

# 암 치료를 위한 <sup>188</sup>Re(V)-DMSA에 관한 연구: 방사성동위원소 표지와 생체내 분포

서울대학교 의과대학 핵의학교실

김영주 · 정재민 · 장영수 · 이동수 · 정준기 · 이명철 · 고창순

= Abstract =

## Study of <sup>188</sup>Re(V)-DMSA for Treatment of Cancer: Radiolabeling and Biodistribution

Young Ju Kim, B.S., Jae Min Jeong, Ph.D., Young Soo Chang, M.S.  
Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D.  
and Chang-Soon Koh, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

The purpose of this study was to examine the radiolabeling and biodistribution of <sup>188</sup>Re(V)-DMSA as a therapeutic cancer radiopharmaceutical. We made a DMSA kit(NaHCO<sub>3</sub> 1.5 mg, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid 1.0 mg, L(+)-ascorbic acid 0.7 mg, SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O 0.34 mg, pH 2.9) for labeling with <sup>188</sup>Re. In this kit, <sup>188</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup> 5 mCi/2 ml added and boiled at 100 °C for 3 hr in water bath. The final pH adjusted to 7.5 with 7% NaHCO<sub>3</sub> solution. We checked the labelling efficacy with TLC-SG(n-butanol : acetic acid : H<sub>2</sub>O = 3 : 2 : 3) and examined the stability both in room temperature and in serum at 37 °C. Biodistribution(1, 3, 13, 24, 48 hr) of <sup>188</sup>Re(V)- DMSA compound was evaluated in Sarcoma 180 tumor-bearing mice. Each labeling efficiency and stability at room temperature for 48 hours was over 98% and 95%, respectively. The stability in serum were 82%(6 hr) and 85%(48 hr). Tumor uptake of <sup>188</sup>Re(V)-DMSA in Sarcoma 180-bearing mice were 0.66±0.15%(1 hr), 0.51±0.10%(3 hr), 0.19±0.05%(24 hr) and 0.13±0.02%(48 hr). These result are consistent with those of <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA which were reported previously. In conclusion, <sup>188</sup>Re(V)-DMSA may be a useful therapeutic radiopharmaceutical for treating some cancers and metastatic bone lesion. (Korean J Nucl Med 1998;32:81-8)

**Key Words:** <sup>188</sup>Re(V)-DMSA, Therapeutic cancer radiopharmaceutical

## 서 론

책임저자: 정재민, 서울 종로구 연건동 28번지

서울대학교병원 핵의학과

Tel: (02) 760-3805, Fax: (02) 745-7690

E-mail : jmjng@snu.ac.kr

※ 이 논문의 일부는 1997년도 서울대학교병원 임상연구비 (01-97-046)의 지원에 의한 것임.

방사성 동위원소를 이용한 종양의 진단 및 경과 추적에 임상적으로 <sup>67</sup>Ga-citrate가 널리 사용되었다. 그러나 <sup>67</sup>Ga은 임상적으로 악성림프종 및 폐암에서

우수한 진단율을 보이지만 혈중 제거율이 느리고 염증성 질환 및 기타 양성질환에서도 높은 섭취율을 보이지만 값이 비싼것이 단점이다<sup>1)</sup>. 이에 현재 사용되는 핵종들중 가장 이상적이라 생각되는 <sup>99m</sup>Tc 방사표지화합물의 개발에 관심이 집중되고 있다. DMSA (dimercaptosuccinic acid)는 중금속의 접합체로 Lin 등<sup>2)</sup>이 <sup>99m</sup>Tc(III)-DMSA로 방사표지하여 신신티그라피에 사용한 이래 여러 형태의 테크네슘 화합물이 존재함이 보고되었다<sup>3-6)</sup>. Yokoyama 등<sup>7, 8)</sup>은 DMSA를 pH 8.0-8.5의 염기성 용액에서 SnCl<sub>2</sub>의 양을 제한하여 <sup>99m</sup>Tc(V)로 방사표지하여 5가의 산화상태인 <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA를 제조하여, 종양을 이식한 마우스에게 주사하였을 때 <sup>67</sup>Ga-citrate보다 더 높은 종양 내 섭취와 종양/근육, 종양/혈액의 수치도 더 높음을 관찰 하였다. 국내에서도 임 등<sup>9)</sup>이 <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA를 제조하여 Walker 256 암육종 이식백서에 투여하였을 때 종양 섭취율이 증가됨을 보고하였다. Ohta 등<sup>10-14)</sup>은 <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA가 인체 연조직 종양, 갑상선암, 뼈전이 암과 그밖에 뼈질환 등에 섭취됨을 관찰하였다. 그러나 종양내 섭취의 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다.

