

^{99m}Tc -HMPAO 표지효율에 대한 고찰

서울대학교병원 핵의학과

현준호 · 임현진 · 김하균 · 조성욱 · 김진의

Study on Labeling Efficiency of ^{99m}Tc -HMPAO

Jun Ho Hyeon, Hyeon Jin Lim, Ha Kyun Kim, Seong Uk Cho, Jin Eui Kim

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

Purpose : The labeling efficiency of radiopharmaceuticals in nuclear medicine is important in terms of accuracy and reliability of the examination. Usually ^{99m}Tc -HMPAO used for brain SPECT scan is chemically unstable since lots of impurities are existing. Therefore, occurrence of loss of labeling efficiency is easy to appear. In this paper, labeling and use of ^{99m}Tc -HMPAO should be helpful through experiments on factors affecting the labeling efficiency of ^{99m}Tc -HMPAO. **Materials and Methods :** Domestic HMPAO vials (Dong-A) used for brain SPECT scan were tested. Domestic Samyeong Generator 55.5 GBq (1,500 mCi), TLC measurement sets (ITLC-SG, butanone, saline, TLC chamber) and radio-TLC scanner (Advantest, Bioscan) were used. In the first experiment, after eluting generator at 1, 8, 16, 24, 28 hours apart, each eluted ^{99m}Tc -pertechnetate were labeled with HMPAO and the labeling efficiency was measured. In the second experiment, after eluting ^{99m}Tc -pertechnetate from a generator, ^{99m}Tc -pertechnetate was drawn at 0, 1, 3, 6 hours. And each drawn ^{99m}Tc -pertechnetate were labeled with HMPAO for measuring labeling efficiency. In the third experiment, labeling efficiency was measured at 0, 0.5, 3, 5, 7 hours after labeling ^{99m}Tc -HMPAO. **Results :** In the first experiment, measured values were appeared 95.05, 94.64, 94.94, 95.64, 96.76% in passing order of time. In the second experiment, measured values were appeared 94.38, 94.23, 93.26, 91.03% in passing order of time. In the third experiment, measured values were appeared 95.76, 94.17, 88.19, 83.6, 76.86% in passing order of time. **Conclusion :** In the first experiment of this paper, labeling efficiency of ^{99m}Tc -HMPAO labeled with ^{99m}Tc -pertechnetate eluted after 24 hours from first elution. Additional experiments will be needed to discuss for usability. In the second experiment, the labeling efficiency was slightly decreased in chronological order, but it was measured higher than 90%. Also, additional experiments will be needed to discuss for usability. In the third experiment, the labeling efficiency was decreased considerably. Especially, within 3 hours after the labeling is recommended to use ^{99m}Tc -HMPAO. (Korean J Nucl Med Technol 2012;16(2):131-134)

Key Words : ^{99m}Tc -HMPAO, Labeling efficiency, TLC

서 론

핵의학검사에서 방사성의약품의 표지효율은 검사의 정확성과 신뢰성 측면에서 매우 중요하다. 특히 brain SPECT 검사에 주로 사용되는 ^{99m}Tc -HMPAO는 화학적으로 불안정하고, 불순물의 발생이 많아 표지효율의 저하가 나타나기 쉽다.

HMPAO는 d,l-HMPAO와 meso-HMPAO 두 개의 입체 이성체로 존재한다. 뇌에서의 섭취는 d,l-HMPAO 형태가 meso-HMPAO 형태보다 더 높게 나타난다. 따라서 임상에서 사용하는 HMPAO는 d,l-HMPAO만을 분리하여 만든 것이다.¹⁾ ^{99m}Tc -HMPAO는 지용성으로 뇌혈류장벽(blood-brain-barrier: BBB)을 자유롭게 통과하여 뇌혈류에 비례하여 뇌 조직에 분포한다. 그러나 시간이 지나면 ^{99m}Tc -HMPAO는 수용성인 secondary ^{99m}Tc -HMPAO로 전환되어 BBB를 쉽게 통과하지 못하게 된다. 따라서, ^{99m}Tc -HMPAO는 표지 후 30분 이내에 사용하도록 권고되고 있다.²⁾ 이러한 ^{99m}Tc -HMPAO의 불안정 요인은 다음과 같다. 첫째로 표지 후 높은 pH (9-9.8), 두 번째 주석이온의 양 과다, 세 번째 hydroxy free radical과

