

## CT-26 선암을 접종한 마우스에서 Iodine-131-Iodomisonidazole의 생체분포 및 종양저산소증의 영상화

원광대학교 의과대학 핵의학과 및 진단방사선과, Texas대학교 의과대학 핵의학과,<sup>1</sup> 전남의대 미생물학교실<sup>2</sup>

김혜원 · 김창근 · 윤권하 · 김현정 · 정선관 · 노병석

David J Yang<sup>1</sup> · E Edmund Kim<sup>1</sup> · 이현철<sup>2</sup>

### Biodistribution of Iodine-131-Iodomisonidazole and Imaging of Tumor Hypoxia in Mice bearing CT-26 Adenocarcinoma

Hye-Won Kim, M.D., Chang-Guhn Kim, M.D., Kwon-Ha Yoon, M.D., Hyun-Jeong Kim, M.D., Seon-Kwan Juhng, M.D., Byung-Suk Roh, M.D., David J Yang, Ph.D.,<sup>1</sup> E Edmund Kim, M.D.,<sup>1</sup> Hyun-Chul Lee, M.D.<sup>2</sup>

*Departements of Nuclear Medicine & Diagnostic Radiology, Wonkwang University Hospital, Iksan, Korea; Departement of Nuclear Medicine,<sup>1</sup> University of Texas, Houston, Tx., USA; Departement of microbiology,<sup>2</sup> Chonnam University, Medical School, Kwangju, Korea*

#### Abstract

**Purpose:** Misonidazole is a radiosensitizer that binds in hypoxic cells. The purpose of this study was to find out the feasibility of I-131-Iodomisonidazole (IMISO) for imaging of tumor hypoxia. **Materials and Methods:** Tosyl precursor was dissolved in acetonitrile and I-131-NaI was added to synthesize IMISO. Balb/c mice inoculated with CT-26 adenocarcinoma were injected with IMISO. Mice were sacrificed at 1, 2, 4, 24 hr and % of injected dose per gram of tissue (%ID/g) was determined. For scintigraphy and MRI, mouse bearing CT-26 adenocarcinoma was administered with IMISO and imaging was performed 4 hr after. Then, mouse body was fixed and microtomed slice was placed on radiographic film for autoradiography. **Results:** %ID/g of tumor was 1.64 (1h), 0.98 (2h), 0.85 (4h) and 0.20 (24h), respectively. At 24h, %ID/g of tumor was higher than that of all other tissues except thyroid. Tumor to muscle ratio increased with time and tumor to blood ratio also increased with time and reached 1.53 at 24 hr. On autoradiogram, tumor was well visualized as an increased activity in central hypoxic area of the tumor which corresponds to the area of high signal intensity on T2-weighted MR image. On scintigraphy, tumor uptake was visualized. **Conclusion:** This results suggest that IMISO may have a potential for tumor hypoxia imaging in mouse model. However, further study is needed to improve it's localization in tumor tissue and to achieve acceptable images of tumor hypoxia. (Korean J Nucl Med 1999;33:289-97)

**Key Words:** Iodine-131-Iodomisonidazole, Tumor hypoxia, Biodistribution, Autoradiography

Received Nov. 2, 1998; revision accepted May 14, 1999

Corresponding Author: Chang-Guhn Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Wonkwang University Hospital, 344-2, Sinyongdong, Iksan, Chonbuk 570-711, Korea

Tel: (0653) 850-1512, Fax: (0653) 851-4749, E-mail: leokim@wonnmns.wonkwang.ac.kr

※ 이 연구는 1998년도 원광대학교 연구비 지원으로 이루어짐.

## 서 론

산소분자는 세포의 인산화에 필수적이고 확산에 의해 운반되므로 종양 모세혈관으로부터의 산소공급이 수요에 부응하지 못하면 종양세포는 저산소증을 초래하게 된다. 저산소증 종양(hypoxic tumor)은 방사선 치료에 잘 반응하지 않는다는 사실이 오랫동안 알려져왔다.<sup>1,2)</sup> 정상 산소분압을 유지하고 있는 종양세포와 같은 정도의 세포독성 효과를 얻으려면 저산소증 종양은 2~3배의 방사선 조사를 필요로 한다.<sup>3)</sup> 종양의 저산소증 여부가 방사선 치료에 큰 영향을 주는데도 불구하고 종양의 저산소증을 평가할 수 있는, 임상에 실제적으로 적용할 수 있는 마땅한 방법이 없었고 산소전극을 이용하여 종양조직의 산소분압을 직접 측정하는 방법은 매우 침습적이고 어려워서 임상에 이용하기가 곤란하다.<sup>4)</sup>

