

Original Article

Cisternography 검사 시 사용되는 방사성의약품의 안정성 확보를 위한 검사도입 및 유용성 평가

국립암센터 핵의학과

김다은 · 유연욱 · 최호용 · 김윤철 · 김영석 · 원우재 · 김석기

Evaluation of Usefulness and Procedures for Safety of Radiopharmaceuticals in Cisternography

Da Eun Kim, Yeon Wook Yoo, Ho Yong Choi, Yun Cheol Kim, Yeong Seok Kim, Woo Jae Won and Seok Ki Kim

Department of Nuclear Medicine and Research Institute, National Cancer Center, Goyang, Korea

Purpose: Several radiopharmaceuticals were used for cisternography. But recently, due to more short acquisition time, high resolution than other radiopharmaceuticals like In-111 DTPA, we were using Tc-99m DTPA in cisternography. Using of Tc-99m DTPA for intrathecal, was not officially recognised by the FDA. And there are matters of aseptic meningitis, muscular tetany, seizures by inappropriate radiopharmaceuticals handling. So, it is necessary to prevent adverse reactions while handling the radiopharmaceuticals using in cisternography. Therefore, this study aims to evaluation of usefulness and procedures for safety of radiopharmaceuticals in cisternography. **Materials and Methods:** Subjects were 12radioactive tracer vials using in cisternography in 2008 Dec. 16 - 2009 Dec. 30. ① Radioactive tracer Vial test - We were measured NaPertechnetate radiation dose and volume, normal saline volume for dilution, source volume and dose activity for patient injection. And then, calculated mass of pure DTPA. ② Bacterial endotoxin test - We performed pyrogen test using by negative/positive control vials which was added normal saline 0.2 mL and added normal saline 0.1 mL, Tc-99m DTPA 0.1 mL in test control vial. And then, reacted by digital hot plate in 37.5°C for 1 hour and compared of gel-clot in each control vials. ③ Compliance safety procedure - We were checked safety issues and wrote out a safety procedure exam sheet. **Results:** ① Radioactive tracer Vial test - Mass of DTPA per dose for patient injection (mg) was 0.88 (mg) on average, and Mass of DTPA per volume for patient injection (mg) was 0.74 (mg) on average. ② Bacterial endotoxin test - All control test vials showed negative reactions. ③ Compliance safety procedure - We were checked safety issues and wrote out a safety exam sheet in all the exams. So, there were no adverse reactions. **Conclusion:** We could examine easier to safety tests using by Techscan - DTPA (Mallinckrodt): CaNa3. Each test results were passed the safety tests and there are no adverse reactions. The use of Tc-99m DTPA for cisternography, always has been become an issue. Since it has occur adverse reaction while examine the cisternography using by Tc-99m DTPA, it needs to set up the 'Standard Operating procedures'. (Korean J Nucl Med Technol 2010;14(2):45-49)

Key Words : Cisternography, DTPA, Bacterial endotoxin

서 론

뇌조영술은 DiChiro가 I-131로 표지된 사람 혈청알부민으로 처음 뇌 척수액의 순환을 영상으로 만들어 낸 것이 시작으로, 방사성의약품으로는 In-111 DTPA (Diethylenetriamine Pentaacetic Acid), Tc-99m DTPA, TcO₄-99m가 흔히 이용되어 왔다. In-111의 높은 가격 및 공급의 제한, Tc-99m의 비

- Received: September 3, 2010. Accepted: September 17, 2010.
- Corresponding author: Da Eun Kim
Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center, 809 Madu 1-dong, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 410-769, Korea
Tel: +82-31-920-0162, Fax: +82-31-920-0179
E-mail: vitalitynews@ncc.re.kr

교적 단시간획득 및 높은 해상력의 영상검사가 가능한 이점으로 현재는 Tc-99m DTPA를 이용한 뇌 척수액 영상이 대부분이다. 하지만 Tc-99m DTPA는 In-111와 달리 수막강 내 주입용으로써 FDA (Food and Drug Administration)의 승인을 받지 못한 상태이며¹⁾ 사용 시 무균수막염, 근육강직, 경련 등의 신경학적 증상 등의 여러 부작용 발생의 우려가 존재한다. 뇌조 조영술에 쓰이는 모든 방사성의약품은 무균성 수막염을 일으키지 않도록 조심스럽게 준비되어야 하며 뇌 척수액은 혈액보다도 이물질에 대해 훨씬 더 예민하기 때문에 내독소를 혈중에 주사했을 때 숙주에서 내인성 발열물질을 생산, 체온을 올리는 반응이 생기며, 뇌 척수액 내에 주사했을 경우에는 100배나 예민하다.²⁾ 따라서 방사성의약품의 철저한 품질관리가 필요하며, Tc-99m DTPA의 이러한 부작용의 발생을 사전에 방지하며 또한 안전한 검사를 시행할 수 있도록 시술 전 안정성 검사를 실시한다.