<sup>99m</sup>Tc은 감마선(140 keV)만을 방출하므로 치료용으로서는 사용할 수 없어서 최근에 치료와 영상용으로 이용할 수 있는 <sup>186</sup>Re( $T_{1/2}=90$  hr,  $E_{\beta\text{-max}}=1.1$  MeV,  $E_{\gamma}=137$  KeV)과 <sup>188</sup>Re( $T_{1/2}=17.0$  hr,  $E_{\beta\text{-max}}=2.12$  MeV,  $E_{\gamma}=155$  KeV(15%))에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. Re은 주기율표에서 Tc과 같은 7족에 위치하여 화학적성질이 유사하기 때문에 Tc으로 표지되는 화합물을 Re으로 표지할 수 있다. 반감기가 17시간인 <sup>188</sup>Re은 90 일인 <sup>186</sup>Re에 비해 치료후 경과에 따른 재투약이 용이하며 치료와 영상에 보다 적합한 베타선과 감마선을 방출한다. 또한 <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re 발생기(generator)의 개발에 의해 무담체 상태인 <sup>188</sup>Re의 사용이 용이해져 이를 사용한 연구가 증가하고 있다.

이 연구는 <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA와 유사한 구조를 갖는 <sup>188</sup>Re(V)-DMSA가 종양 치료용 방사성의약품으로 사용할 수 있는지 알아보기 위하여 DMSA 키트를 만들고 <sup>188</sup>Re을 사용하여 <sup>188</sup>Re(V)-DMSA를 제조한 후 표지효율, 실온과 혈청 내에서의 안정성, 실험동물에서의 체내분포를 시간별로 관찰하였다. 그

리고 <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA을 제조한 후 표지효율과 실험동물 체내분포를 시간별로 관찰하여 <sup>188</sup>Re(V)-DMSA의 결과와 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. DMSA 키트 제조

DMSA 키트는 현재 시판되고 있는 키트(Sorin biomedica diagnostics S.p.A.)와 같은 용량으로 제조하였다. 각 바이알에 NaHCO<sub>3</sub>(Shinyo Co.) 1.50 mg, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid(Aldrich Co.) 1.0 mg와 L(+)-ascorbic acid(Junsei Co.) 0.7 mg을 넣었다. 여기에 0.025 N HCl(Merck Co.) 0.05 ml에 녹인 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(Aldrich Co.) 0.34 mg을 섞고 pH를 2.9로 맞추었다. 조제한 키트 바이알은 냉동건조기(FD 8.0, Heto co.)를 사용하여 동결건조한 후 N<sub>2</sub> 가스로 충전하고 -20℃에 보관 하였다.

### 2. <sup>188</sup>Re(V)-DMSA와 <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA 제조

동결건조한 DMSA 키트에 <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re 발생기(Oak Ridge National Laboratory)로 부터 만들어진 <sup>188</sup>Re perrhenate 185 MBq(5 mCi) /2 ml을 넣고 100℃와 실온에서 각각 반응시켰다. 100℃에서는 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 180 분간 반응시켰고 실온에서는 0, 10, 24, 30, 40, 50, 60, 120 분간 반응시켰다. <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA는 동결건조된 DMSA 키트에 <sup>99m</sup>Tc pertechnetate 370 MBq(10 mCi)/2 ml을 넣고 7% NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH를 8.0-8.5로 맞추고 실온에서 40 분간 반응시켰다. 방사화학적 수율은 이동상으로 n-butanol : acetic acid : H<sub>2</sub>O = 3 : 2 : 3, 정지상으로 TLC-SG(Merck 사)를 사용하여 크로마토그래피<sup>15)</sup>를 시행하고 그 결과를 TLC 스캐너(Imaging Scanner System 200, Bioscan)로 판독하였다(<sup>188</sup>Re(V)-DMSA Rf=0.5, <sup>188</sup>Re(III)-DMSA Rf=0.0, <sup>188</sup>Re perrhenate Rf=0.7).

### 3. 안정성

실온에서의 안정성을 알아보기 위해 <sup>188</sup>Re(V)-DMSA를 7% NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 7.5로 조정

하고 0, 1, 2, 3, 6, 24, 48시간에 크로마토그래피를 실행하여 방사화학적 수율을 관찰하였다. 혈청에서의 안정성은 사람혈청 2 ml에  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA(pH 7.5) 18.5 MBq(0.5 mCi)/0.2 ml을 넣고 37°C에서 0, 2, 6, 13, 24, 48시간에 관찰하였다.