Chapman<sup>5)</sup>이 방사성화합물인 2-nitroimidazole을 이용하여 비침습적으로 저산소증 종양의 영상화를 제안한 이래 여러 가지 방사성화합물이 개발되었다.<sup>6-10)</sup> Misonidazole은 방사선감수체(radiosensitizer)인 2-nitroimidazole의 유사체로서 저산소 세포에 선택적으로 결합한다.<sup>11,12)</sup> 최근 misonidazole을 이용한 연구가 많이 보고되고 있고 Fluoromisonidazole, Fluoroerythronitroimidazole, Iodomisonidazole, Iodoerythronitroimidazole, Tc-99m-labeled nitroimidazole 등이 개발되었다.<sup>7-10,13,14)</sup>

Fluoromisonidazole은 유망한 방사성의약품이나 F-18이 양전자방출 핵종이기 때문에 PET 스캐너를 사용해야 하고, 그 밖에 종양 섭취가 만족스럽지 못하거나, 세포독성, 혈중단백과의 결합, 방사합성과정의 번거로움 등으로 인해 대부분 아직 임상에 이용되지 못하고 있고 일부 방사성의약품이 임상시험 중인 실정이다.<sup>8)</sup>

Cherif 등<sup>9)</sup>이 Fluoromisonidazole의 F-18 대신 I-131로 표지한 Iodomisonidazole의 개발에 대해 보고한 이래 이에 대한 연구가 거의 없다. 이에 저자들은 Cherif 등<sup>9)</sup>이 개발한 I-131-Iodomisonidazole (IMISO)을 이용하여 CT-26 선암을 접종한 마우스에서 Iodomisonidazole의 생체분포를 측정하고 자

가방사영상 및 신티그라피를 시행하여 종양 저산소증의 영상화가 가능한지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 방사성의약품 합성(I-131-Iodomisonidazole, IMISO)

Tosyl-misonidazole 5 mg을 0.2 ml acetonitrile에 녹인 후 20  $\mu$  l의 I-131-NaI (600  $\mu$  Ci)를 첨가하여 90°C에서 15분 동안 가열하였다. 화합물을 실온에서 식힌 후 silica Sep-Pak column에 통과시키고 에테르 2.5 ml로 용출한 후 질소가스로 증발시켰다. 1 N HCl 0.5 ml를 첨가하여 90°C에서 5분 동안 가열한 뒤 1 N NaOH 0.4 ml와 1 N NaHCO<sub>3</sub> 0.2 ml를 첨가한 뒤 0.22  $\mu$  m 여과지로 여과시켜 최종산물을 얻었다(360  $\mu$  Ci). 이 최종산물을 이용하여 크로마토그라피를 시행하여 표지율을 얻었다. 고정상은 TLC plate, Silica Gel (Aldrich), 이동상은 water: acetonitril=19:1을 사용하여 TLC 크로마토그라피를 시행하였고 그 결과를 TLC 스캐너(Imaging Scanner System 200, Bioscan)로 판독하였다. 방사합성 개요 및 화학구조는 Fig. 1과 같다.

### 2. 생체분포

체중 30 g의 Balb/c 마우스 13마리에 CT-26 adenocarcinoma (ATCC, 1.0x10<sup>6</sup> cells/mouse)를 대퇴부 피하에 접종한 후 12마리는 생체분포에, 1마리는 자가방사영상 및 신티그라피에 사용하였다.

배양 3주 후에 IMISO를 꼬리정맥을 통해 0.74 MBq (20  $\mu$  Ci)를 주입하고 1, 2, 4, 24시간 후에 각각 3마리씩 희생시켜 주요 장기를 적출하였고 갑상선의 경우 갑상선부위의 기관(trachea)과 주위 연부조직을 일부 포함하여 적출하였다. 감마선계측기를 사용하여 %ID/g (percent injected dose per gram of tissue weight)를 구하였다(%ID/g=장기의 cpm/총주입량/장기의 중량).

### 3. 신티그라피 및 자가방사영상

IMISO 3.7 MBq (100  $\mu$  Ci)를 꼬리 정맥에 주입하고 4시간 후에 감마카메라(VERTEX EPIC, AD-

AC, U.S.A)와 평행다공 중에너지 조준기를 이용하여 영상을 얻어서 IMISO가 종양에 잘 섭취되는지 관찰하였다.

자가방사영상은 IMISO 3.7 MBq (100  $\mu$ Ci)를 꼬리 정맥에 주입하고 4시간 후 마우스를 희생시켜서 4% carboxymethyl cellulose로 블록을 만든 뒤 드라이아이스로 얼려서(3시간) 동결미세절편기(King Cryomicrotome, SK industry Co., Korea)를 사용하여 70  $\mu$ m 두께의 관상절편을 얻어서 동결 건조시킨 후 X-선 필름(X-Omart AR, Kodak)에 12시간 노출시켰다.

CT 영상은 HiSpeed Advantage (GE Medical

System, Milwaukee, U.S.A.)를 이용하여 5 mm의 절편 두께로 비조영 관상영상을 얻었고, MR 영상은 1.0T Magnetom (Siemens, Erlangen, Germany)을 이용하여 4 mm의 절편 두께로 T2강조 관상영상 (TR/TE 2000/90)을 얻어 신티그라피 및 자가방사영상과 비교하였다.