• Received: June 30, 2012. Accepted: September 27, 2012.
• Corresponding author : Jun Ho Hyeon
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital
101 Daehangno, Jongno-Gu, Seoul, 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2535, Fax: +82-2-766-9083
E-mail: junho17@hanmail.net

방사성중간산물의 존재이다. Phosphate buffer를 이용하여 pH를 낮출 수 있으며, methylene blue는 hydroxy free radical 과 방사성중간산물, 주석이온의 과다 량을 청소하는 역할을 한다.¹⁾ 하지만 ^{99m}Tc 이 붕괴하면서 생성되는 ^{99}Tc 도 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율을 저하시키는 요인으로 작용하고 있다.³⁾ 위의 요소들에 의한 표지효율의 저하를 방지하고, 보다 질 좋은 영상을 얻기 위해 ^{99m}Tc -HMPAO 표지 시 여러 제한 사항들을 두고 있다. 예로, 한 번도 용출하지 않은 generator 에서 처음 용출한 ^{99m}Tc 을 사용하여 표지해선 안 되며, 용출 한 지 24시간 이내의 generator에서 용출한 ^{99m}Tc 을 사용하여 HMPAO와 표지해야 한다. 또한 용출한 ^{99m}Tc 은 2시간 이내에 사용해야 한다. HMPAO와 표지 후에는 stabilizer (methylene blue)를 주입한 경우 4시간 이내에 환자에게 사용해야 한다.³⁾ 이러한 제한사항들로 인해 ^{99m}Tc -HMPAO 표지 시 여러 불편한 점들이 발생하고 있다. 이에 본 연구는, ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율에 영향을 미치는 인자에 대한 실험을 통해 ^{99m}Tc -HMPAO 표지 시 이러한 제한사항들의 변화에 따라 표지효율이 어떻게 달라지는지 알아보고, 사용에

도움이 되고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 실험 기기 및 실험 재료

동아제약의 HMPAO vial 세트를 대상으로 실험하였다. 국산 삼영사의 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator 55.5 GBq (1,500 mCi)를 이용하였고, TLC 측정세트인 ITLC-SG, butanone, saline, TLC chamber와 Radio-TLC scanner (Bioscan, AR-2000)를 이용하였다(Fig. 1).

2. 실험 방법

실험은 세 가지 방법으로 시행하였으며, 표지효율의 측정에는 박층 크로마토그래피(Thin Layer Chromatography: TLC)를 실시하였다. 고정상으로 ITLC-SG (1×10 cm)와 이동상으로는 saline와 butanone을 사용하였다. 전체 100%를 기준으로 ^{99m}Tc 와 hydrolyzed- ^{99m}Tc 을 빼면 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율을 구할 수 있다. ^{99m}Tc -HMPAO의 TLC 측정법에는 용매의 수에 따라 용매로 saline와 butanone 두 가지를 사용하는 two method와 50% 아세토니트릴 수용액을 포함하여 세 가지 용매를 사용하는 three method가 있다. 이 연구는 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율만을 구하고자 하였으므로, two method로 시행하여 표지효율을 측정하였다(Fig. 2).

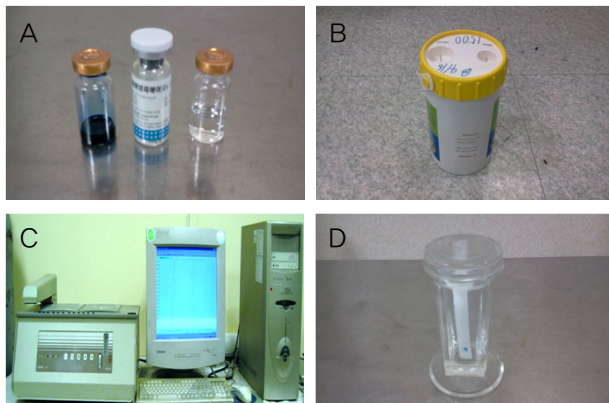


Fig. 1. These materials are used in experiment. (A) HMPAO vial, Methylene blue, Phosphate buffer. (B) $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator. (C) Radio TLC scanner. (D) ITLC-SG, butanone, saline, TLC chamber.