#### 4. 생체내 분포

마우스(ICR-mouse, male 17~18 g)에 암육종세포액(Sarcoma 180,  $2 \times 10^7$  cell/ml) 0.1 ml을 대퇴

부에 피하주사하였다. 암육종을 이식하고 2주 후,  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA 111~185 kBq(3~5  $\mu\text{Ci}$ )/ 0.1 ml을 꼬리정맥에 주사하였다. 1, 3, 13, 24, 48시간 후 장기(종양, 혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뇌, 뼈)를 적출하여 무게를 측정하고, 감마 카운터를 사용하여 135~188 keV의 범위에서 각각의 장기에 대한 방사능을 측정하였다. 그리고  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA 111~185 kBq/0.1 ml을 암육종을 이식한 마우스의 꼬리정맥에 주사하고 1, 3, 24시간 후

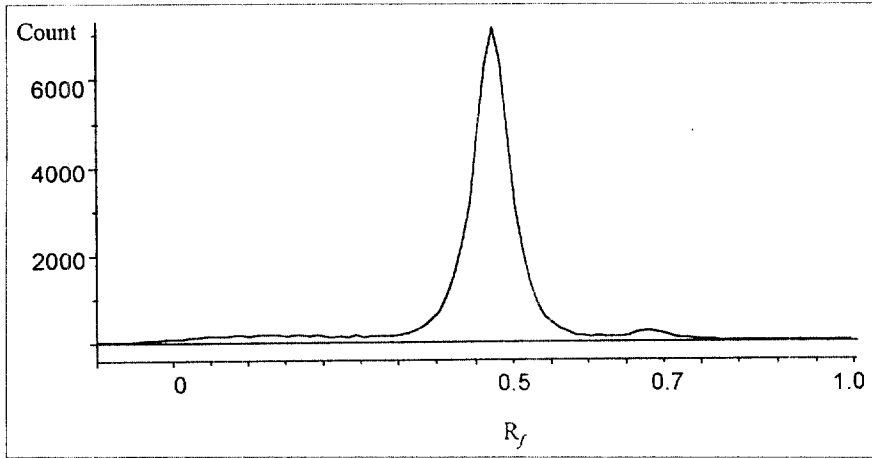


Fig. 1. TLC analysis of  $^{188}\text{Re}$ -DMSA. ( $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA (Rf=0.5),  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA (Rf=0-0.1) and  $^{188}\text{Re}$  perrhenate (Rf=0.7)).

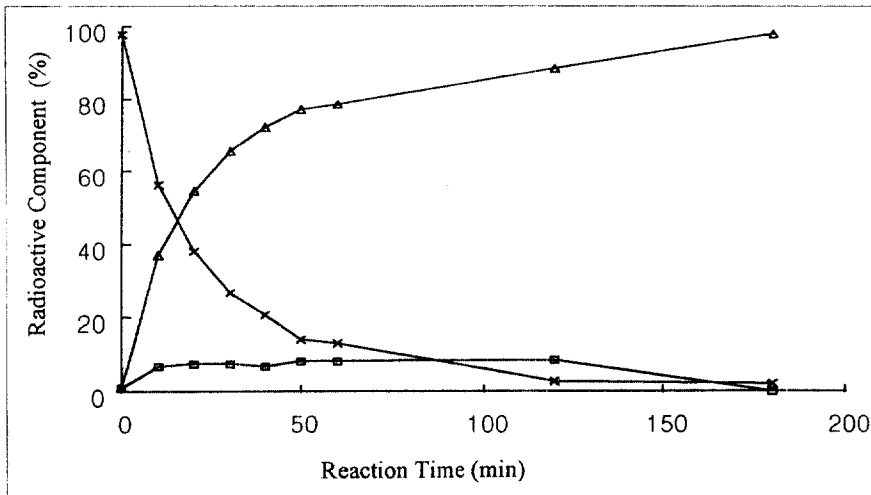


Fig. 2. Radiochemical yield after heating at 100°C for various time. ( $\Delta$ :  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA,  $\square$ :  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA,  $\times$ :  $^{188}\text{Re}$  perrhenate).

장기를 적출하여 무게와 방사능을 측정하여 생체 내분포를 구하였다.

