는 많은 표지의약품이 개발되어 아직 임상응용을 위한 연구단계에 있으나 질병의 진단 상황을 평가할 유용한 정보를 제공하고 있어서 많은 관심을 모으고 있다. 이들 수용체결합 방사

Table IV—Nuclear properties and production of some  $\beta^+$  emitters

Radio-nuclide	Half-life (m)	$\beta^+$ -ray energy (MeV)*	Mode of production
$^{11}\text{C}$	20	0.97(100%)	$^{10}\text{B}(d, n)^{11}\text{C}$ , $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$
$^{13}\text{N}$	10	1.19(100%)	$^{12}\text{C}(d, n)^{13}\text{N}$ , $^{13}\text{C}(p, n)^{13}\text{N}$
$^{15}\text{O}$	2	1.70(100%)	$^{15}\text{N}(p, n)^{15}\text{O}$ , $^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$
$^{18}\text{F}$	110	0.63(97%)	$^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ , $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$

\* Energy of each detected  $\gamma$  ray is 0.511 MeV naturally.

성 의약품은 오늘날의, 특정 항원에 대한 특이성이 그리 높지 않은 표지 단백질항체를 사용하는 경우에 비해서 보다 조직특이성이 국한된 장기(조직)의 암 등의 질병을 진단하는 데 위력을 발휘할 것으로 기대되고 있다.

## 2. $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ 및 $^{18}\text{F}$ 핵종표지 의약품의 응용

이들 생리적 방사성핵종표지 PET용 즉 생화학적 영상화용 방사성의약품이 동물과 사람의 여러 생화학적 과정에 대해서 검토되었는데 의약품의 대부분은 아직 동물실험 단계에 있다. 그러나 관련대사나 집적조직 중심으로 응용되는 내용을 Table V에 소개한다.<sup>21)</sup>

이들 의약품은 생명현상에 필수적인 생화학적 과정을 연구하거나 측정함에 유용한데 이들 대상과정 또는 항목은 국소적 혈류속도, 대사(수동적 또는 특수), 막운반, 단백질 합성, 수용체 밀도와 결합도의 변화, 국소뇌 혈액량 등이다. Table V에서 보는 바와 같이 가장 많은 의약품이  $^{11}\text{C}$ 표지 화합물인데 많이 이용된 연구분야가 뇌, 심장 등의 조직에서의 glucose 대사이다.<sup>22)</sup>

일반적으로 이용되는 추적자는 측정하고자 하는 생화학적 과정과 관련이 있어야 하며 핵종의 물리적 반감기와 표적장기에서의 잔류시간이 PET 장치로 포착할 수 있는 시간범위 내에 있어야 한다. 또 추적자는 그 속도론적 데이터가 조사대상 과정만 반영하도록 다른 생화학적 과정과는 관련이 없어야 한다. 예를 들면  $^{11}\text{C}$ -glucose는 속도론적 측정에서 조직에서의 glucose의 이용과 직접 연관성이 없는 속도론적 과정에 대한 parameter도 포함하고 있으므로 좋은 추적자가 되지 못한다. 그러므로 실제로는 유사체로서  $^{18}\text{F}$ FDG가 사용되는데 C-I 결합과는 달리 C-F 결합은 강해서 안정하고 반감기가 110분이나 되어 측정상 편리하며 대사과정은 glucose처럼 인산화되나  $^{18}\text{F}$ FDG 6- $\text{PO}_4$ 는 그 이상의 glycolysis를 받지 않고 막도 거의 통과하지 않고 조직에 포착되므로 glucose대사 측정용의 좋은 추적자가 된다.<sup>23)</sup> 또 아마도 바로 이러한 이유 및 glucose가 고도로 이용되는 관계로  $^{18}\text{F}$ FDG는 중앙 특히 중추신경계 중앙(즉 뇌중앙)에 잘 집적하므로 그 진단에도 응용된다.<sup>24)</sup>

Table V— Some PET radiopharmaceuticals for biochemical imaging

Carbon-11	Nitrogen-13	Oxygen-15	Fluorine-18
Blood flow			
$^{11}\text{C}$ -methane	$^{13}\text{N}$ -ammonia	$^{15}\text{O}$ -water	$^{18}\text{F}$ -methanol
$^{11}\text{C}$ -butanol	$^{13}\text{N}$ -nitrous oxide	$^{15}\text{O}$ -carbon dioxide	$^{18}\text{F}$ -ethanol
$^{11}\text{C}$ -nicotine		$^{15}\text{O}$ -ethanol	$^{18}\text{F}$ -antipyrine
Blood volume			
$^{11}\text{C}$ -carbon monoxide		$^{15}\text{O}$ -carbon monoxide	
Myocardial metabolism			
$^{11}\text{C}$ -pyruvate	$^{13}\text{N}$ -glutamine		
$^{11}\text{C}$ -lactate	$^{13}\text{N}$ -alanine		
Glucose metabolism			
$^{11}\text{C}$ -deoxyglucose			$^{18}\text{F}$ -fluoro-deoxy-D-glucose*
$^{11}\text{C}$ -methyl-D-glucose			
Oxygen metabolism			
		$^{15}\text{O}$ -dioxygen	
		$^{15}\text{O}$ -carbon dioxide	
Protein synthesis			
$^{11}\text{C}$ - <i>l,l</i> -leucine			$^{18}\text{F}$ - <i>l</i> -4-fluorophenyl-alanine
$^{11}\text{C}$ - <i>l,s</i> -methionine			
Some Receptors			
Dopamine			
$^{11}\text{C}$ - <i>l</i> -DOPA			$^{18}\text{F}$ - <i>l</i> -DOPA
$^{11}\text{C}$ -methylspiperone			$^{18}\text{F}$ -spiperidol
Serotonin			
$^{11}\text{C}$ -methylspiperone			
Muscarinic cholinergic			
$^{11}\text{C}$ -2- $\alpha$ -tropanyl ben-			

\* Abbreviated as  $^{18}\text{F}$ FDG



Table VI — Generator-produced PET radiopharmaceuticals

Radionuclide Parent/Daughter	Half-life Parent/Daughter	Radiopharmaceutical	Application
$^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$	8.28 h/21 m	$^{52\text{m}}\text{Mn}$ -manganese chloride	Myocardial perfusion
$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$	9.13 h/9.7 m	$^{62}\text{Cu}$ -copper microspheres	Myocardial perfusion
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	287 d/68.3 m	$^{68}\text{Ga}$ -citrate $^{68}\text{Ga}$ colloid $^{68}\text{Ga}$ -EDTA aerosol	Soft-tissue tumors Liver Ventilation
$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$	25 d/75 s	$^{82}\text{Rb}$ -rubidium chloride	Myocardial perfusion

### 3. Generator생성 핵종과 표지의약품의 응용

Generator에서 생성되는 방사성 핵종은 주로  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 비롯한 단일광자방출 핵종이나  $\beta^+$ 방출 핵종으로는  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ( $\beta^+$  붕괴 97%),  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  등이 있는 11이 가운데  $^{68}\text{Ga}$ 과  $^{82}\text{Rb}$ 이 가장 중요한 것으로 간주되고 있다. 이들 generator생성 핵종은 cyclotron제조 핵종과는 달리 생체성분의 구성 원소가 아니므로 그 표지화합물이 생화학적 거동에 있어서 변화를 일으킬 것이므로 임상응용에 제약을 받는다.