1) 용출시간 간격에 따른 표지효율의 변화 실험

^{99m}Tc 의 용출시간 간격에 따른 표지효율의 변화를 측정하였다. Generator에서 ^{99m}Tc 을 용출한 지 1시간 후 ^{99m}Tc 을 용출하여 HMPAO와 표지하였다. 이때 ^{99m}Tc 은 1.85 GBq (50 mCi)/1 ml로 동일하게 사용하였고, methylene blue와 phosphate buffer를 일정비율로 섞은 후 표지한 ^{99m}Tc -HMPAO

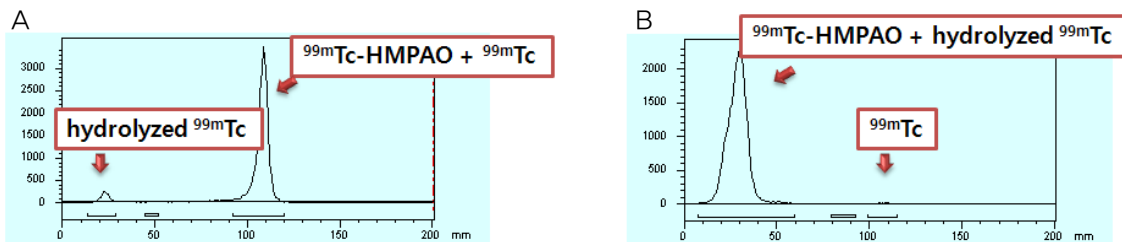


Fig. 2. These are graphs of TLC measurement. (A) used butanone as a solvent, (B) used normal saline as a solvent. Component ratio of ^{99m}Tc and hydrolyzed ^{99m}Tc can be obtained from both graph. Based on the 100%, labeling efficiency can be obtained by subtracting these two component ratio.

vial에 주입하여 안정화시켰다. 안정화 시킨 다음 30분 후에 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율을 측정하였다. 마찬가지로 용출한 지 8, 16, 24, 28시간이 된 generator에서 각각 ^{99m}Tc 을 용출하여 표지하였고, 안정화시키고 30분 후에 각각의 표지효율을 측정하였다.

2) ^{99m}Tc 용출 후 경과시간에 따른 표지효율 변화 실험

^{99m}Tc 을 용출한 후 지난 시간에 따른 표지효율의 변화를 측정하였다. 용출한 지 2시간 지난 generator에서 7.4 GBq (200 mCi)의 ^{99m}Tc 을 용출한 직후 1.85 GBq (50 mCi)/1 ml의 ^{99m}Tc 을 취하여 HMPAO와 표지하였다. 표지한 다음 stabilizer를 주입하고, 30분 후 표지효율을 측정하였다. 같은 방법으로 처음 용출한 7.4 GBq (200 mCi)의 ^{99m}Tc 에서 1, 3, 6시간 시간경과에 따라 1.85 GBq (50 mCi)/1 ml 취하여 각각 HMPAO와 표지하여 표지효율을 측정하였다.

3) ^{99m}Tc -HMPAO 표지 후 경과시간에 따른 표지효율의 변화 실험

^{99m}Tc -HMPAO 표지 후 경과시간에 따른 표지효율을 측정하였다. 측정시간은 표지한 다음 stabilizer를 주입한 직후와 30분, 3시간, 5시간, 7시간 경과 시에 측정하였다. 1.85 GBq (50 mCi)/1 ml의 ^{99m}Tc 을 사용하였다.

결 과

각 조건별로 표지한 ^{99m}Tc -HMPAO를 박층 크로마토그래피를 시행하여 측정한 결과는 다음과 같다.

1) 용출시간 간격에 따른 표지효율의 변화 실험

시간 간격 순으로 95.05%, 94.64%, 94.94%, 95.64%, 96.76%로 측정되었다(Fig. 3). 용출시간 간격에 따른 표지효율의 변화는 24시간 전후로 차이가 거의 없었다.