### 결 과

DMSA를  $^{188}\text{Re}$ 로 표지(pH 2.9, 100℃, 180분)하여 크로마토그래피로 확인한 결과를 Fig. 1에 나타

내었는데  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA의 Rf 값은 0.5, perrhenate는 0.7이었다. DMSA 키트에  $^{188}\text{Re perrhenate}$ 를 넣고 반응시켰을 때  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA의 표지효율은 pH 2.9, 반응온도 100℃에서 60 분간 가열하였을 때에는 79%, 120 분에 88%, 180 분에 98%였다 (Fig. 2). DMSA 키트에  $^{188}\text{Re perrhenate}$ 를 넣고 120 분간 실온에서 반응(pH 2.9)시켰을 때  $^{188}\text{Re(V)}$ -

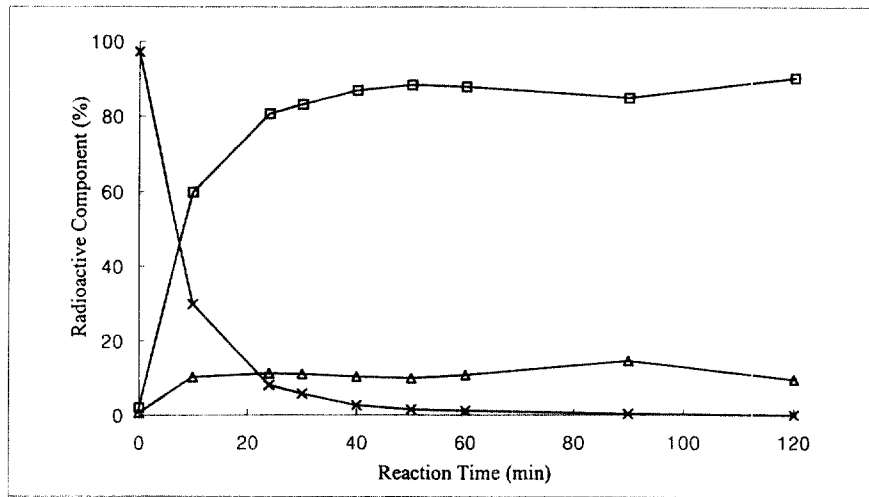


Fig. 3. Radiochemical yield after incubation at room temperature for various time(△:  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA, □:  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA, ×:  $^{188}\text{Re perrhenate}$ ).

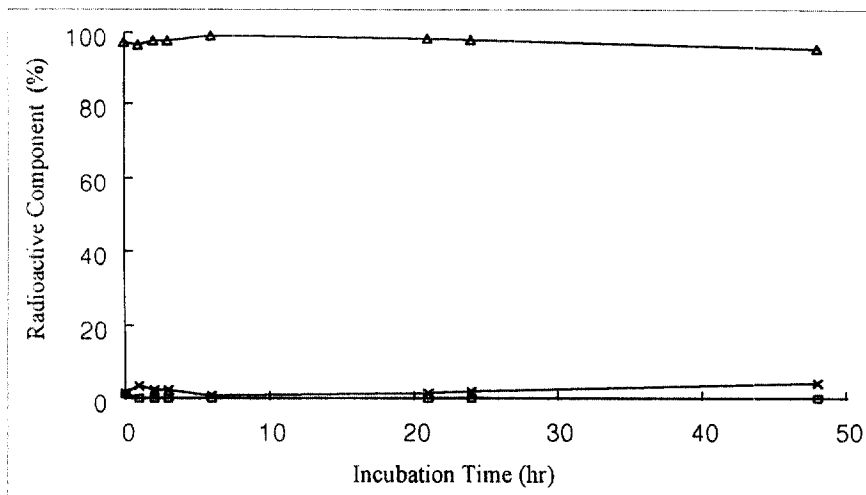


Fig. 4. Stability study after incubation at room temperature. The samples were adjusted pH 7.5 using 7% sodium acetate. (△:  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA, □:  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA, ×:  $^{188}\text{Re perrhenate}$ ).

DMSA의 표지효율은 10%였고,  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA는 90%로 표지되었다(Fig. 3). pH를 중성으로 변화시킨 후  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA의 안정성을 보기 위하여  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA를 제조하여 7%  $\text{NaHCO}_3$ 로 pH를 7.5로 조정하고 관찰한 결과 48시간 동안 96% 이상의 안정성을 유지하였다(Fig. 4). 사람 혈청(37°C)에서는  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA의 안정성이 98%에서 2시간 후에는 83%로 감소하였다. 이때  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA는 1%에서 14%로  $^{188}\text{Re perrhenate}$ 는 1.6%에서 3.4%로 증가하였

다. 48시간에는  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA가 85%,  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA는 7.8%,  $^{188}\text{Re perrhenate}$ 는 7.2%로 관찰되었다(Fig. 5). 암육종(sarcoma 180)을 이식한 마우스에서의 생체내 분포 실험에서 종양에 분포는 1시간에  $0.66 \pm 0.15$ , 3시간에  $0.51 \pm 0.10$ , 13시간에  $0.19 \pm 0.04$ , 24 시간에  $0.19 \pm 0.05$ , 48시간에  $0.13 \pm 0.02\%$  ID/g로 시간이 지날수록 섭취율은 감소하였다. 신장에 분포는 1시간에  $7.64 \pm 3.90$ 에서 48시간 후에는  $2.05 \pm 0.09\%$  ID/g로 감소하였다. 뼈에서 1시간의 분포는  $11.16 \pm 1.37\%$  ID/g로 모든 장기에