그러나  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 처럼 반응성이 높은  $^{68}\text{Ga}$ 은 몇 가지의 표지의약품이 임상적으로 응용되었으나<sup>25)</sup> Ga(III)착물은 체내에서 착물의 안정도가 높은 transferrin과 칼레이트제 교환 반응을 일으킬 가능성이 높으므로<sup>26)</sup> 보다 안정한 의약품의 개발이 연구되고 있다.<sup>27)</sup> 한편  $^{82}\text{Rb}$ 는 염화물로서 관상동맥 질환의 진단에 사용되어 왔는데 75 s라는 짧은 반감기 때문에 혈전용해 요법의 경과 검토에 유용할 것으로 보인다.<sup>28)</sup>

이들 핵종의 생성과 핵특성을 포함해서 표지의약품과 잠재적 임상응용을 Table VI에 표시한다.<sup>29, 30)</sup>

## II-2. 단일광자방출핵종표지 방사성 의약품

### 1. 개설

체내진단용 방사성핵종으로는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 바람직한 방사선 특성 및 여러 종류의 운반체 분자와 결합하는 높은 화학 반응성에 덧붙여 입수하기 용이하고 염가하다는 여러 가지 장점을 가지고 있기 때문에 오늘날에도 여전히 가장 중요한 위치를 차지하고 있다. 따라서 1980년 이후에 개발된 새로운 방사성 의약품도 거의 대부분이  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지의약품이다. 1980년 이전에 제조된  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지의약품 가운데는 안정성에 문제가 있는 것이 상당히 있어서 바람직한 양질의 영상을 얻지 못하는 경우도 있었다.<sup>15)</sup>

그러므로 근래에는 보다 안정한  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 착물을 생성할

수 있는 운반체 분자의 합성에 관심이 모아졌다. 그 결과 이때까지 거둔 가장 성공적인 보기는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO와 개선된  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD(효과적인 뇌 및 중앙혈류량 검사용),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>( $^{123/131}\text{I}$ -Hippuran 대체 신기능 진단용) 및 몇 가지의  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -alkylisonitrile류(심근관류 검사용)를 새로 제조한 일이다(이들 의약품의 명칭은 Table VII의 각주 참조).<sup>31)</sup>

그 외에 몇 종의  $^{123/131}\text{I}$ 표지 및  $^{111}\text{In}$ 표지 의약품 등도 개발되었는데 특기할만한 사항은 주로 앞의 두 핵종표지의 ① 단클론항체가 개발되어 면역반응에 바탕을 둔 핵의학 진단 또는 치료에 응용되고 있고 ② 인체 수용체에 결합하는 분자가 개발되어 암을 포함한 질병으로 인한 수용체 밀도의 변화에 바탕을 둔 진단응용이 연구되고 있는 점이다. 이들 두 군의 방사성 의약품은 별도로 살펴보기로 한다.

### 2. 새로운 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지 의약품

1980년 이후에 개발되어 임상응용되고 있는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (반감기 6.0 h)표지 의약품을 Table VII에 나타낸다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*d,l*-HMPAO의 리간드 HMPAO에는 *d,l*체와 meso체의 입체이성질체가 있다. *d,l*체가 meso체보다 뇌로의 섭취율이 훨씬 높으므로 착물형성 전에 정제해야 한다. 또 처음 생성한 1차  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*d,l*-HMPAO착물은 지용성이므로 혈액뇌 장벽을 통과한다. 그러나 시간이 경과하면 분해하면서 지용성이 낮아져서 뇌로의 섭취율이 매우 떨어진다.<sup>32)</sup> 그러므로 kit로 조제한 30분 이내에 사용해야 하는 제약이 따른다. 이 결합 없이 같은 목적으로 사용되는 것이  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*l,l*-ECD이다. 리간드 ECD에는 *l,l*체, *d,l*체 및 *d,d*체가 있고 이들의  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 착물은 모두 혈액뇌 장벽을 통과하나 *l,l*-ECD가 효소작용으로 극성물질로 대사되어 그 착물이 뇌에 적당히 오래 잔류하므로 이 이성질체가 사용된다.<sup>33)</sup>

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi의 sestamibi는 일명 MIBI라 하며 isonitrile군의 하나이고 착물은 6배위착물이므로 실제

로는 6개의 리간드가 배위해 있다. 종래 심근관류 영상화에 사용되어 온  $^{201}\text{Tl}$ (대단히 빈용되어 왔으나 반감기 73.1 h과 EC붕괴로 방출되는 딸핵종  $^{201}\text{Hg}$ 의  $\gamma$ 선은 단일 에너지가 아니면서 12%에 불과하여 영상화에는 69~83 keV의 주된 X선이 이용되는 핵특성이 최적이지 못함)의 대체약품으로서 개발된 +1가의  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (I)착물인데 리간드가 alkylisonitrile인 tertiary butyl isonitrile(TBI)과 어느 ester isonitrile인 착물도 시험되었으나 ether isonitrile인 sestamibi의 착물이 심장에 적당히 오래 잔류하면서 다른 장기(간장)에 섭취된 분은 빨리 대사, 배설되어 가장 좋은 영상을 얻는 장점이 있기 때문에 isonitrile착물로서는 유일하게 사용된다.<sup>34)</sup>

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxime은 특이한 구조를 가진 7배위착물인 boronic acid-technetium dioxime 부가물(약칭 BATO류)의 하나로서 alkylboronic acid 중 메틸유도체이다. BATO류 중 심근관류 영상화에 최적의 성질을 나타낸다.<sup>35)</sup>

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>은 그 리간드는 amide-thiol류의 하나로서  $^{123/131}\text{I}$ -Hippuran(Table II의 각주 참조)의 대체약품으로 개발되었는데<sup>36)</sup> 이상적인 약품은 아니어서<sup>37)</sup> 완전히 대체되지는 않았다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA과  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin의 두 리간드는

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 착물의 합성에 사용된 많은 이미노이초산(iminodiacetic acid, IDA) 유도체의 일부인데 상대적으로 간단한 구조인 HIDA(Table I 참조)를 비롯한 많은 유도체 중 이들이 가장 좋은 간특성을 나타내는 간담도 scintigraphy제로 이용되고 있다.<sup>38-40)</sup>

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA은  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (III)-DMSA과는 Tc의 산화수가 다르고 체내 분포에 차이가 있어서 전혀 다른 목적으로 사용되는 보기이다. 양자의 구조의 차이는 기본적으로는 제조시의 pH의 영향을 받는다. 즉  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 착물 생성시 pH 2.5에서는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (III)<sup>41)</sup>의, pH 7.5~8에서는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)의 착물<sup>42)</sup>이 생성하는데 전자는 신장에, 후자는 여러 종류의 암 특히 갑상선암에 잘 집적한다. 후자는 전자가 제조된 훨씬 뒤에 얻어진 착물이다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA aerosol<sup>43)</sup>은 여러 가지의  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  aerosol류 중 가장 널리 사용되는데 공통적으로 aerosol입자가 극히 미세하므로 흡입용 약품이다. 주사투여된 경우와는 달리 흡입된 극미세 입자는 대부분 폐포 상피조직으로 확산해서 순환혈액을 거쳐 배설되므로 폐관련 질환의 진단에 응용된다.<sup>44)</sup>

이상의 착물 외에도 치환ethane-diamine 화합물로 MRP20이라 불리는 리간드와의 중성착물로  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*d,l*-HMPAO와 유사한 성질을 가진 ①  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MRP20<sup>45)</sup>(조성이  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)O-(MRP20)인 시험단계의 잠재적

Table VII— $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled radiopharmaceuticals

Radiopharmaceutical*	Main application
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - <i>d,l</i> -HMPAO <sup>1)</sup>	Diagnosis of acute cerebral infarction, brain death; detection of intracerebral inflammatory conditions; differentiation of Alzheimer's disease from multi-infarct dementia
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - <i>l,l</i> -ECD <sup>2)</sup>	The same as above
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi <sup>3)</sup>	Detection of myocardial perfusion defects, thyroid metastases, and stenosis of coronary arteries
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxime <sup>4)</sup>	Detection of myocardial perfusion defects
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub> <sup>5)</sup>	Assessment of renal function
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA <sup>6)</sup>	Evaluation of hepatobiliary diseases
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin <sup>7)</sup>	The same as above
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA <sup>8)</sup>	Detection of tumors, particularly medullary carcinoma of thyroid
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA <sup>9)</sup> aerosol	Diagnosis of pulmonary embolism; evaluation of alveolar epithelial permeability in various disorders

\* Full nomenclatures of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals are as follows:

1)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*d,l*-hexamethylpropyleneamine oxime

2)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*l,l,N,N'*-2-ethylenediylbis-L-cysteine diethyl ester (abridged name: ethyl cysteinyl dimer)

3)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile

4)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -chloro(methylboron(1-)-tris(2,2-cyclohexanedione dioxime)

5)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetyl triglycine

6)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*N*-(2,6-diisopropylphenylcarbamoylmethyl)iminodiacetate

7)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*N*-(2,4,6-trimethyl-3-bromophenylcarbamoylmethyl)iminodiacetate

8, 9) the same as in the footnote to Table I.

뇌관류 영상제), ether-phosphine 화합물로 tetrofosmin(일명 P53)이라 불리는 리간드와의 +1가 착물인 ②  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin<sup>46)</sup>(조성이  $^{99m}\text{Tc(V)}\text{O}_2(\text{tetrofosmin})_2^+$ 인, sestamibi착물보다 하질의 심근관류 영상제) 등이 알려져 있다.