## 결 과

방사합성 수득율은 60%이었고 Radio-TLC로 확인한 표지율은 약 88%이었다(Fig. 2). 생체분포 (%ID/g)는 Table 1과 같다. 종양 섭취(%ID/g)는

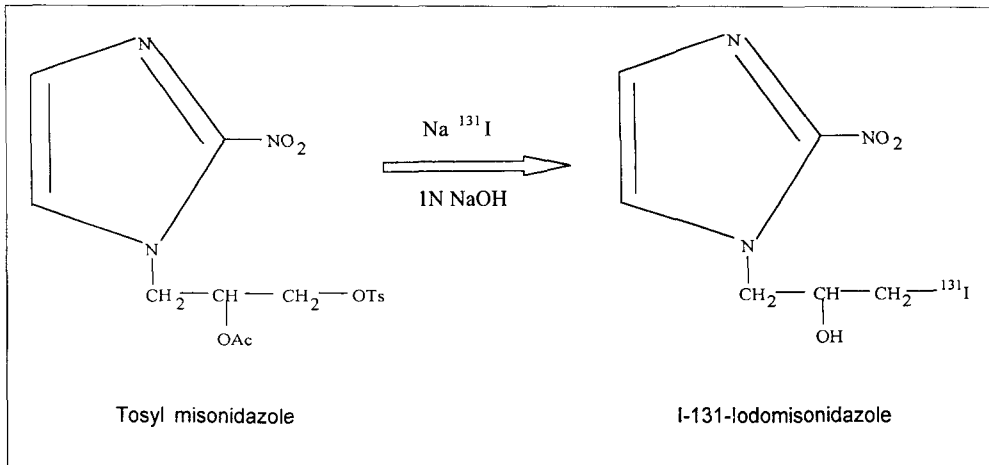


Fig. 1. Chemical structure of I-131-Iodomisonidazole.

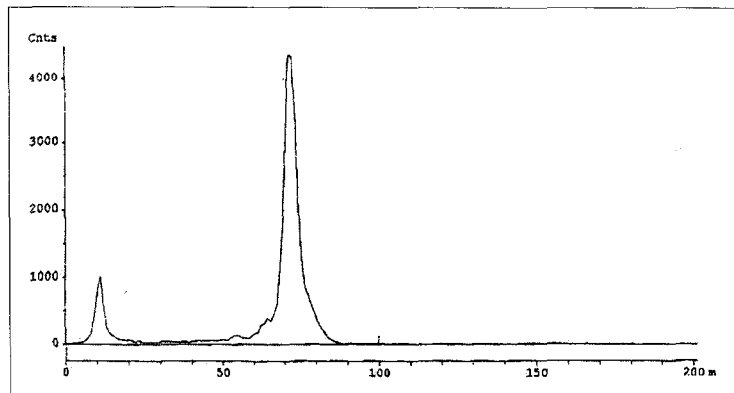


Fig. 2. Radio-TLC analysis of I-131-Iodomisonidazole. Labelling efficiency is 88% (acetonitril:water=19:1, solid phase: TLC SG).

IMISO 주사 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 1.64, 0.98, 0.85, 0.20 이었다. 종양 섭취는 주사 후 24시간에 갑상선을 제외한 모든 장기보다 높았고 주사 후 4시간에는 혈액, 소장, 갑상선을 제외한 모든 장기보다 높았다. 갑상선 섭취는 주사 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 16.87, 31.34, 55.23, 20.52로서 4시간에 최고치에 도달한 후 감소하였고 대부분의 방사능은 신장과 간을 통해 배설되었다. 종양/근육비는 주사 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 2.08, 2.13, 2.68, 2.99로서 시간이 지남에 따라 증가하였고, 종양/혈액비도 주사 후 1,

2, 4, 24시간에 각각 0.57, 0.62, 0.76, 1.53으로서 시간이 지남에 따라 증가하였다(Fig. 3).

주사 후 4시간에 얻은 자가방사영상에서 종양의 중심부에 IMISO가 불균일하게 섭취되어 종양을 잘 관찰할 수 있었으며 이 섭취부위는 T2강조 자기공명영상에서 고신호 강도를 보이는 부위와 일치하였다(Fig. 4). 주사 후 4시간에 얻은 신틸그래피에서 종양섭취를 관찰 할 수 있었다(Fig. 5).