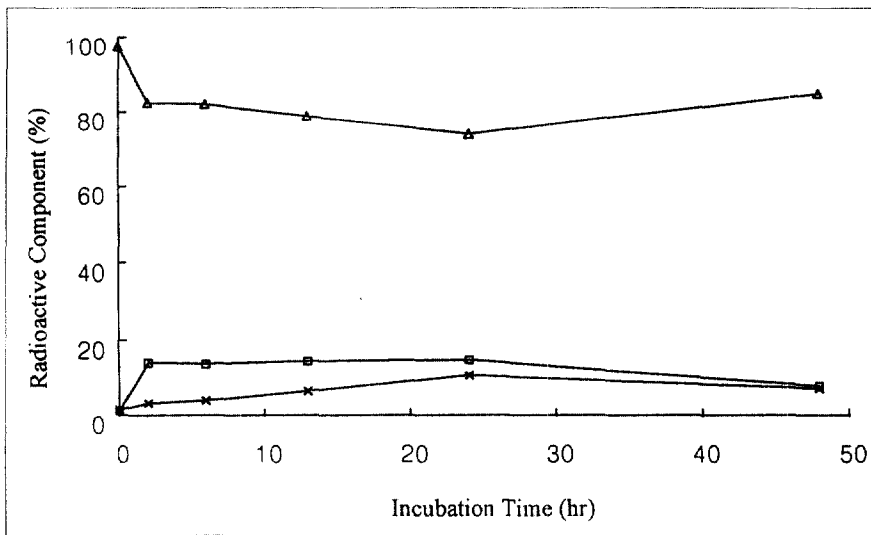


Fig. 5. Stability study after incubation at 37°C in human serum. ( $\Delta$ :  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA,  $\square$ :  $^{188}\text{Re(III)}$ -DMSA,  $\times$ :  $^{188}\text{Re perrhenate}$ ).

Table 1. Biodistribution of  $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA in Tumor Bearing Mice

	% injected dose per gram tissue(% ID/g) $\pm$ S.D.*				
	1 hr	3 hr	13 hr	24 hr	48 hr
Blood	$1.17 \pm 0.17$	$0.65 \pm 0.07$	$0.23 \pm 0.19$	$0.19 \pm 0.04$	$0.11 \pm 0.01$
Tumor	$0.66 \pm 0.15$	$0.51 \pm 0.10$	$0.19 \pm 0.04$	$0.19 \pm 0.05$	$0.13 \pm 0.02$
Muscle	$0.23 \pm 0.02$	$0.15 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.02$	$0.13 \pm 0.04$
Liver	$0.76 \pm 0.07$	$0.83 \pm 0.06$	$0.31 \pm 0.04$	$0.36 \pm 0.05$	$0.35 \pm 0.03$
Stomach	$1.52 \pm 0.41$	$1.73 \pm 0.70$	$0.11 \pm 0.05$	$0.32 \pm 0.19$	$0.48 \pm 0.27$
Intestine	$0.24 \pm 0.05$	$0.28 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.01$	$0.24 \pm 0.09$	$0.33 \pm 0.16$
Kidney	$7.64 \pm 3.90$	$5.01 \pm 0.51$	$3.15 \pm 0.28$	$2.68 \pm 0.40$	$2.05 \pm 0.14$
Bone	$11.16 \pm 1.37$	$11.88 \pm 1.95$	$5.05 \pm 0.83$	$5.66 \pm 1.04$	$4.62 \pm 0.51$

\* Mean  $\pm$  S.D., n=4

Table 2. Biodistribution of  $^{188}\text{Tc(V)-DMSA}$  in Tumor Bearing Mice

	% injected dose per gram tissue(% ID/g) $\pm$ S.D.*		
	1 hr	3 hr	24 hr
Blood	0.51 $\pm$ 0.11	0.12 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.00
Tumor	0.97 $\pm$ 0.24	0.63 $\pm$ 0.18	0.11 $\pm$ 0.03
Muscle	0.12 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Liver	0.29 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.01
Stomach	0.38 $\pm$ 0.10	0.18 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.01
Intestine	0.15 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.02
Kidney	2.85 $\pm$ 0.39	2.27 $\pm$ 0.39	0.97 $\pm$ 0.06
Bone	10.12 $\pm$ 0.90	6.93 $\pm$ 0.30	3.50 $\pm$ 0.20

\* Mean  $\pm$  S.D., n=4

비해 가장 높은 섭취율을 보였다(Table 1). 3시간후에는  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 는 뼈의 섭취율이 11.88  $\pm$  1.95, 신장 5.01  $\pm$  0.51, 위 1.73  $\pm$  0.70, 종양 0.51  $\pm$  0.10% ID/g로 나타 났다.  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ (Table 2)는 정맥투여한 지 3 시간에 뼈의 섭취율이 6.93  $\pm$  0.30, 신장 2.27  $\pm$  0.39, 위 0.18  $\pm$  0.06, 종양 0.36  $\pm$  0.18% ID/g로 나타나서  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 를  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 와 비교하였을때 각 장기에서 비슷하게 섭취되는 것을 확인할 수 있었다.