이들  $^{99m}\text{Tc}$ 착물 중 일부의 구조를 Fig. 1에 표시한다.

3. 새로운  $^{123}\text{I}$ 표지 의약품

1980년 이후에 개발되어 임상응용되고 있는  $^{123}\text{I}$ (반감기 13.2 h)표지 의약품을 Table VIII에 나타낸다. 진단만의 목적으로는 방사선 피폭이 큰  $\beta^-$ - $\gamma$ 방출체인  $^{131}\text{I}$  대신  $\beta^-$ 선이 없는  $^{123}\text{I}$ 을 사용하게 되었다.

$^{123}\text{I}$ -IMP과  $^{123}\text{I}$ -HIPDM의 amine류의 뇌집적 기전에 대해서는 불명확하나 적어도 뇌에서 작용을 나타낼 수 있는 이유의 그 일부는 신경전달물질인 norepinephrine 및 serotonin의 구조와 유사한 데 있으며 뇌집적 기전으로서 전자는 특이적 및 비특이적 수용체 부위에 결합하는 것으로,<sup>47)</sup> 후자는 혈액과 뇌세포 내의 pH의 차이로 인한 것으로<sup>48)</sup> 생각되고 있다.

$^{123}\text{I}$ -MIBG도 구조적으로는 norepinephrine과 유사한데 부신수질에 높은 친화성이 있고 심장의 adrenaline작동성 신경에 포착되어 심근에도 섭취된다.<sup>49)</sup>

$^{131}\text{I}$ -MIBG은 치료제로서 이용된다(Table XII 참조).

이들  $^{123}\text{I}$ 제의 구조를 Fig. 2에 표시한다.

4. 기타 의약품- $^{111}\text{In}$  및  $^{75}\text{Se}$ 제

$^{111}\text{In}$  및  $^{75}\text{Se}$  제 2종을 Table IX에 표시한다.

$^{111}\text{In}$ 은 EC붕괴하는데 반감기가 67.2 h이고 173 keV(89%)와 247 keV(94%)의  $\gamma$ 선이 영상화에 이용된다. 위의 두 착물은 중성이며 지용성인  $^{111}\text{In}$ -oxine<sup>50)</sup> 또는  $^{111}\text{In}$ -tropolone<sup>51)</sup>이 세포막을 통하여 안으로 침투

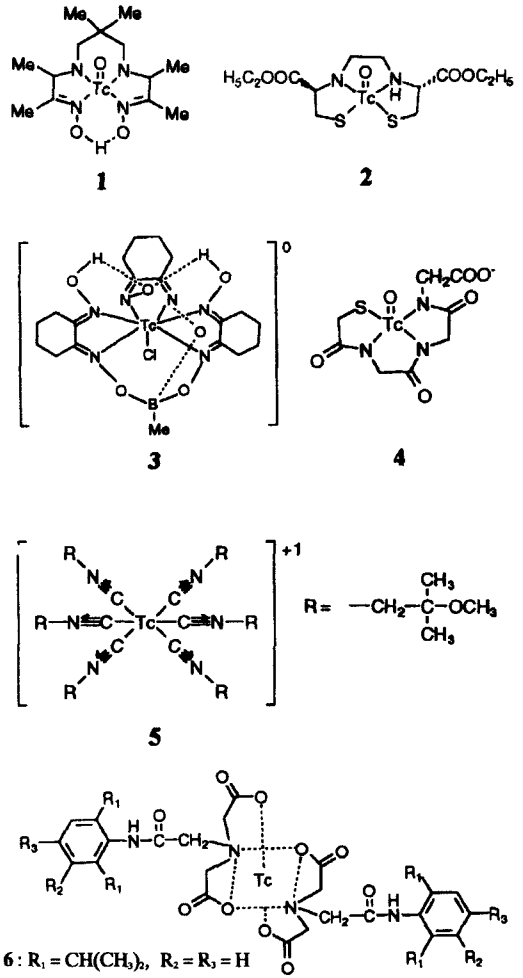


Fig. 1 — Structures of some  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled radiopharmaceuticals listed in Table VII.

- 1:  $^{99m}\text{Tc}$ -*d,l*-HMPAO, 2:  $^{99m}\text{Tc}$ -*l,l*-ECD,
- 3:  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime, 4:  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>,
- 5:  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, 6:  $^{99m}\text{Tc}$ -DISIDA,
- 7:  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin

Table VIII —  $^{123}\text{I}$ -labeled radiopharmaceuticals

Radiopharmaceutical*	Main application
$^{123}\text{I}$ -IMP <sup>1)</sup> (or $^{123}\text{I}$ -iofetamine)	Diagnosis of acute cerebral infarction, brain death; detection of intracerebral inflammatory conditions; differentiation of Alzheimer's disease from multi-infarct dementia
$^{123}\text{I}$ -HIPDM <sup>2)</sup>	The same as above
$^{123}\text{I}$ -MIBG <sup>3)</sup>	Detection of pheochromocytoma, neuroblastoma; diagnosis of cardiomyopathy and cardiac transplant rejection

\* Full nomenclatures of  $^{123}\text{I}$  radiopharmaceuticals are as follows:

1)  $^{123}\text{I}$ -*N-d,l*-isopropyl-*p*-iodoamphetamine  
 2)  $^{123}\text{I}$ -*N,N,N'*-trimethyl-*N'*-(2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl)-1,3-propanediamine  
 3)  $^{123}\text{I}$ -*m*-iodobenzylguanidine

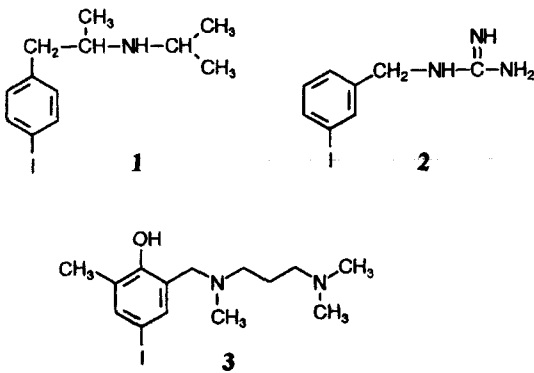


Fig. 2—Structures of the  $^{125}\text{I}$ -labeled radiopharmaceuticals listed in Table VIII

1:  $^{125}\text{I}$ -IMP, 2:  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG, 3:  $^{125}\text{I}$ -HIPDM.

하여 세포 내에서 해리하여  $^{111}\text{In}^{3+}$  이 핵산 단백질 또는 세포질 단백질과 결합하는 성질을 이용하여 각 혈액성분을 표지하게 된다.<sup>52)</sup>

한편  $^{75}\text{Se}$ 도 EC붕괴하는데 반감기가 120.4 d이고 수개의  $\gamma$ 선 중 121(17%), 136(57%), 265(60%) 및 280 keV(25%)의 것이 영상화에 이용된다.  $^{75}\text{Se}$ -selenomethyl norcholesterol은 주사투여한 2일 후 부신피질, 간장 등에 고농도로 집적하는데 부신피(過)형성 등의 부신피질 기능부전 환자의 섭취율은 0.3~8.5%에 이르러 정상인보다 훨씬 높다.<sup>53)</sup>  $^{75}\text{Se}$ -HCAT는  $^{75}\text{Se}$ 표지 담즙산 유사체이다. 간장에서 cholesterol로부터 생합성되는 1차 담즙산(3종)은 glycine이나 taurine과 포함하여 담즙으로 분비된다. 담즙의 알칼리성 pH에서 알칼리금속 이온( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ )의 존재하에 담즙산과 그 포함체는 염의 형태로 존재한다. 정상인에서는 담즙산을 경구투여하면 장간 순환(entero-hepatic cycle)마다 약 95%가 말단 회장에서 흡수되는데<sup>54)</sup>  $^{75}\text{Se}$ -HCAT도 한 담즙산(cholic acid)과 같은 속도로 흡수, 배설되는 성질이 이용된다.<sup>55)</sup>