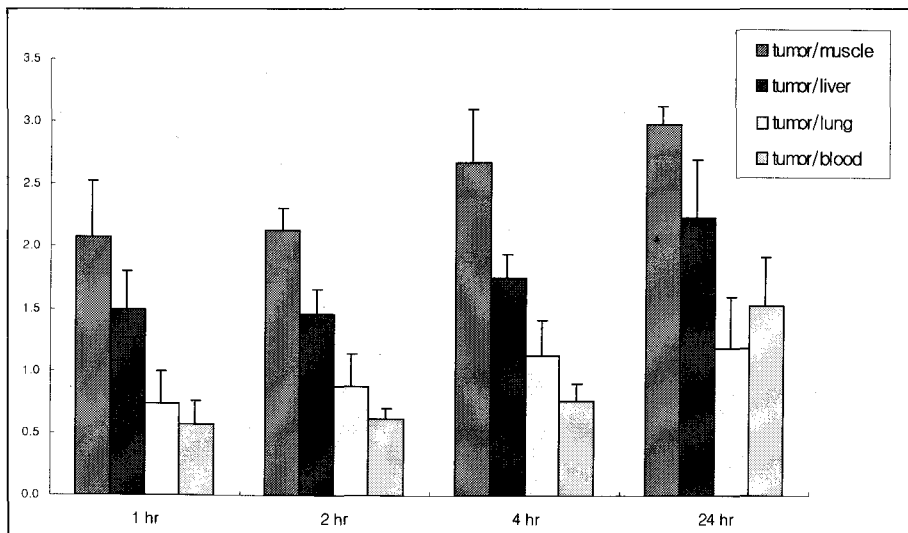


Fig. 3. Tumor to tissue ratios of I-131-Iodomisonidazole in mice. Tumor to muscle ratio increases with time and approaches 3.0 at 24 hour. Tumor to blood ratio increases with time and reaches 1.53 at 24 hour.

Table 1. Biodistribution of 1-131-Iodomisonidazole (IMISO) in Mice (%ID/g)

Organ	1 hr	2 hr	4 hr	24 hr
Blood	3.12±0.99	1.59±0.16	1.13±0.41	0.13±0.04
Lung	2.37±0.68	1.16±0.27	0.75±0.23	0.17±0.04
Liver	1.12±0.14	0.68±0.13	0.48±0.16	0.09±0.01
Kidney	2.26±0.43	1.00±0.13	0.79±0.22	0.11±0.02
Muscle	0.80±0.14	0.46±0.02	0.34±0.20	0.07±0.02
Intestine	1.57±0.05	1.04±0.07	0.91±0.22	0.13±0.07
Tumor	1.64±0.17	0.98±0.11	0.85±0.38	0.20±0.04
Thyroid	16.87±5.93	31.35±6.39	55.23±13.97	20.52±5.00

Values are mean±S.D. (n=3).