2) ^{99m}Tc 용출 후 경과시간에 따른 표지효율 변화 실험

용출 후 지난 시간 순으로 94.38%, 94.23%, 93.26%, 91.03%로 측정되었다(Fig. 4). 용출 후 시간이 지날수록 표지효율은 다소 감소하는 것으로 나타났다.

3) ^{99m}Tc -HMPAO 표지 후 경과시간에 따른 표지효율의 변화 실험

시간 순으로 95.76%, 94.17%, 88.19%, 83.6%, 76.86%로 측정되었다(Fig. 5). 표지 후 경과시간에 따른 표지효율의 변

화는 급격하게 감소하였으며 3시간 이후 90% 이하로 감소하였다.

고 찰

이 연구를 통한 실험결과, 기존에 알려진 것과는 다소 다른 결과가 도출 되었다. 하지만 실험을 시행하는데 있어 여러 제약사항들로 인한 한계점이 있었기 때문에 추후 보완이 필요하다고 사료된다. 실험에 사용된 generator는 실제 임상에서 사용하고 있는 것을 사용함으로써, 실험을 하는데 있어

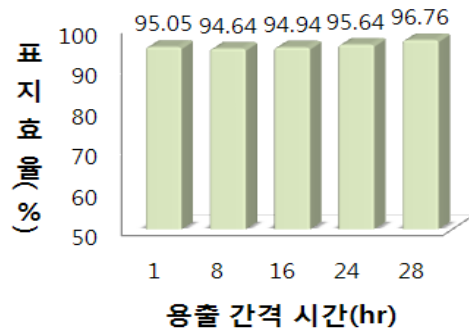


Fig. 3. These graphs show labeling efficiency of ^{99m}Tc -HMPAO according to elution interval.

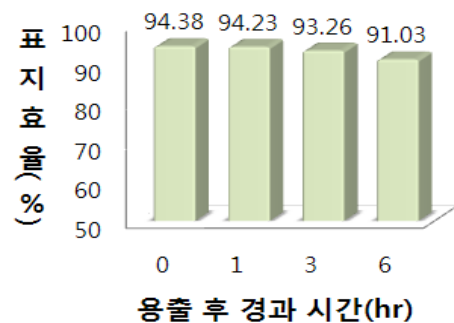


Fig. 4. These graphs show labeling efficiency of ^{99m}Tc -HMPAO according to elapsed time after elution.

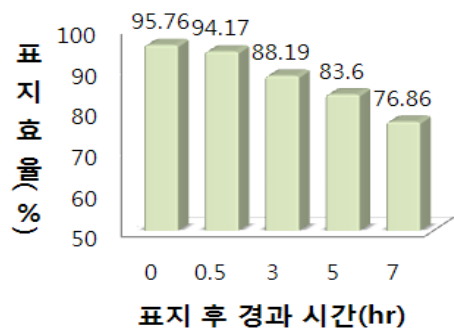


Fig. 5. These graphs show labeling efficiency of ^{99m}Tc -HMPAO according to elapsed time after labeling.

제약이 많았다. 또한 HMPAO vial의 가격이 고가라 실험 횟수에 제한이 있었다. 추후 추가 실험을 통하여 실험결과를 보완할 필요가 있다고 사료된다. 또한 이 실험은 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율만을 측정하였으므로, 실제 임상에 적용하기에는 다소 무리가 있으므로, 실험 결과를 토대로 volunteer 등을 포함한 임상시험이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