실험재료 및 방법

1. 방사성의약품 vial 검사

- 검사 시 사용한 방사성트레이서의 순수 DTPA 함량검사
본원에서 2008년 12월 16일 - 2009년 12월 30일에 뇌조 조영술을 시행한 환자에게 사용한 DTPA vial (n=12)을 대상으로 시행하였으며, 사용한 vial내의 DTPA 성분(Techscan DTPA: Mallinckrodt), NaPertechnetate radiation dose 및 volume, 희석을 위해 사용하는 생리식염수의 volume, 환자주 사용 source의 volume 및 dose activity 등을 측정하여 순수

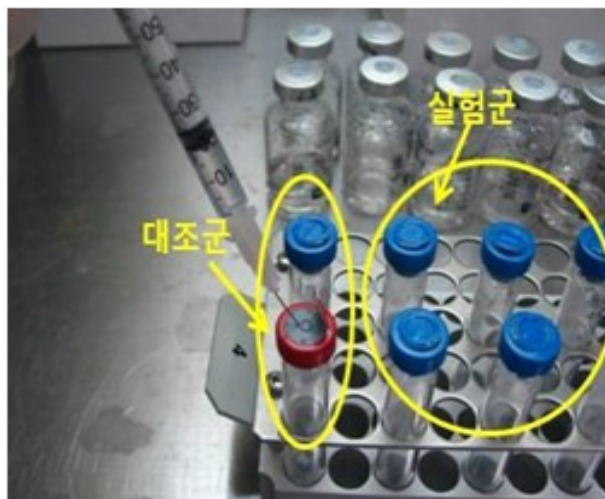


Fig. 1. LAL test kit (PYROTELL-single test vial, CAPE COD).

DTPA의 양을 계산하였다. 이 때 순수 DTPA의 양은 두 가지 방법으로 계산하였으며 첫 번째 방법으로는 vial내의 NaPertechnetate radiation dose (MBq)대비 환자 주사용 dose (MBq)를 계산하여 방사선량대비 vial내 DTPA성분을 도출하고, 두 번째 방법으로는 vial내의 NaPertechnetate radiation volume (mL)+vial내 주사한 생리식염수의 volume (mL) 대비 환자주사용 dose의 volume (mL)를 계산하여 용량대비 순수 DTPA 양을 도출하였다.

① 선량대비 DTPA의 용량(mg)의 계산방법

$$\frac{\text{vial내의 DTPA함량(mg)} \times \text{환자주사용doseactivity(MBq)}}{\text{vial내의 NaPertechnetateradiationdose(mCi)}}$$

② 용량대비 DTPA의 용량(mg)의 계산방법

$$\frac{\text{vial내의 DTPA함량(mg)} \times \text{환자주사용dose의 volume(ml)}}{\text{vial내의 NaPertechnetateradiationvolume(ml)} + \text{vial내주사한생리식염수의 volume(ml)}}$$

2. 방사성의약품의 내독소평가(Bacterial endotoxin)

대한약전규정에 따라 10 mL 이상의 모든 정맥주사제는 따로 규정이 없는 한 발열성 물질 시험에 적합하여야 하며³⁾ 이에 따라 Pyrogen test (Limulus Amebocyte Lysate: LAL test)를 시행하였다(PYROTELL-single test vial, CAPE COD).

검사에 사용되는 시약은 마제형의 혈액세포에서 얻은 특정단백질(LAL)로 이는 발열성 물질과 만나면 응고하는 성질

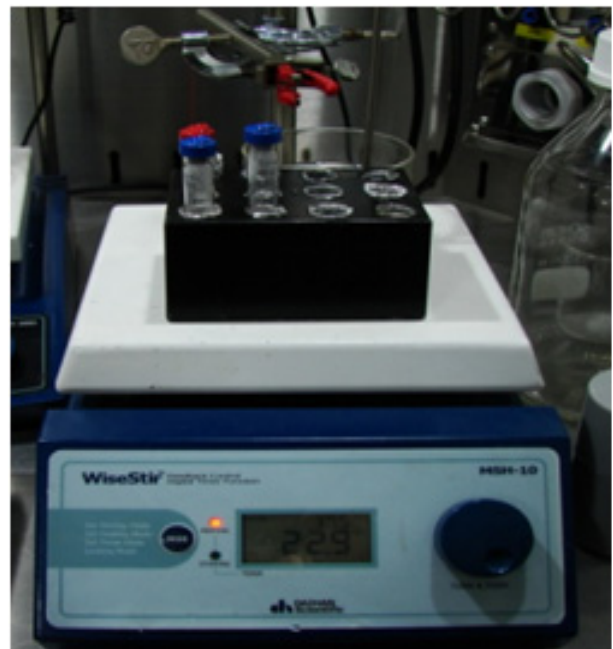


Fig. 2. Digital hot plate (MSH-10, WiseStir™).

endotoxin 기준은 14 EU/V미만이며 기준치 내에 있어야만 환자주입용으로 적합하다.⁵⁾ 동일한 조건으로 시험을 시행한 결과 모두 Bacterial endotoxin이 기준치인 단위선량 당 14 endotoxin units (EU)/V 미만의 반응인 Negative(-)로 나타났으며 환자주입용으로 적합하였다.