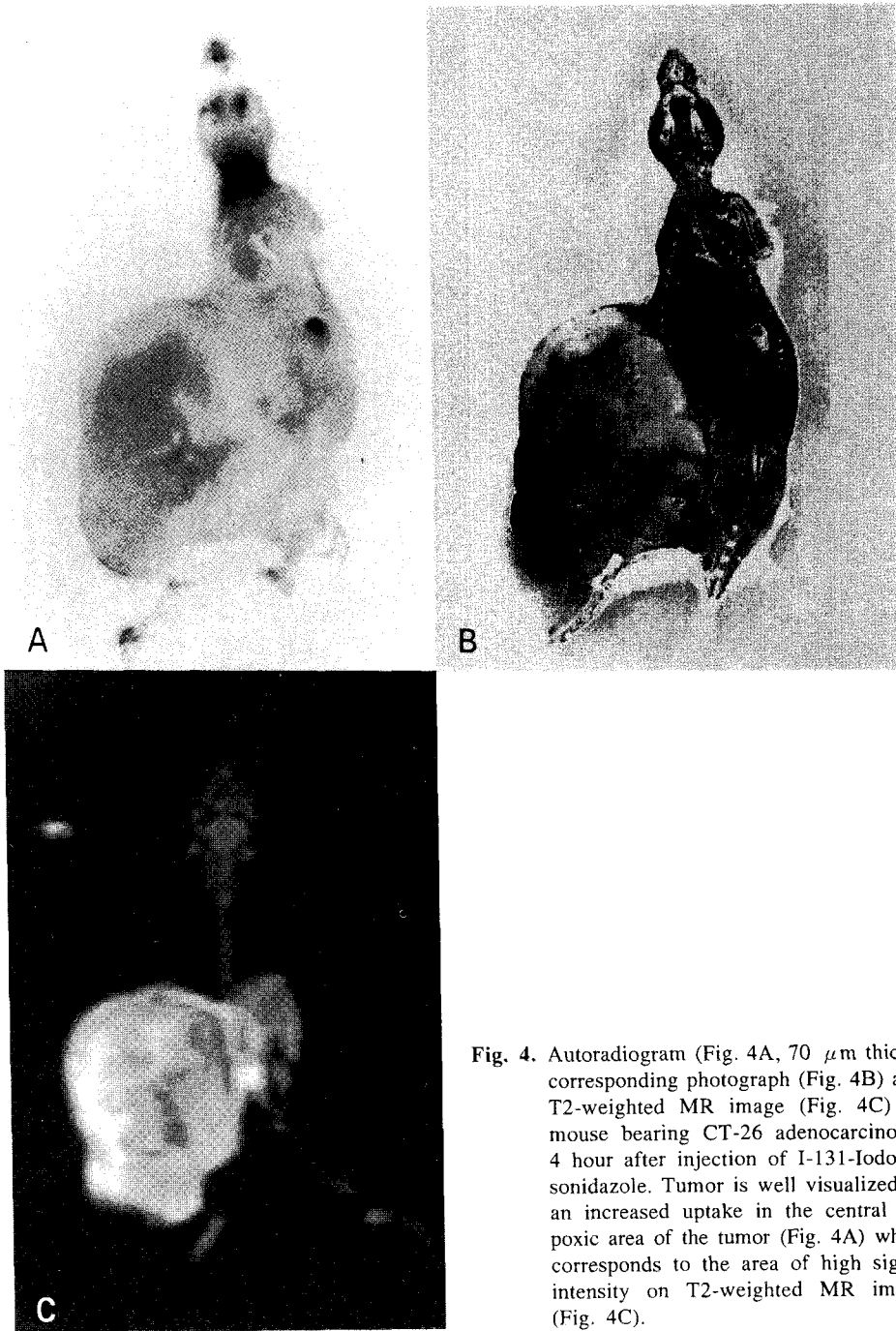


Fig. 4. Autoradiogram (Fig. 4A, 70  $\mu$ m thick), corresponding photograph (Fig. 4B) and T2-weighted MR image (Fig. 4C) of mouse bearing CT-26 adenocarcinoma 4 hour after injection of I-131-Iodomisonidazole. Tumor is well visualized as an increased uptake in the central hypoxic area of the tumor (Fig. 4A) which corresponds to the area of high signal intensity on T2-weighted MR image (Fig. 4C).

## 고 찰

방사선 치료시 저산소증 종양의 산소효과(oxygen

effect)를 극복하기 위해 여러 가지 방법이 모색되었는데 종양의 산소화를 향상시키기 위한 고압산소의 사용, 저산소증 세포에 결합하는 방사선감수제(radiosensitizer)의 사용, 분할조사(fractionated radiation)

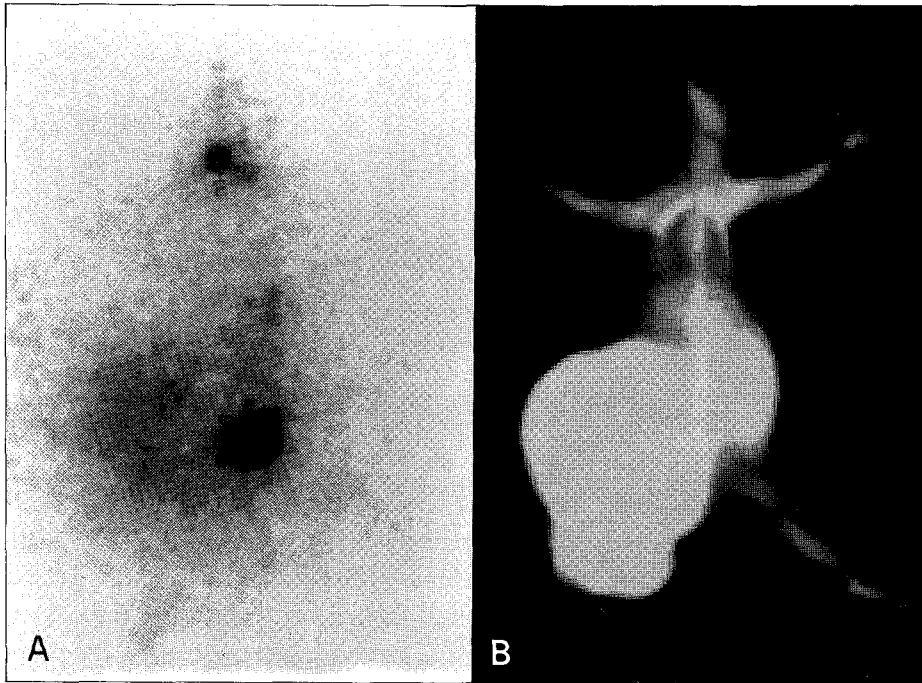


Fig. 5. Planar scintigraphy (Fig. 5A) and CT (Fig. 5B) of mouse bearing CT-26 adenocarcinoma at 4 hour after injection of I-131-odmisonidazole. Tumor is visualized in left buttock. Note high activity in thyroid and urinary bladder. Corresponding CT shows homogeneous mass and no significant information on tumor nature.