이 연구를 통해 ^{99m}Tc -HMPAO 표지 시 조건의 변화에 따라 표지효율이 어떻게 달라지는지 알아보고자 하였다. 임상에서는 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율이 최소 80%는 넘어야 사용할 수 있다고 알려져 있다.¹⁾ 본 실험에서 첫 번째 실험 결과, generator에서 용출한 지 24시간 이후의 ^{99m}Tc 을 사용하여 표지했을 시 표지효율은 떨어질 것이라는 기존의 생각과 다르게 24시간 이내의 ^{99m}Tc 을 사용한 경우와 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 28시간까지는 ^{99m}Tc 의 증가된 양이 많지 않아 표지효율에 미치는 영향이 적었을 것이라고 사료된다. 추후 보충실험을 통하여 24시간이 지난 ^{99m}Tc 의 사용가능성에 대한 논의가 필요할 것으로 판단된다. 두 번째 실험 결과, 용출한 ^{99m}Tc 의 시간경과에 따른 표지효율에서는 시간이 지날수록 표지효율이 다소 떨어지는 것으로 측정되었다. 이는 ^{99m}Tc 의 붕괴와 더불어 ^{99m}Tc 의 증가로 표지효율이 저하된 것으로 생각된다. 그러나 6시간 지난 후의 ^{99m}Tc 을 사용한 경우 표지효율이 약 91%로 비교적 높게 측정되어 추가실험을 통한 보완이 필요할 것으로 판단된다. 세 번째 실험결과, 표지 후 경과시간에 따른 표지효율에서는 시간이 지날수록 표지효율은 크게 감소하였다. 특히 3시간 이후 표지효율은 90% 이하로 급격히 감소하는 것으로 나타났다. Brain SPECT를 시행할 경우 정확한 검사를 위해서는 표지 후 3시간 이내에 사용하는 것이 좋을 것으로 판단된다.

요 약

핵의학검사에서 방사성의약품의 표지효율은 검사의 정확성과 신뢰성 측면에서 중요하다. 보통 Brain SPECT검사에 사용되는 ^{99m}Tc -HMPAO는 화학적으로 불안정하고 불순물

의 발생이 많아 표지효율의 저하가 나타나기 쉽다. 이에 본 연구는 ^{99m}Tc -HMPAO의 표지효율에 영향을 미치는 인자에 대한 실험을 통해 ^{99m}Tc -HMPAO 표지 및 사용에 도움이 되고자 한다.

Brain SPECT에 사용되는 국산 동아제약의 HMPAO vial을 대상으로 실험하였다. 삼영사의 generator 55.5 GBq (1,500 mCi)를 이용하였고, TLC 측정세트(ITLC-SG, butanone, saline, TLC chamber)와 Radio-TLC 스캐너(Bioscan, AR-2000)를 이용하였다. 첫 번째 실험은 generator에서 1, 8, 16, 24, 28시간 간격을 두고 용출한 ^{99m}Tc -pertechnetate를 각각 HMPAO와 표지하여 표지효율을 측정하였다. 두 번째 실험은 generator에서 용출한 ^{99m}Tc -pertechnetate를 0, 1, 3, 6시간경과에 따라 1.85 GBq (50 mCi)/1 ml를 취하여 HMPAO와 표지하여 표지효율을 측정하였다. 세 번째는 ^{99m}Tc -HMPAO를 표지 후 0, 30분, 3시간, 5시간, 7시간이 경과했을 때 표지효율을 측정하였다.

첫 번째 실험에서 표지효율은 시간 순으로 95.05%, 94.64%, 94.94%, 95.64%, 96.76%로 나타났다. 두 번째 실험에서는 94.38%, 94.23%, 93.26%, 91.03%로 나타났다. 세 번째 실험에서는 95.76%, 94.17%, 88.19%, 83.6%, 76.86%로 나타났다.

첫 번째 실험에서 generator에서 24시간 후에 용출한 ^{99m}Tc -pertechnetate를 사용한 표지효율은 비교적 높게 측정되었다. 추가실험을 통하여 임상에서의 사용 가능성에 대한 논의가 필요할 것으로 사료된다. 두 번째 실험에서 시간이 지날수록 표지효율은 다소 감소하였으나 6시간 이후에도 91% 이상으로 높게 측정되었다. 보충실험을 통하여 보완이 필요할 것으로 판단된다. 세 번째 실험에서 시간이 흐를수록 표지효율은 급격하게 감소하였다. 특히, 정확한 검사를 위해 표지 후 3시간 이내에 사용하는 것이 좋다고 판단된다.

REFERENCES

1. Saha, Gopal B. Fundamentals of nuclear pharmacy. 6th ed. New York. Springer Verlag 2010;123.
2. 고창순. 제2판 핵의학. 고려의학 1997;2:264-265.
3. Zollez, Ilse. Technetium-99m pharmaceuticals. New York. Springer Verlag 2006;252-253.