## 5. 방사성핵종표지 항체 의약품

**항체의 특성** - 항체(Ab)는 혈액 중에 이물질 즉 항원(Ag)이 존재하면 대응하여 생성되는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) 분자로 IgG 등 5종이 있다. 항체에는 항원에 대한 특이성을 결정하는 가변영역(Fab)과 보체의 결합, 항체의 막운반과 막에의 결합을 조절하는 불변영역(Fc)을 가지고 있다. IgG분자를 효소로 분해하면 효소에 따라 1가분절(fragment) (Fab와 Fab'), 2가분절 ( $\text{F(ab)}_2$ )을 얻는데 IgG과 더불어 방사성 핵종으로 표지화합물을 얻어서 영상화 또는 치료에서의 효과가 검토되었다.<sup>56, 57)</sup> 항체에는 다(多)클론항체와 단클론항체가 있는데 항원에 대한 특이성이 보다 높은 후자가 암, 심혈관 등의 질환의 진단과 치료의 목적으로 그 표적부위에 방사성 핵종 외에도 의약품 또는 독소를 집적시킬 목적으로 사용되고 있다.<sup>31)</sup>

항체의 반응성을 살펴보면 ① 항체는 일반적으로 고순도라야 하고 항원에 대해서 강한 결합성이 있어야 한다. 그러나 결합 친화성이 낮은 어떤 항체는 순환 또는 세포 외 항원에 대한 결합성이 감소하여 tumor bed에 더 잘 침투하는 것으로 보인다. ② 환부의 세포항원의 양에 따라 항체의 항원과의 결합 정도가 영향을 받는데 심근경색, 혈전, 경색증의 병소부위 등과 같은 항원이 대량 존재하는 환부는 표면항원의 양이 적은 종양보다 영상화하기 쉽다. ③ 항원의 성질과 크기에 따라 약동학적 및 체내분포 거동이 달라진다. 다(多)클론항체는 단클론항체보다 특이성이 낮고 항체분절(Fab,  $\text{F(ab)}_2$ )은 무상(無傷, intact)항체보다 종양에 더 깊이 침투한다. 또 항체분절은 무상항체보다 특정 종양에 더 잘 섭취된다. ④ 방사성 항체의 의료효과와 관련된 중요한 사실은 현재로서는 단클론항체라 할지라도 항원과의 교차반응 때문에 과거 생각했던 만큼 특이성이 없다는 점이다. 때로는 정상조직이 '종양특이성' 항체와 결합함이 밝혀졌다.<sup>58)</sup> 그러나 예를 들면 항 암태아성항원(anti-carcinoembry-

Table IX— $^{111}\text{In}$ - and  $^{75}\text{Se}$ -labeled radiopharmaceuticals

Radiopharmaceutical*	Main application
$^{111}\text{In}$ -oxine-(or tropolone)-labeled leucocytes and platelets	Leucocytes : inflammatory disease imaging Platelets: thrombus imaging
$^{75}\text{Se}$ -selenomethyl norcholesterol* <sup>1)</sup>	Diagnosis of adrenocortical malfunction
$^{75}\text{Se}$ -HCAT* <sup>2)</sup>	Evaluation of bile acids malabsorption

\* 1. oxine : 8-hydroxyquinoline, tropolone : 2-hydroxy-2,4,6-cycloheptatrien-1-one

2. Full nomenclatures of  $^{75}\text{Se}$  radiopharmaceuticals are as follows:

<sup>1)</sup>  $^{75}\text{Se}$ -6-methyl-selenomethyl-19-norcholest-5-(10)-en-3-ol

<sup>2)</sup>  $^{75}\text{Se}$ -taura-23-selena-25-homocholeic acid (non-imaging agent)

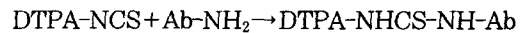
onic antigen, anti-CEA)이 결장직장암 및 다른 종류의 암의 검출에 사용되어 왔다. 이와 같이 항체-항원간 교차 반응성이 있지만 적어도 암의 검출이나 영상화에는 유리하게 이용될 수 있는 것으로 보인다.<sup>59)</sup> 이와 같은 항원-표지항체 반응을 이용한 영상화를 방사면역 신티그래피 (radioimmunoscintigraphy)라 하고 치료에 응용되는 경우는 방사면역 요법(radioimmunotherapy)이라 한다.

**핵종의 선택 및 표지항체의 안정성** - 항체 표지용의 방사성 핵종은 영상화 또는 치료상 뿐더러 항체의 약동학적 성질에도 상응하는 적당한 성질을 갖추어야 한다. 그러므로 사용되는 4종의 핵종  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  및  $^{111}\text{In}$  중 단수명인  $^{99m}\text{Tc}$ (6 h)과  $^{123}\text{I}$ (13 h)은 혈중 제거율이 보다 빠른 항체분질을 표지하는 데 가장 적합하고 상대적으로 장수명인  $^{111}\text{In}$ (67 h)과  $^{131}\text{I}$ (8 d)은 무상항체를 표지하는 데 보다 적합한 것 같다.<sup>57)</sup>  $^{99m}\text{Tc}$ 은 Fab와 Fab',  $^{123}\text{I}$ 은 F(ab)<sub>2</sub>의 표지에 적합하다.

방사성 표지항체는 체내외에서 안정해야 하는데 만약 불안정하면 불량한 영상을 얻거나 방사성치료 효과가 감소한다.

**실제 이용되는 방사성항체 의약품** - 위에서 언급한 바와 같이 표지항체 의약품에는 항체분질 의약품도 포함되는데  $^{99m}\text{Tc}$ 표지 항체는 표지의 차례가 다른 점만 제외하고는 아래의  $^{111}\text{In}$ 표지 항체와 같은 방법에 의한 제조도 시도되었으나 표지상 문제가 있어서 그후 결합기 기법이 도입되었다. 결합기는 tetrafluorophenyl (TFP) 이탈기를 가진 활성 에스테르인데 항체의 lysine 아미노기와 아미드결합을 형성한다.<sup>60)</sup> 그러므로 TFP 활성에스테르 유도체로 만든  $^{99m}\text{TcO}(\text{N}_2\text{S}_2)$  ( $\text{N}_2\text{S}_2 = \text{bis-amino bis-thio}$ )착물로 항체분질을 표지하여 흑색종 등에 쓸 수 있는 방사면역 scintigraphy 제가 개발되었으나 아직 임상시험 단계에 있어서 시판품은 나와 있지 않으므로 구체적인 기술은 생략한다. 이론상  $^{123/131}\text{I}$ 표지 항체는 영상제로서,  $^{131}\text{I}$ 표지 항체는 치료용으로도 사용될 수 있다. 그러나 실제로는 직접 요오드화법에 의한 의약품은 체내에서 분해되기 쉽고, 간접법으로서 먼저 요오드화시킨 작은 유기분자와 항체를 접합시키는 접합법에 의한 항체유도체도 체내에서 분해될 가능성이 많은 결합은 있으나  $^{123}\text{I}$ 와  $^{131}\text{I}$  표지 항체가 각각 갑상선의 기능이상, 암의 진단과 치료에 사용되고 있다. 가장 많이 이용되는  $^{111}\text{In}$ 표지 항체만 구체적으로 소개하기로 한다.

**$^{111}\text{In}$ 표지 항체의 제법** -  $^{123/131}\text{I}$ 표지 항체의 경우처럼 직접법과 간접법이 있는데 직접법으로는 체내에서 안정성이 낮은 In표지 항체가 생성하기 때문에 간접법에 의해서 제조된다. 간접법에서는 항체가 DTPA처럼 금속( $\text{In}^{3+}$ ,  $\text{Tc}^{n+}$  등)결합기와 단백질결합기를 아울러 갖는 리간드(이것을 이중기능 킬레이트제라 한다)를 통해서  $^{111}\text{In}$ 에 접합된다. 실제로는 DTPA인 경우 초기에는 고리상 산무수물(CA-DTPA)이나 다른 유기산과의 혼합 산무수물(MA-DTPA)이 사용되었으나 근래에는 주로 *p*-isocyanatobenzyl기로 분자 골격부분이 치환된 DTPA(*p*-SCN-Bz-DTPA이나 SCN-DTPA로 표시)와 항체 또는 그 분질을 접합시킨 후  $^{111}\text{In}$ 과 킬레이트를 형성시킨다. 전자의 경우 금속과의 결합에 이용될 DTPA의 작용기 1개가 이미 항체와의 결합에 이용되어 있으므로 안정도가 떨어진다. 그러므로 다음과 같이 티오요소 결합을 형성하는 후자의 방법이 주로 이용된다(Ab-NH<sub>2</sub>의 -NH<sub>2</sub>는 항체의 작용기).<sup>61)</sup>