등이 그 예이다.<sup>15-17)</sup> 그러나 이러한 치료에도 불구하고 많은 보고에서 치료성적이 만족스럽지 못하였는데 이는 대부분 연구대상 종양에서 저산소증의 존재를 확인하지 못하였기 때문으로 추정하고 있다. 따라서 종양의 저산소증을 치료전에 확인하는 것이 임상적으로 중요하다. 최근 산소 전극을 이용하여 종양조직에 직접 산소분압을 측정하는 방법이 보고되었으나 매우 침습적이고 임상적으로 이용하기 어렵다.<sup>4)</sup>

Misonidazole은 세포내에 nitroreductase에 의해 환원되고 세포분압이 낮을 때 세포 내 거대분자와 결합하여 저산소증세포에 선택적으로 축적된다.<sup>11,12)</sup> 조직의 산소분압이 낮을수록 misonidazole의 농도가 증가하는 역상관계가 있음이 알려져 있다.<sup>18,19)</sup> 이에 misonidazole에 방사성동위원소를 표지하여 종양의 저산소증을 비침습적으로 평가하고자 하는 시도가 이루어지고 있고 일부 임상연구가 보고되었다.<sup>20,21)</sup>

Mannan 등<sup>22)</sup>이 여러 가지 2-Nitroimidazole 유도체를 비교한 보고에 의하면, I-125-1-(2-Fluoro-4-iodo-2,4-dideoxy- $\beta$ -L-xylopyranosyl)-2-nitroimidazole (FIAZP), C-14-misonidazole, I-125-1-(5-Iodo-5-deoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole (IAZA), I-125-1-(5-Iodo-5-deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-nitroimidazole (IAZR)의 종양/혈액비는 24시간에 각각 5.9, 8.4, 5.6, 5.5로서 본 연구 결과인 1.5보다 훨씬 높았고 H-3-misonidazole, H-3-Fluoromisonidazole, I-125-1-(6-iodo-6-deoxy- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-nitroimidazole (IAZG)의 경우 2, 4, 24시간에 각각 1.9, 2.5, 1.4로서 본 연구의 결과와 유사하였고, Br-82-Bromomisonidazole을 이용한 다른 두 보고에서는 2, 3시간에 각각 0.4, 0.7로서 본 연구의 결과보다 종양/혈액비가 낮았다.

본 연구에서 종양/혈액비가 비교적 낮았던 이유는, 갑상선의 %ID가 1시간부터 매우 높았던 것으로 보아 생체내 탈요오드화가 신속히 그리고 지속적인

로 이루어졌음을 알 수 있고 그로 인해 유리요오드가 혈중에 계속 존재하기 때문으로 추정된다.

F-18-Fluoroerythronitroimidazole (FETNIM)과 F-18-Fluoromisonidazole (FMISO)를 이용한 Yang 등<sup>13)</sup>의 보고에 의하면 불소이온이 뼈에 친화성이 있음에도 불구하고 뼈의 %ID가 낮아 탈불소화가 거의 일어나지 않았다고 하였고 따라서 종양/혈액비도 FETNIM의 경우 1, 2, 4시간에 각각 2.3, 2.4, 8.0 이었고, FMISO의 경우 1.6, 2.2, 3.8 로서 비교적 높았다고 생각된다. 한편 I-131로 표지된 IMISO와 Iodoerythronitroimidazole (IETNIM)을 이용한 Cherif 등<sup>9)</sup>의 보고에서는 IMISO의 경우 종양/혈액비가 1, 2, 4시간에 각각 0.9, 0.9, 1.0 이었으며, IETNIM의 경우 종양/혈액비가 1, 2, 4시간에 각각 0.8, 0.9, 0.9 로서 본 연구의 결과와 비슷하였고 역시 갑상선의 %ID가 IMISO의 경우 163.2, 309.1, 587.1 이었고 IETNIM의 경우 130.4, 258.4, 422.3인 점으로 미루어 볼 때 요오드 화합물의 경우 탈요오드화가 지속적으로 이루어져서 유리된 요오드가 계속 혈중에 존재함으로써 종양/혈액비가 낮아지는 원인이 아닌가 추정된다. 한편, Ballinger 등<sup>10)</sup>이 Tc-99m으로 표지된 2-Nitroimidazole (BMS 181321)을 이용, 3종류의 종양을 접종한 마우스를 대상으로 한 실험에서 종양/혈액비가 모든 시간대에 항상 1미만이였다. 주사 후 2시간에 종양 섭취는 0.55 (%ID/g), 혈액 섭취는 1.75, 종양/혈액 섭취비는 0.31, 종양/근육 섭취비는 2.63이었고 본 연구에서는 각각 0.98, 1.59, 0.62, 2.13이었다. Ballinger 등<sup>10)</sup>은 종양/혈액비가 낮은 이유로 그들이 사용한 방사성의약품의 옥탄올/물 분획계수(octanol/water partition coefficient)가 높는데 일부 기인한 것으로 추정하였다. 따라서 옥탄올/물 분획계수도 종양/혈액비에 관여하는 요인으로 생각된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 종양저산소증의 영상화를 위한 방사성의약품의 연구결과가 매우 다양한데 다음과 같은 몇 가지 이유를 추정할 수 있다.