$^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 의 표지효율은 99%였으며 생체 내 분포 실험결과 뼈와 신장에 높은 섭취율을 보였고, 종양에서는 뼈와 신장을 제외한 다른 조직보다 높은 섭취율을 보였다. 이는 Yokoyama 등<sup>8)</sup>이 암육종을 이식한 마우스에서의 실험결과와 비슷하고,  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 의 결과와도 유사하였다(Table 2).

## 고 찰

최근  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 가 두경부암(tumors of head and neck)의 영상화에 유용하게 사용되고 있으며<sup>16, 17)</sup>, 특히 갑상선암(medullary thyroid carcinoma)<sup>10, 18)</sup>과 뼈 전이암<sup>14)</sup>에 높은 특이성을 나타낸다고 보고되고 있다.  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 의 중요한 성질중 하나는 신장을 제외한 나머지 정상기관에는 적은 양만이 섭취된다는 것이다. 이것은 치료용 방사성의약품을 디자인하는데 중요한 요소가 된다. 따라서  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 와 유사한 구조의 베타선 방출체를 위에 언

급한 종양 치료용 방사성 의약품으로 사용하기 위하여 많은 연구가 이루어지고 있다. Bisunadan 등<sup>19)</sup>과 Singh 등<sup>20)</sup>은  $^{186}\text{Re}$ 과  $^{188}\text{Re}$ 을 DMSA에 표지하는 방법과  $\text{Re(V)-DMSA}$ 의 구조에 관하여 보고하고 있다.  $\text{Re(V)-DMSA}$ 는  $\text{Tc(V)-DMSA}$ <sup>21, 22)</sup>의 경우와 같이  $\text{ReO(DMSA)}_2$ 의 구조를 가지며 carboxylate groups의 방향에 의해 3가지 기하학적 구조이성질체가 존재하는데 각각의 구조이성질체에 대한 특성은 알려져 있지 않다<sup>20)</sup>.

이 연구에서는  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 의 종양의 진단 및 경과 추적에 대한 사용가능성을 알아보기 위하여  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 를 제조하고 종양(sarcoma 180)을 이식한 마우스에서의 생체내 분포를 보았다. 또한  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 의 생체내 분포 결과와 비교하기 위하여  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 를 제조하여 종양을 이식한 마우스에서 생체내 분포를 보았다.  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 는 제조한 DMSA 키트를 사용하여 100  $^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간동안 반응시켜 높은 표지효율(98%)로 얻었다. 혈청내에서의 안정성 실험결과  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 의 표지효율이 2시간 후 83%로 감소한 반면  $^{188}\text{Re(III)-DMSA}$ 와  $^{188}\text{Re perrhenate}$ 는 각각 1%에서 14%로, 1.6%에서 3.4%로 증가 하였다. Yokoyama 등<sup>8)</sup>이 종양을 이식한 마우스에서  $^{99m}\text{Tc(III)-DMSA}$ 가 신장에서의 섭취율이 48시간동안 증가되는 현상을 보고한 반면에 이 실험에서의  $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ 와  $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ 는 모두 신장에서의 섭취율이 감소하였다. 이 결과에서 알칼리에서 표지한 방사성의약품을 3가 상

태의 DMSA가 아닌 5가 상태의 DMSA임을 알 수 있다. 뼈에서의 섭취율은  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 와  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$  모두에서 다른 기관에 비하여 높게 나타났다. 뼈와 신장, 위, 종양, 혈액에서의 섭취율은  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ 가  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 보다 낮게 나타났다. 본 실험에서의  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 결과는 Yokoyama 등<sup>8)</sup>의 암육종(Ehrlich tumor)을 이식한 마우스에서  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 생체내 분포 결과와 유사하였다.