**$^{111}\text{In}$ 표지 항체** - Table X에 세 종류의  $^{111}\text{In}$ 표지 항체를 소개한다.  $^{111}\text{In}$ -AM은 회소한 인가(認可) 방사성 항체의 하나이다. 세포 밖에 노출된 항원 myosin에 결합하는데 myosin은 근육에 가장 많이 존재하면서 actin과 더불어 근육의 수축과 이완에 관여하는 글로불린 단백질이다. 시판품(vial)의 실제 조성은 SCN-Bz-DTPA 또는 MA-DTPA와 antimyosin 분질인 Fab와의 접합체의 표지체이다.<sup>62)</sup>

$^{111}\text{In}$ -anti-CEA는 중앙성태아성(일명 암태아성) 항원인 CEA에 결합하는데 CEA는 많은 종류의 상피암 조직에 존재하는 고분자 당단백질이다. CEA는 간장, 신장 등의 정상조직에도 집적한다. 실제 조성은 여러 종류의 위의 치환 DTPA와 무상 anti-CEA, Fab 또는 F(ab)<sub>2</sub>와의 접합체의 표지체이다.<sup>63)</sup>

$^{111}\text{In}$ -anti-TAG/B72.3은 암관련 당단백질(tumor associated glycoprotein, TAG)이라 불리는 항원 mucin에 결합하는데 B72.3이란 단클론항체인 마우스의 면역글로불린 IgG이다. TAG은 정상적인 성인 조직에는 거의 또는 전혀 발현하지 않고 암조직(장기)에 따라 다르나 대체로 높은 비율로 존재한다. 실제 조성은 어떤 dipeptide로 치환된 DTPA와 항체의 lysine 아미노기와 접합체의 표지체<sup>64)</sup>인데  $^{111}\text{In}$

Table X—<sup>111</sup>In-labeled antibody radiopharmaceuticals

Radiopharmaceutical*	Main application
<sup>111</sup> In-AM <sup>1)</sup>	Diagnosis of acute myocardial infarction, acute myocarditis and adriamycin toxicity
<sup>111</sup> In-anti-CEA <sup>2)</sup>	Evaluation of therapy(chemo-, radio-therapy or surgery) for breast, ovarian, lung or colorectal cancer
<sup>111</sup> In-anti-TAG/B72.3 <sup>3)</sup>	Detection of colorectal and ovarian cancers

\* 1. The bifunctional chelating agents(DTPA derivatives) conjugated to each antibody are omitted for simplicity.

2. Full nomenclatures of the linker-omitted <sup>111</sup>In-labeled antibodies are as follows:

<sup>1)</sup> <sup>111</sup>In-labeled antimyosin

<sup>2)</sup> <sup>111</sup>In-labeled anti-carcinoembryonic antigen

<sup>3)</sup> <sup>111</sup>In-labeled anti-tumor associated glycoprotein

외에 <sup>125/131</sup>I(반감기 : <sup>125</sup>I=60.14 d, <sup>131</sup>I=8.04 d)도 사용된다. 그러나 영상화의 목적으로 사용되는 것은 <sup>111</sup>In표지체이다.

## 6. 수용체결합 방사성의약품<sup>65)</sup>

**이용원리와 응용** - 수용체 자체는 ① 유사한 구조를 가진 분자를 인식하고 선택적으로 결합하는 능력을 가졌으며 ② 적당량의 분자가 수용체에 결합하면 생물학적 반응을 일으킬 능력도 가지고 있다는 특징을 가진 거대분자이다.

그러나 그 결합분자가 방사성 의약품이면 추적자로서 사용되는 양으로는 어떤 약리효과도 유발하지 않으므로 어떤 생체성분과 결합했을 때 생물학적 반응을 나타내지 않는다. 그러므로 수용체(R)결합 방사성의약품(RP)은 주로 수용체 밀도의 변화를 조사해서 정량화함에 사용된다. 이 변화는 영상법에 의하거나 RP과 R간의 가역적인 RP-R 복합체 생성반응의 해리상수 또는 결합상수와 결합수용체 부위의 수를 추정함으로써 측정할 수 있다. 결국 수용체결합 방사성의약품은 RP과 R부위 간의 체내 생화학적 상호작용을 체외계측 장치를 사용해서 검토할 수 있는 방법을 제공할 수 있다. 이러한 방법은 어떤 질병 또는 기능의 진단이나 치료제의 효과를 검토함에 이용될 수 있기 때문에 현재 새로운 분야로 관심을 모으고 있다.

**이용에 영향을 주는 인자** - 수용체결합 방사성의약품의 이용에 영향을 주는 인자로는 수용체의 종류, 방사성 핵종의 종류, 표지체의 종류, 표지법, 체내분포에 요구되는 최적시간 등이 있다.

① 수용체의 종류: 방사성 의약품과의 상호작용으로 영상화에 이용된 수용체의 종류는 아직 매우 소수이다. 그런데 양자 간의 결합에는 포화성이 있어야 하고, 방사성 의약품의 체내분포는 표적인 기지(既知) 수용체부위

와 일치해야 한다.

② 방사성 핵종의 종류: 핵종의 반감기는 RP-R 상호작용의 속도론적 성질에 적합해야 한다. 즉 RP이 R에 수분 이내에 집적해서 잔류한다면 RP의 운반체분자는 <sup>11</sup>C(반감기 20 m)과 같은 단수명 핵종으로, RP의 집적과 제거 속도가 느리면 장수명 핵종으로 표지되는데 R결합 리간드를 쉽게 표지할 수 있는 <sup>125</sup>I과 <sup>111</sup>In로 표지된 RP이 잘 알려져 있다.

③ 표지체는 천연물질이거나 생물학적 유사체이다. 전자는 생화학적 성질이 기지라야 하며 후자는 결합특성(특이성과 친화도)이 확립되어 있어야 한다.

**수용체와 방사성 의약품** - 몇 종의 수용체와 그것에 결합하는 방사성 의약품을 Table XI에 들고 2종의 의약품에 대해서만 상세히 기술하기로 한다.

IBZM은 구조적으로 향dopamine 작동성 활성을 나타내는 것으로 알려진 benzamide류에 속하는 화합물이다. Benzamide류는 중추신경계 D<sub>2</sub> dopamine 수용체에 특이적으로 결합하며 선택적으로 apomorphine 유발 운동과다증을 막는데 IBZM은 수용체와 비교적 높은 친화성과 뇌섭취율을 나타낸다.

<sup>123</sup>I-BZM은 단순확산 기전으로 혈액뇌 장벽을 통과하는 것으로 추정되며 D<sub>2</sub> dopamine 수용체가 있는 기저 신경절(basal ganglia)에 천천히 집적한다. 용도는 신경정신과적 질환인 Parkinson병, 정신분열증 등에서 D<sub>2</sub> dopamine 수용체의 밀도 변화의 영상화를 위한 임상시험용으로 사용되고 있다.<sup>66)</sup>

한편 octreotide는 somatostatin(생물학적 반감기 2~3 m)보다 체내수명이 길며(생물학적 반감기 2~3 h) 훨씬 저분자량인 그 합성 유사체(octapeptide)이다. 한편 somatostatin은 Table XI에서 보는 바와 같이 그 수용체가 있는 많은 조직의 뉴런(neuron)과 내분비선 세포에 존재하면서 신경 조절작용을 하는 펩티

Table XI—Several receptor radiopharmaceuticals

Receptor (Location)	Radiopharmaceutical*
Dopamine	<sup>123</sup> I-SCH 23982
D <sub>1</sub> (intrinsic neurons within corpus striatum)	<sup>123</sup> I-BZM, <sup>11</sup> C-N-methylspiperone
D <sub>2</sub> (basal ganglia(striatum))	
GABA/benzodiazepine	
Central type (brain)	<sup>11</sup> C-diazepam, <sup>123</sup> I-iomazenil
Peripheral type (brain)	
Serotonin	
5-HT <sub>2</sub> or S <sub>2</sub> type (frontal cortex)	<sup>11</sup> C-N-methylspiperone
Somatostatin (neurons & endocrine cells in brain, periphery, pancreas & GI tract)	<sup>111</sup> In-octreotide <sup>2)</sup>

\* Full nomenclature or more detailed notation of the indicated radiopharmaceuticals are as follows:

<sup>1)</sup> <sup>123</sup>I-(S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamide

<sup>2)</sup> <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-1-octreotide

드호르몬으로 뇌, 말초뉴론, 췌장, 위장관에 가장 고농도(밀도)로 존재한다.