첫째, 방사성의약품의 화학구조상의 차이 및 그 안정성에 따라 생체분포가 달라질 수 있으며 방사성 핵종의 표지 위치에 따라서도 안정성이 달라질 수 있어 혈중의 유리 표지핵종 또는 대사산물에 의해

종양/혈액비에 영향을 미칠 수 있으며, 둘째, 분획계수 또는 지방친화성(lipophilicity)의 정도에 따라 세포막을 얼마나 잘 통과하여 종양에 섭취되는가 여부 셋째, 실험대상 종양의 저산소증 정도(ischemic severity), 종양조직의 저산소분획(hypoxic fraction), 종양의 크기, 종양세포의 허혈에 대한 예민성(종양세포의 종류), 종양의 혈관성 등에 따라 방사성의약품의 종양섭취가 다양할 수 있으며, 넷째, 실험 프로토콜의 차이 등에 의해서도 다양한 결과가 나올 수 있다고 생각된다. 종양조직을 채취할 때 종양의 어느 부위에서 표본을 채취하는가에 따라서도 종양섭취 결과가 달라질 수 있는데 이미 괴사된 부위는 방사성의약품이 섭취될 가능성이 낮기 때문이다.

본 연구 및 Cherif 등<sup>9)</sup>의 연구에서 방사성의약품의 탈요오드화가 쉽게 이루어져 종양/혈액비를 감소시키는 요인으로 해석되는데, 이는 요오드의 화학적 특성에 의해 요오드화합물이 생체내에서 불안정하다는 일반적 사실에 기인한다고 생각되나 Iodomisonidazole의 탈요오드화에 대한 구체적인 이유는 잘 알려져 있지 않다.

저자들이 사용한 IMISO의 표지율이 약 88%이었기 때문에 여기에 포함된 12%의 유리요오드에 의해 혈중농도가 증가되고 종양/혈액 섭취비가 낮아지는 등 생체분포가 영향을 받았을 가능성이 있어 진정한 IMISO의 생체분포로 보기 어렵다는 비판이 있을 수 있다. 그러나 IMISO의 탈요오드화가 신속히 이루어지기 때문에 전반적인 체내동태를 해석하는데는 큰 무리가 없으리라 생각된다.

본 연구에서 비록 종양/혈액비는 다소 낮았지만 종양/혈액 및 종양/근육비가 시간이 지남에 따라 증가하여 근육부위 종양의 영상화는 가능성이 있다고 여겨지나 신장, 소장, 폐, 간의 방사능이 비교적 높아서 복강이나 흉강의 종양을 영상화하기는 어려울 것으로 생각된다.

T2강조 자기공명영상에서 종양의 중심부에 허혈성 괴사로 생각되는 고신호 강도 부위가 관찰되고 자가방사영상에서 이 부위에 방사능이 뚜렷하게 축적되었으나 종양의 주변부에서는 방사능 축적이 훨씬 적었다. 주사 후 4시간에 얻은 신틸그래피에서 종양을 관찰할 수 있었다. 주사 후 4시간의 종양/혈

액비는 0.76인데 비해 24시간의 종양/혈액비는 1.53으로 4시간에 비해 2배이므로 주사 후 24시간에 신티그라피 영상을 얻는다면 종양을 더 뚜렷하게 관찰할 수 있을 것으로 기대된다. 조영전 CT에서는 종양의 내부성상을 파악할 수 있는 특별한 소견이 관찰되지 않았다.

본 연구의 제한점은 Iodomisonidazole의 안정성을 검사하기 위해 *in vitro* 및 *in vivo* 안정성 검사를 시행하지 않았고 방사합성 후 최종산물로부터 유리요오드를 완전히 분리제거하지 않아 생체분포에 영향을 주었다는 점이다.

### 요 약

**목적:** 저산소 세포에 결합하는 I-131-Iodomisonidazole (IMISO)을 이용하여 CT-26 선암을 접종한 마우스를 대상으로 생체분포와 신티그라피 및 자가방사영상을 얻어 저산소증 종양의 영상화가 가능한지 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** Tosyl-misonidazole에 I-131-NaI를 첨가하여 IMISO를 방사합성하였고, CT-26 선암을 대퇴부 피하에 접종한 마우스에 IMISO를 주입 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 3마리씩 희생시켜 생체분포를 측정하였다. IMISO 주입 후 4시간에 신티그라피를 시행하고 동결미세절편기로 관상절편을 얻어 자가방사영상을 얻었다. T2강조 자기공명영상을 얻어 자가방사영상과 비교하였다. **결과:** 종양섭취(%ID/g)는 IMISO 주사 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 1.64, 0.98, 0.85, 0.20이었다. 종양섭취는 주사 후 24시간에 갑상선을 제외한 모든 장기보다 높았다. 종양/근육비는 주사 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 2.08, 2.13, 2.68, 2.99로서 시간이 지남에 따라 증가하였고, 종양/혈액비도 주사 후 1, 2, 4, 24시간에 각각 0.57, 0.62, 0.76, 1.53 으로서 시간이 지남에 따라 증가하였다. 자가방사영상에서 종양의 중심부에 방사능이 축적되어 종양을 뚜렷이 관찰할 수 있었고 이 부위는 T2강조 자기공명영상에서 고신호 강도로 관찰되었다. 주사 후 4시간에 얻은 신티그라피에서 종양섭취를 관찰할 수 있었다. **결론:** IMISO를 이용하여 마우스의 대퇴부 피하에 접종한 CT-26 선암의 종양저산소증을 영상화할 수는 있었