$^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 가 위장에 흡수가 약간 높은 이유는 표지효율이  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ 에 비하여 약간 낮으면서 안정도도 더 떨어지기 때문에 생성된 perhenate 때문이라 추측된다. 그리고 신장 흡수는 혈청내에 오래 돌 경우 생성되는  $^{188}\text{Re}(\text{III})\text{-DMSA}$ 가 원인일 가능성이 크다. 이러한 표지 효율, 안정성, 생체내분포 등의 차이는 레늄과 테크네튬의 원자 직경 차이 또는 산화환원전위 차이에 의한 DMSA 착화체의 안정도 차이에 기인할 수도 있고, 생성된 5가 DMSA가 여러 가지 이성체로 존재하는데 그 이성체들의 존재 비율 차이에 기인할 수도 있다. 따라서 이러한 이성체들 중 어떤 것이 암치료용으로 가장 적당한 것인가를 규명하고 이를 분리 정제 또는 가장 높은 효율로 표지하는 법을 개발하기 위하여 더 많은 연구가 수행되어야 할 것이다.

본 저자들은  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 를 높은 표지효율로 제조하였고 안정성과 종양을 이식한 마우스에 각 시간별 생체내 분포를 관찰한 결과 종양을 영상화 할 수 있다고 보고된  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 결과와 유사하여 특정암 또는 뼈전이암통증 치료에 사용할 수 있을 것으로 생각하며 생체내분포를 개선하기 위하여 앞으로 더 많은 화학적 생물학적 연구가 진행되어야 할 것이다.

## 요 약

암 치료용 방사성의약품으로  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 사용가능성에 대하여 실험하였다. DMSA 키트( $\text{NaHCO}_3$  1.5 mg, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid 1.0 mg, L(+)-ascorbic acid 0.7 mg,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.34 mg, pH 2.9)를 제조하였다. 이 키트에

$^{188}\text{ReO}_4^-$  5 mCi/ 2 ml을 넣어 100℃에서 3시간 반응시킨 후 7%  $\text{NaHCO}_3$ 을 사용하여 pH를 7.5로 조절하였다.  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 표지효율은 98% 이상이었으며,  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 안정성을 실온에서 측정 한 결과 48시간 동안 95%이상으로 나타났다. 혈청내에서의 안정성 시험 결과  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ 의 양은 6시간 후 82%, 48시간 후에 85%로 나타났다. 암육종(Sarcoma 180) 이식 마우스의 꼬리정맥에  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ (111~185 kBq/0.1 ml)을 주사하고 1, 3, 13, 24, 48시간 후 장기를 적출하여 감마선계측기로 각 장기에 섭취된 방사능을 측정하였다. 종양(Sarcoma 180)의 섭취는  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$  투여 후 1 시간에  $0.66 \pm 0.15$ , 3시간에  $0.51 \pm 0.10$ , 24시간에  $0.19 \pm 0.05$ , 48시간에  $0.13 \pm 0.02$  ID/g로 이 실험에 사용한 Sarcoma 180에 대하여는 별로 높지 않았다. 그러나 여러 문헌에 보고된 바 있는  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ 와 약간의 차이가 있지만 생체내분포가 유사하여 표지후 생성된 이성체 연구 및 표지방법의 개선 등 후속연구가 뒤따를 경우 암이나 뼈전이 통증 등의 치료용으로 사용할 가능성이 있음을 알았다.

## 참 고 문 헌

- 1) Larson SM: Mechanisms of localization of gallium-67 in tumor. *Semin Nucl Med* 1978;8(3): 193-203
- 2) Lin TH, Khentigan A, Winchell HS: A  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -chelate substitute for organoradiomercurial renal agents. *J Nucl Med* 1974;15:34-35
- 3) Krejcarek GE, Wicks JH, Heerwald PE, Tucker KL, Kubik VM, Newmark RA, Williams RC: The structure of stannous DMSA chelates. *J Nucl Med* 1976;17:565
- 4) Ikeda I, Inoue O, Kurata K: Preparation of various Tc-99m dimercapto-succinate complexes and their evaluation as radiotracers. *J Nucl Med* 1977;18: 1222-1229
- 5) Taylor AJ, Lallone RL, Hagen PL: Optimal handling of dimercaptosuccinic acid for quantitative renal scanning. *J Nucl Med* 1980;21: 1190-1193
- 6) Moretti JL, Rapin JR, Saccavini JC, Lageron A, Poncin ML, Bardy A: 2,3-Dimercaptosuccinic