Somatostatin 수용체는 대부분의 신경내분비계암(유(類)암, 소도(islet) 세포암, 성장호르몬 생성 선(腺)암, 유방암 등) 조직에 존재함이 알려져 있다. <sup>111</sup>In-octreotide의 실제 조성은 표지항체의 경우처럼 DTPA와, octreotide를 효소분해로부터 방지하기 위하여 4개의 필수 아미노산 잔기를 D체로 치환시키는 등의 방법으로 안정화시킨 것과의 접합체(D-Phe잔기 접합)의 표지체이다.<sup>67)</sup> 이 표지의약품을 주사투여하면 somatostatin수용체양성(陽性)인 간장, 신장, 비장과 같은 정상장기 뿐더러 암조직에 집적하므로 신경내분비계암, 뇌종양, 육아종, 호지킨병 및 유방암의 영상화를 위한 임상시험용으로 사용되고 있다.<sup>68)</sup>

이 보기에서 볼 수 있듯이 수용체결합 방사성의약품은 암의 영상화에 있어서 일반 방사성 의약품이나 항체 중에도 특히 항원과의 교차반응 때문에 기대한 만큼의 특이성이 없는 표지 단클론항체와는 달리 어떤 한정된 종류의 암에서 발현하는, 어떤 역치(threshold value) 이상의 밀도를 갖는 수용체에 결합하는 생체성분 또는 그 합성 유사체의 방사성 추적자를 투여하면 그 한정된 종류의 암조직에 집적하는 성질을 이용해서 상당히 특이적으로 그 암조직을 분자수준으로 영상화할 수 있는 이점이 있다.<sup>18)</sup>

### II-3. 치료용 방사성의약품<sup>69-71)</sup>

지난 약 10년간 새로운 치료용 방사성의약품의 개발에 많은 관심이 집중되었다. 그 결과 몇 종의 새로운 치

료제가 개발되었는데 그 대부분이 암의 골전이로 인한 통증의 완화에 사용될 의약품이다. 그 외에 <sup>131</sup>I을 포함한 다른 핵종표지 의약품의 개발 연구가 진행되고 있다. 그런데 방사성 핵종표지 항체(II-2 5 참조)에서 언급한 바와 같이 단클론항체라 할지라도 항원과의 교차반응 때문에 과거 생각했던 만큼 특이성이 없어서 때로는 정상조직이 '종양특이성' 항체와 결합함이 밝혀졌다. 그러므로 기대했던 '마법의 탄환'이라 할 방사성 의약품에 의한 이상적인 치료의 실현은 앞으로 보다 높은 특이성을 가진 항체가 개발될 때까지 기다리는 수 밖에 없다. 그러나 만족스럽지 못한 단클론항체나마 <sup>67</sup>Cu, <sup>153</sup>Sm 및 <sup>212</sup>Bi(α방출체)로 표지한, DTPA 이외에도 DOTA(1, 4, 6, 10-tetraaza-cyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetate의 약칭), TETA(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetate의 약칭)와 같은 polyaminocarboxylate류의 이중기능 킬레이트제와의 접합체<sup>72, 73)</sup>와 속도론적으로 치환불활성인, 모두가 β<sup>-</sup>방출체인 <sup>105</sup>Rh(III), <sup>109</sup>Pd(II) 및 <sup>199</sup>Au(I)로 표지한 이중기능 킬레이트제와의 접합체<sup>74, 75)</sup>가 방사면역 치료제로서 응용될 가능성에 대하여 검토된 바가 있으나 아직 큰 진전이 없는 상태이다.

최근 일본에서 종래의 마우스로부터의 단클론항체가 아닌 인간세포로부터의 특이성이 매우 높은 단클론항체가 개발되어 2,3년 내에 시판될 것이라는 보도가 있으므로 크게 기대된다.<sup>76)</sup>

그러면 여기서는 일반적인 방사성 치료제로서, <sup>123</sup>I제는 진단제로 사용되는 <sup>131</sup>I-MIBG와 조성이 간단한 인산크롬(<sup>32</sup>P), 염화스트론튬(<sup>89</sup>Sr)을 포함해서 <sup>153</sup>Sm표지 및 <sup>186</sup>Re표지 의약품 을 Table XII에 소개한다.

Table XII—Therapeutic radiopharmaceuticals

Radiopharmaceutical*	Half-life	$E_{\max}$ of $\beta^-$ (MeV)	Main application
$^{131}\text{I}$ -MIBG	8.04 d	0.61	Pheochromocytoma, neuroblastoma, carcinoid
$^{32}\text{P}$ -chromic phosphate colloid	14.3 d	1.71	Intracavitary malignant effusion, interstitial cancer
$^{89}\text{Sr}$ -strontium chloride	50.6 d	1.46	Palliation of osseous metastases pain
$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP <sup>1)</sup>	46.27 h	0.64(30%), 0.71(50%), 0.81(20%)	The same as above
$^{186}\text{Re}$ -HEDP <sup>2)</sup>	89.3 h	1.07	The same as above

\* Full nomenclatures of the indicated radiopharmaceuticals are as follows:

<sup>1)</sup>  $^{153}\text{Sm}$ -ethylenediamine- $N,N,N',N'$ -tetrakis(methylenephosphonate)

<sup>2)</sup>  $^{186}\text{Re}$ -hydroxyethylidenediphosphonate

$^{131}\text{I}$ -MIBG은  $^{123}\text{I}$ -MIBG(Table VIII)이 진단용으로 사용되는 그 암(신경세포종, 크롬친화 세포종 등)의 치료제로서 사용되며 또 364 keV의  $\gamma$ 선은 치료효과 평가 목적의 영상화에 이용될 수 있다.<sup>77)</sup>

인산크롬( $^{32}\text{P}$ )콜로이드는 금콜로이드( $^{198}\text{Au}$ )와 같은 목적의 치료제이나 전자의  $^{32}\text{P}$ 는 순  $\beta^-$ 방출체이므로  $\beta^-$ - $\gamma$ 방출체인 후자의 고에너지  $\gamma$ 선(411 keV)으로 인한 피폭을 피하기 위해서 대체되었다.<sup>78)</sup> 염화스트론튬( $^{89}\text{Sr}$ )은  $^{89}\text{Sr}$ 이 Ca과 동족원소이므로 골친화성 핵종(bone seeker)으로 골아세포에 결합하여 암세포를 조사하기 때문에 반감기가 긴 핵특성(50.5 d, 1.43 MeV)도 적합하다.<sup>79)</sup>  $^{53}\text{Sm}$ -EDTMP과 Tc과 동족원소인 Re의  $^{186}\text{Re}$ -HEDP 착물은 그 운반체 분자에  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 착물의 경우처럼 phosphonate가 있어서 골집적성이 있으므로 뼈에 집적 하게 된다.  $^{153}\text{Sm}$ 착물과  $^{186}\text{Re}$ 착물은  $\beta^-$ 선 외에도 각각 103 keV(28%)와 137 keV(9.5%)의  $\gamma$ 선도 방출하므로 환부의 영상화에도 이용할 수 있다.  $^{153}\text{Sm}$ 착물의 구조는 구멍되지 않았으나 분석결과 Sm은 아마 적어도 2개의 아민 N과 4개의 phosphonate O에 배위해 있는 것으로 추정되고 있다.<sup>31)</sup>

골전이암의 통증완화 기전은 분명하지 않으나 근본적인 치료는 거의 불가능하더라도 암세포를 파괴함으로써 종양의 증식으로 인한 골절 또는 신경 압박을 억제할 수 있기 때문으로 추정되고 있다.<sup>80)</sup> 염화스트론튬( $^{89}\text{Sr}$ )의 통증완화 작용은 약 50년 전에 알려졌으나 약 10년 전부터 실제로 응용되기 시작했는데 최근 진행된 전립선암에도 통증완화 및 암진행지연 작용이 있음도 보고되었다.<sup>80b)</sup>

$^{186}\text{Re}$ -HEDP 착물(여러 화학종의 복잡한 혼합물인데 그 중의 하나<sup>13)</sup>)과  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 리간드의 구조를 Fig. 3에 표시한다.

1995년 한국에서  $^{166}\text{Ho}$ ( $\beta^-$ - $\gamma$ 방출체, 반감기 26.9 h,

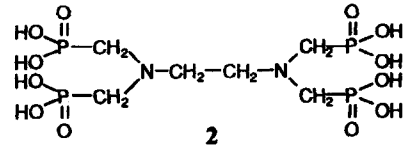
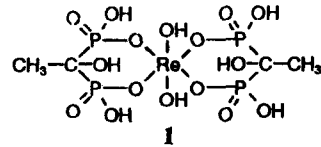


Fig. 3—Structures of  $^{186}\text{Re}$ -HEDP and the ligand of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.