으나 보다 만족스런 영상을 얻기 위해서는 종양섭취를 향상시킬 수 있는 방법이 더 강구되어야 할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. Concentration of oxygen dissolved in tissues at time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638-48.
- 2) Moulder JE, Rockwell S. Tumor hypoxia: its impact on cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1987;5:313-41.
- 3) Dische S. A review of hypoxic-cell radiosensitization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:147-52.
- 4) Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, Coia LR, Moldofsky PJ, Harts WH, et al. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relation-ship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14: 831-8.
- 5) Chapman JD. Hypoxic sensitizers: implication for radiation therapy. *N Engl J Med* 1979;301:1429-32.
- 6) Grunbaum Z, Freauff SJ, Krohn KA, Wilbur DS, Magee S, Rasey JS. Synthesis and characterization of congeners of misonidazole for imaging hypoxia. *J Nucl Med* 1987;28:68-75
- 7) Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellen TK, Graham MM, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]Fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 22:199-212.
- 8) Mannan RH, Somayaji VV, Lee J, Mercer JR, Chapman JD, Wiebe LI. Radioiodinated 1-(5-iodo-5-deoxy-β-D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole (iodoazomycin arabinoside:IAZA): A novel marker of tissue hypoxia. *J Nucl Med* 1991;32: 1764-70.
- 9) Cherif A, Wallace S, Yang DJ, Newman RA, Harrod VL, Normoo A, et al. Development of new markers for hypoxic cells: [<sup>131</sup>I]Iodomisonidazole and [<sup>131</sup>I]Iodoerythonitroimidazole. *J Drug Target* 1996;4:31-9.
- 10) Ballinger JR, Kee JWM, Rauth AM. *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of a Technetium-99m-Labeled



- 2-Nitroimidazole(BMS181321) as a Marker of Tumor Hypoxia. *J Nucl Med* 1996;37:1023-31.
- 11) Varghese AJ, Whitmore GF. Binding to cellular macromolecules as a possible mechanism for the cytotoxicity of misonidazole. *Cancer Res* 1980; 40:2165-9.
  - 12) Chapman JD, Franko AJ, Sharplin J. A marker for hypoxic cells in tumors with potential clinical applicability. *Br J Cancer* 1981;43:546-50.
  - 13) Yang DJ, Wallace S, Cherif A, Li C, Gretzer MB, Kim EE, et al. Development of F-18-labeled fluoroerhythronitroimidazole as a PET agent for imaging tumor hypoxia. *Radiology* 1995;194:795-800.
  - 14) 정재민, 이용진, 김영주, 장영수, 광철은, 이동수 등. 저산소증 암조직의 영상화를 위한 [F-18]Fluoroerythronitroimidazole의 자동합성 및 생체 내 분포. *대한핵의학학회지* 1996;30:458(초록).
  - 15) Fischer JJ, Rockwell S, Martin DF. Perfluorochemicals and hyperbaric oxygen in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:95-102.
  - 16) Phillips TL, Wasserman TH, Stets J, Brady LW. Clinical trials of hypoxic cell sensitizers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:327-34.
  - 17) Fowler JF, Denekamp J, Page AL, Begg AC, Field SB, Butler K. Fractionation with X-rays and neutrons in mice: response of skin and C3H mammary tumors. *Br J Radiol* 1972;45:237-49.
  - 18) Rasey JS, Nelson NJ, Chin L, Evans ML, Grunbaum Z. Characterization of the binding of labeled fluoromisonidazole in cells *in vitro*. *Radiat Res* 1990;122:301-8.
  - 19) Groshar D, McEwan AJB, Parliament MB, Urtasun RC, Golberg LE, Hoskinson M, et al. Imaging tumor hypoxia and tumor perfusion. *J Nuc Med* 1993;34:885-8.
  - 20) Valk PE, Mathis CA, Prados MD, Gilbert JC, Budinger TF. Hypoxia in human gliomas: Demonstration by PET with Fluorine-18-Fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 1992;33:2133-7.
  - 21) Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazole: A pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:417-28.
  - 22) Mannan RH, Mercer JR, Wiebe LI, Somayaji VV, Chapman JD. Radioiodinated 1-(2-Fluoro-4-iodo-2,4-dideoxy- $\beta$ -L-xylopyranosyl)-2-nitroimidazole: A Novel Probe for the Noninvasive Assessment of Tumor Hypoxia. *Radiation Res* 1992;132:368-74.