- acid chelates-1. structure and pharmacokinetic studies. *Int J Nucl Med Biol* 1984;11:270-274
- 7) Yokoyama A, Hata N, Saji H, Horiuchi K, Tanaka H, Morita R, Torizuka K: Chemically designed  $^{99m}\text{Tc}$ -Tc radiopharmaceuticals for the tumor diagnosis:  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. *J Nucl Med* 1981;22:p69
  - 8) Yokoyama A, Hata N, Horiuchi K, Masuda H, Saji H, Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Torizuka K: The design of a pentavalent  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent. *Int J Nucl Med Biol* 1985;12:273-279
  - 9) 임상무, 홍성운, 오옥두, 이명철, 고창순: 염기성  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA의 Walker 256 암육종 이식백서에서 중앙섭취율에 관한 연구. *대한핵의학회지* 1988;22(1): 65-76
  - 10) Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Mori T, Hamanaka D, Shimazu A, Ikekubo K, Makimoto K, Iieda Y, Konishi J, Morita R, Hata N, Horiuchi K, Yokoyama A, Torizuka K, Kuma K: A new imaging agent medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1984;25:323-325
  - 11) Ohta H, Endo K, Fujita T, Nakajima T, Sakahara H, Torizuka K, Shimizu Y, Hata N, Masuda H, Horiuchi K, Yokoyama A, Ikekubo K, Inoue N, Tamura K, Kotoura Y, Ishii M, Yoshizumi M: Imaging of soft tissue tumours with Tc(V)- $^{99m}\text{Tc}$  dimercaptosuccinic acid. A new tumour-seeking agent. *Clin Nucl Med* 1984;10:568-572
  - 12) Ohta H, Ishii M, Yoshizumi M, Endo K, Fujita T, Nakajima T, Sakahara H, Torizuka K, Kotoura Y, Yokoyama A, Higuchi K: Is ECT imaging with Tc(V)- $^{99m}\text{Tc}$  dimercaptosuccinic acid useful to detect lung metastases of osteosarcoma? *Clin Nucl Med* 1985;10:13-15
  - 13) Ohta H, Ishii M, Yoshizumi M, Endo K, Sakahara H, Nakajima T, Yomoda I, Masuda H, Horiuchi K, Hata N, Yokoyama A, Torizuka K: A comparison of the tumor seeking agent Tc- $^{99m}\text{Tc}$ (V) dimercaptosuccinic acid and the renal imaging agent Tc- $^{99m}\text{Tc}$  dimercaptosuccinic acid in humans. *Clin Nucl Med* 1985;10:167-170
  - 14) Ohta H, Endo K, Fujita T, Konishi J, Torizuka K, Horiuchi K, Yokoyama A: Clinical evaluation of tumour imaging using  $^{99m}\text{Tc}$ (V) dimercaptosuccinic acid, a new tumour-seeking agent. *Nucl Med Commun* 1988;9:105-116
  - 15) Westera G, Gadze A, Horst W: A convenient method for the preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ (V)dimercaptosuccinic acid( $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA). *Int J Appl Radiat Isot* 1985;36:311-312
  - 16) Ohta H, Endo K, Fujita T, Nakashima T, Sakahara H, Torizuka K, Shimizu Y, Ishii Y, Makimoto K, Hata N, Horiuchi K, Yokoyama A, Ishii M: Imaging of head and neck tumors with technetium(V)- $^{99m}\text{Tc}$  DMSA, a new tumor-seeking agent. *Clin Nucl Med* 1985;10:855-860
  - 17) Watkinson JC, Lazarus CR, Mistry R, Shaheen OH, Maisey MN, Clarke SE: Tc- $^{99m}\text{Tc}$ (V) dimercaptosuccinic acid uptake in patients with head and neck squamous carcinoma: Experience in imaging. *J Nucl Med* 1989;30:174-180
  - 18) Clarke SEM, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN: Pentavalent [ $^{99m}\text{Tc}$ ]DMSA, [ $^{131}\text{I}$ ] MIBG, and [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MDP-an evaluation of the thyroid. *J Nucl Med* 1988;29:33-38
  - 19) Bisunadan MM, Blower PJ, Clarke SEM, Singh J, Went MJ: Synthesis and characterization of [ $^{186}\text{Re}$ ]Rhenium(V) dimercaptosuccinic acid: a possible tumor radiotherapy agent. *Appl Radiat Isot* 1991;42(2):167-171
  - 20) Singh J, Reghebi K, Lazarus CR, Clarke SEM, Callahan AP, Knappjr FF, Blower PJ: Studies on the preparation and isomeric composition of  $^{186}\text{Re}$ -and  $^{188}\text{Re}$ -pentavalent Rhenium dimercaptosuccinic acid complex. *Nucl Med Commun* 1993; 14:197-203
  - 21) Blower PJ, Singh J, Clarke SEM: The chemical identity of pentavalent technetium- $^{99m}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid. *J Nucl Med* 1991;32:845-849
  - 22) Blower PJ, Singh J, Clarke SEM: The chemical identity of pentavalent technetium-DMSA and editorial: small coordination complexes in tumor imaging. *J Nucl Med* 1992;33:469