1:  $^{186}\text{Re}$ -HEDP, 2: EDTMP

$E_{\max}$  of  $\beta^-$  (MeV) 1.84(52%) 및 1.76(47%))의 미립구(일종의 콜로이드)용액이 처음으로 개발되어 간암<sup>81a)</sup>이 효과적으로 치료되고 있고 그후 chitosan착물로서 뇌종양<sup>81b)</sup>이나 난소암<sup>81c)</sup>에도 효과가 좋다는 보고가 있다. 이외에  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{166}\text{Dy}$ ,  $^{169}\text{Er}$ 과 같은  $\beta^-$ 방출체가 일반적 방사성 치료제 또는 항체에 표지되어 방사면역치료제로서의 영역을 넓혀가는 연구가 진행되고 있다.<sup>69, 82)</sup> 또 드물지만 위에서 든  $^{212}\text{Bi}$ 와 같은  $\alpha$ 방출체인  $^{211}\text{At}$  및  $\gamma$ 방출에 수반한 Auger전자 방출체인  $^{125}\text{I}$ 도 치료제로서의 이용이 검토되고 있다.  $\alpha$ 방출체는 종전에는 높은 피폭 위험성과 수명도 긴 단점 때문에 고체의 방사성 의약품의 핵종으로서 사용되지 않다가 근래에 와서 비경이 짧으며 세포를 불활성화시킴에 있어서 소수의  $\alpha$ 입자이면 충분하다는 장점 때문에 사용되기도 하나 모든 종양이 조사되려면 대부분의 종양 세포에 섭취되어야 하는 점 등과 Auger전자 방출체는 표적세포에 선택적으로 섭취되고 파괴할 세포핵에 도입되어야 하는 문제점 때문에 아직 실험단계에 있다.<sup>69)</sup>



## 결 론

방사성 의약품의 종류의 절대 수가 많지 않으므로 1980년을 경계로하여 기존 및 새로운 의약품으로 나누어서, 전자에 대해서는 현재 시행되고 있는 핵의학 체내 및 체외 진단법을 포함해서 개관하였고 후자에 대해서는 당연한 일이지만 비교적 상세히 다루었다. 후자가운데 이용되기 시작한지는 약 40년이 경과하였으나 1980년대에 들어 와서 보급되기 시작한(한국에서는 아직 초창기에 불과하지만) PET용 의약품에 대해서는 1980년이라는 경계 없이 다루었다. 특수한 종류인, 아직까지는 기대에 미치지 못하는 결과를 놓고 있는 방사성 표지단클론항체 의약품과 최근 임상응용의 연구단계에 있는 수용체결합 의약품은 별도로 소개하였다. 또 과거에 핵의학 진단 분야에 비해서 너무나 빈약했던 핵의학 치료용 의약품은 아직 주된 목표인 암치료에 있어서는 여전히 미약하다. 그러나 머지 않아 특이성이 매우 높은 '인간형' 단클론항체가 실용화되어 방사성 의약품이 생산되면 진단제로서 뿐만 아니라 '마법의 탄환'과 같은 치료제로서 암의 정복에 크게 기여할 것으로 기대된다.

현재 실용되고 있는 많은 방사성 의약품의 화학형(주로 금속착물)으로 보아 알 수 있듯이 보다 양질의 의약품을 개발하려면 핵의학 전문가와의 협력 아래 방사약학 일명 핵약학 실무 가운데 특히 운반체 분자와 그들의 금속착물의 합성에 대한 화학적 지식과 실험법에 강점이 있는 방사약학 전문가의 참여가 불가결할 것으로 생각된다.

## 감사의 말씀

핵의학과 치료방사선과학에 관한 질의에 각각 친절히 응답해 주신 서울대학교 의과대학 핵의학과와 정재민 교수 및 영남대학교 의과대학 내과 핵의학과와 이형우 교수와 동 치료방사선과의 신세원 교수에게 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Tubis, M. and Wolf, W. : *Radiopharmacy*, John Wiley & Sons (1975).
- 2) Saha, G. B. : *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 2nd Ed., Springer-Verlag (1984).

- 3) Saha, G. B. : *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 3rd Ed., Springer-Verlag (1992).
- 4) Sampson, C. B., Ed. : *Textbook of Radiopharmacy*, Gordon and Breach Science (1990).
- 5) 田中義一郎·堅田義彦 編: 要説 放射薬品學(第2版), 廣川書店 (1987).
- 6) 김종윤 편저 : 최신 방사약학, 영남대학교 출판부 (1996).
- 7) Deutsch, E. and Lisbon, K. : In *Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine*(eds. Deutsch, E. et al.), Cortina International, Verona, p. 29 (1983).
- 8) Davison, A. : *ibid.*, p. 3 (1983).
- 9) Bandoli, G., Mazzi, U., Roncari, E., and Deutsch, E. A. : *Coord. Chem. Rev.*, **44**, 191 (1982).
- 10) Turp, J. E. : *ibid.*, **52**, 241 (1983).
- 11) Clarke, M. J. and Fackler, P. H. : *Struct. Bonding*, **50**, 57 (1982).
- 12) Melnik, M. and Van Lier, J. E. : *Coord. Chem. Rev.*, **77**, 275 (1987).
- 13) Deutsch, E., Lisbon, K., Vanderheyden, J.-L., Ketring, A. R. and Maxon, H. R. : *Nucl. Med. Biol.*, **13**, 465 (1986).
- 14) Pinkerton, T. C., Desilets, C. P., Hoch, D. J., Mikelsons, M. and Wilson, G. M. : *J. Chem. Educ.*, **62**, 965 (1985).
- 15) Clarke, M. J. and Podbielski, L. : *Coord. Chem. Rev.*, **78**, 253 (1987).
- 16) a) 광철은, 이동수 : 핵의학(고창순 편), 고려의학, p. 57 (1992). b) 광철은 : *ibid.*, p. 89.
- 17) 손인, 서일택, 이동수 : *ibid.*, p. 789.
- 18) Cox, P. H. and Mather, S. J. : In *Textbook of Radiopharmacy*, 2nd Ed. (ed. Sampson, C. B.), Gordon and Breach Science, p. 313 (1994).
- 19) Ott, R. J. : *Brit. J. Radiol.*, **62**, 421 (1989).
- 20) Jacobson, H. G. : *J. A. M. A.*, **259**, 1854 (1988).
- 21) Owunwanne, A., Patel, M. and Sadek, S. : *The Handbook of Radiopharmaceuticals*, Chapman & Hall, London, p. 160 (1995).
- 22) Stocklin, G. : *Eur. J. Nucl. Med.*, **19**, 527 (1992).
- 23) Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fowler, J., Hoffman, E., Alavi, A., Som, P. and Sokoloff, L. : *Circ. Res.*, **44**, 127 (1979).
- 24) Di Chiro, G. : *Invest. Radiol.*, **22**, 360 (1987).

- 25) Cox, P. H. : In *Yearbook of Radiopharmacy and Radiopharmacology*(ed. Cox, P.H.), Gordon and Breach, London, p. 171 (1987).
- 26) Harris, W. R. and Pecoraro, V. L. : *Biochemistry*, **22**, 292 (1983).
- 27) Moor, D. A., Fanwick, P. E. and Welch, M. J. : *Inorg. Chem.*, **29**, 672 (1990).
- 28) Goldstein, R. A., Mullani, N. A., Marani, S. K., Fisher, D. J., Gould, K. L. and O'Brien, H. A., Jr. : *J. Nucl. Med.*, **24**, 907 (1983).
- 29) Elliott, A. T. : In ref. 18, p. 23.
- 30) Ref. 21, p. 161.
- 31) Jurisson, S., Berning, D., Jia, W. and Ma, D. : *Chem. Rev.*, **93**, 1137 (1993).
- 32) Nakamura, K., Tukatani, Y., Kubo, A., Hashimoto, S., Terayama, Y., Amano, T. and Goto, F. : *Eur. J. Nucl. Med.*, **15**, 100 (1989).
- 33) Harris, T. D., Edwards, D. S. and Platts, S. H. : *J. Nucl. Med.*, **33**, 979 (1992).
- 34) Bergstein, P. L. and Subramanyam, V. : *Eur. Pat. Appl.* 86117847. 3. (1986).
- 35) Nunn, A. D. : *Semin. Nucl. Med.*, **20**, 111 (1990).
- 36) Fritzberg, A. R., Kasina, S., Eshima, D. and Johnson, D. L. : *J. Nucl. Med.*, **27**, 111 (1986).
- 37) Prenen, J. A. C., Deklerk, J. M. H., Schip, A. D. V. and Vanrijck, P. P. : *ibid.*, **32**, 2057 (1991).
- 38) Motter, M. and Kloss, G. : *J. Label. Compounds Radiopharm.*, **18**, 56 (1981).
- 39) Nunn, A. D., Loberg, M. D. and Conley, R. A. : *J. Nucl. Med.*, **24**, 423 (1983).
- 40) Krishnamurthy, G. T. and Turner, F. E. : *Semin. Nucl. Med.*, **22**, 130 (1990).
- 41) Ikeda, I., Inoue, O. and Kurata, K. : *J. Nucl. Med.*, **18**, 1222 (1977).
- 42) Ohta, H., Yamamoto, K., Endo, K., Mori, T., Hamanaka, D., Shimazu, A., Ikekubo, A., Makimoto, K., Iida, Y. and Konishi, J. : *ibid.*, **25**, 323 (1984).
- 43) Coates, G. and O'Brodovich, H. : *Semin. Nucl. Med.*, **16**, 275 (1986).
- 44) Kawakani, K. and Takagi, H. : *J. Nucl. Med.*, **30**, 743 (1989).
- 45) Bossuyt, A., Morgan, G. F., Deblaton, M., Pirrote, R., Chirico, A., Clemens, P., Vandebroek, P. and Thornback, J. R. : *ibid.*, **32**, 399 (1991).
- 46) Kelly, J. D., Forster, A. M., Higley, B., Archer, C. M., Booker, F. S., Canning, L. R., Chiu, K. W., Edwards, B., Gill, H. K. and McPartlin, M. : *ibid.*, **34**, 222 (1993).
- 47) Winchell, H. S., Horst, W. D., Braun, L., Oldendorf, W. H., Hattner, R. and Parker, H. : *ibid.*, **21**, 947 (1980).
- 48) Kung, H. F. : In *Nuclear Medicine Update* (eds. Yeh, S. D. J. and Chen, D. C. P.), The Society of Nuclear Medicine, Taipei, p. 87 (1988).
- 49) Wieland, D. M., Brown, L. E., Tobes, M. C., Rogers, W. L., Marsh, D. D., Mangner, T. J., Swanson, D. P. and Beierwaltes, W. H. : *J. Nucl. Med.*, **22**, 358 (1981).
- 50) Peters, A. M., Saverymuttu, S. H., Reavy, H. J., Danpure, H. J., Osman, S. and Lavender, J. P. : *ibid.*, **24**, 39 (1983).
- 51) Kotze, H. F., Heys, A. P., Lotter, M. G., Pietters, H., Rodt, J. P., Sweetlove, M. A. and Badenhorst, P. N. : *ibid.*, **32**, 62 (1991).
- 52) Thakur, M. L., Coleman, R. E. and Welch, M. J. : *J. Lab. Clin. Med.*, **89**, 217 (1977).
- 53) Shapiro, B., Britton, K. E., Hawkins, L. A. and Edwards, C. R. W. : *Clin. Endocrinol.*, **15**, 19 (1981).
- 54) Heaton, K. W. : *Rec. Adv. Gastroenterol.*, **3**, 199 (1976).
- 55) Boyd, G. S., Merrick, M. V., Monks, R. and Thomas, I. L. : *J. Nucl. Med.*, **22**, 720 (1981).
- 56) Larson, S. M. : *Cancer*, **67**, 1253 (1991).
- 57) Goldenberg, D. M. and Larson, S. : *J. Nucl. Med.*, **33**, 803 (1992).
- 58) Warren, L., Back, C. A. and Tuszynski, G. P. : *Biochim. Biophys. Acta*, **516**, 97 (1978).
- 59) Ref. 21, p. 136.
- 60) Kasina, S., Rao, T. N., Srinivasan, A., Sandersan, J. A., Fitzner, J. N., Reno, J. M., Beaumier, P. L. and Fritzberg, A. R. : *J. Nucl. Med.*, **32**, 1445 (1991).
- 61) Brechbiel, M. W., Gansow, O. A., Atcher, R. W., Schlom, J., Esteban, J., Simpson, D. E. and Colcher, D. : *Inorg. Chem.*, **25**, 2772 (1986).
- 62) Khaw, B. A., Strauss, H. W., Moore, R., Fallon, J. T., Yasuda, T., Gold, H. K. and Haber, E. : *J. Nucl. Med.*, **28**, 76 (1987).

- 63) Hnatowich, D. J., Layne, W. W., Childs, R. L., Lantelgne, D., Davis, M. A., Griffin, T. W. and Doherty, P. W. : *Science*, **220**, 613 (1983).
- 64) Yokoyama, K., Carrasquillo, J. A., Chang, A. E., Colcher, D., Roselli, M., Sugarbaker, P., Sindelar, W., Reynolds, J. C., Perentesis, P. and Gansow, O. A. : *J. Nucl. Med.*, **30**, 320 (1989).
- 65) Ref. 21, p. 148.
- 66) Seibyl, J. P., Woods, S. W., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Dey, H. M., Goddard, H. W., Zea-Ponce, Y., Zubal, G., Germiné, M. and Smith, E. O. : *J. Nucl. Med.*, **33**, 1964 (1992).
- 67) Bakker, W. H., Albert, R., Bruns, C., Breeman, W. A., Hofland, L. J., Marbach, P., Pless, J., Pralet, D., Stolz, B. and Koper, J. W. : *Life Sci.*, **49**, 1583 (1991).
- 68) Krenning, E. P., Bakker, W. H., Kooij, P. P. M., Breeman, W. A., Oei, H. Y., deJong, M., Reubi, J. C., Visser, T. J., Bruns, C. and Kwekkeboom, D. J. : *J. Nucl. Med.*, **33**, 652 (1992).
- 69) Murray, D. T. and Hilditch, T. E. : In ref. 18, p. 269.
- 70) De Ligny, C. L., Gelsema, W. J., Tji, T. G., Huijgen, Y. M. and Vink, H. A. : *Nucl. Med. Biol.*, **17**, 161 (1990).
- 71) Hosain, F. and Spencer, R. P. : *Semin. Nucl. Med.*, **22**, 11 (1992).
- 72) Moi, M. K., Meares, C. F., McCall, M. J., Cole, W. C. and DeNardo, S. J. : *Anal. Biochem.*, **148**, 249 (1985).
- 73) Ruegy, C. L., Anderson-Berg, W. T., Brechbrel, M. W., Mizadeh, S., Gansow, O. A. and Strand, M. : *Cancer Res.*, **50**, 4221 (1990).
- 74) Pillai, M. R., Lo, J. M., John, C. S. and Troutner, D. E. : *Nucl. Med. Biol.*, **17**, 419 (1990).
- 75) Chen, F. M. and Troutner, D. E. : *ibid.*, **13**, 369 (1986).
- 76) 화학세계, 37권, 2호, p. 69, 대한화학회 (1997).
- 77) McEwan, A. J., Shapiro, B., Sisson, J. C., Beierwaltes, W. H. and Ackery, D. M. : *Semin. Nucl. Med.*, **15**, 132 (1985).
- 78) Varia, M., Rosenman, J., Venkatraman, S., Askin, F., Fowler, W., Walton, L., Halle, J. and Currie, J. : *Cancer*, **61**, 919 (1988).
- 79) Robinson, R. G., Preston, D. F., Spicer, J. A. and Baxter, K. G. : *Semin. Nucl. Med.*, **22**, 28 (1992).
- 80) a) Silberstein, E. B. and Williams, C., *J. Nucl. Med.* : **26**, 345 (1985). b) Porter, A. T. and McEwan, A. J. B. : *Semin. Oncol.*, **20**, 38 (1993).
- 81) a) 이종태, 이종두, 박경배 등: 대한핵의학회지, 29권, 2호, 제34차학술대회초록집, p. 201 (1995). b) Rhee, C. H., Lee, S. H., Lim, S. M. 등 : *ibid.*, 31권, 2호, 제36차학술대회초록집, p. 206 (1997). c) Park, S. Y., Kim, J. H., Park, K. B. 등 : *ibid.*, 상동, p. 234.
- 82) Kaim, W. and Schwederski, B. : *Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, West Sussex, England, p. 358 (1994).