3. 안정적인 제조절차 준수

모든 방사성의약품 조제관련사항 및 절차준수여부는 Safety procedure Exam sheet를 작성하여 확인하였으며, 앞서 설명된 검사들과 더불어 총 3가지의 검사결과를 모두 기입하며 이는 최종적으로 핵의학과 의사의 확인을 거친 후 검사를 시행하였다. 따라서 검사시행 전 조제와 관련된 사항의 안전성을 확인하였으며 따라서 시술 시의 어떠한 부작용도 나타나지 않았다.

① 보존제(방부제)가 없는 미 개봉한 CaNa3 DTPA kit를 사용하였다.

Cisternography를 위한 DTPA의 성분은 여러 가지가 있으며 보존제가 포함되어있는 DTPA의 경우에는 보존제의 주 성분인 알코올, 페놀, 메타아황산나트륨 등이 신경독소물질로 작용할 수 있다.¹⁾

따라서 보존제(방부제)가 포함되어있지 않은 DTPA를 사용하여 검사를 시행하였으며, 또한 사전에 개봉되지 않은 kit를 사용하였다.

② Tc-99m DTPA는 한 Vial당 한명의 환자선량으로 뽑아 투여하였다. 이때 적정용량을 맞추기 위해 0.9% NaCl 멸균 생리식염수를 사용하여 희석하였다.

③ 환자주입용 source의 순수한 DTPA 용량이 1 mg을 초과하는지 여부를 확인하였다.

Trisodium DTPA사용 시 다양한 킬레이트 화합물이 CSF 안에서 즉시 양이온으로 격리되어 전달될 수 있기 때문에 CSF에서 Ca²⁺, Mg²⁺의 결핍으로 근육강직/경련 등 여러 가지 신경학적 기능장애가 발생할 수 있다.⁶⁾ 따라서 본원에 입고되는 성분이 다른 두 가지의 DTPA vial중 주성분이 CaNa3인 Techscan-DTPA (Mallinckrodt)를 사용하였으며, 이때 환자에게 주입되는 순수한 DTPA의 용량이 1 mg을 넘지 않게 조절하여 검사를 시행하였다.

결 론

Tc-99m DTPA를 이용한 Cisternography는 In-111 DTPA에 비해 값이 저렴하고, 높은 해상력의 영상을 얻을 수 있는 등의 이점으로 그 이용이 확산되었다. 하지만 수막강내 주입용 방사성의약품으로서 제조 및 사용 시 불안정한 취급으로 부작용이 발생할 우려가 있으며 이에 따른 사용지침이 확립되어야 한다고 생각되었다. 수막강내 주입용 방사선의약품으로써 free acid 혹은 sodium을 포함하는 DTPA는 적절하지 않으며, 반면 Calcium이 포함된 DTPA는 적절한 것으로 알

Table 1. Results of Radioactive tracer vial component test

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Average (n=12)
Mass of DTPA in vial (mg)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
NaPertechnetate radiation dose into the vial (MBq)	3626	3959	3811	3922	3663	3663	3589	3515	3885	3700	3700	3663	3823.21
NaPertechnetate Volume into the vial(mL)	0.5	1.5	0.5	0.5	1.2	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	2.0	0.89
Normal saline Volume into the vial (mL)	3.0	2.0	3.0	3.0	2.3	3.0	3.0	2.5	2.0	3.0	2.5	1.0	2.53
Dose activity for patient (MBq)	136.9	148	118.4	125.8	114.3	140.6	140.6	114.7	129.5	136.9	114.7	129.5	134.68
Dose volume for patient (mL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Mass of DTPA for injection	0.94	0.93	0.78	0.80	0.98	0.96	0.98	0.82	0.83	0.93	0.78	0.88	0.88
1) Mass of DTPA per dose (mg)													
2) Mass of DTPA per volume (mg)	0.71	0.71	0.71	0.71	0.71	0.63	0.71	0.83	0.83	0.71	0.71	0.83	0.74

(DTPA; Diethylenetriamine Pentaacetic Acid)

Table 2. Results of Bacterial endotoxin in Radiopharmaceutical

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Result (-/+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

려지고 있다. 이에 따라 본원에서는 입고되는 서로 다른 성분의 2가지 [Techne -^{99m}Tc DTPA (Daiichi):C₁₄H₂₃N₃O₁₀ 20 mg, Techscan-DTPA (Mallinckrodt): CaNa₃ 25 mg]의 Tc-99m DTPA 중 시술시 수막강내 주입에 보다 안전하다고 여겨지는 Techscan-DTPA (Mallinckrodt): CaNa₃를 사용하였다.

위와 같이 Techscan - DTPA (Mallinckrodt): CaNa₃으로 안정성검사를 시행한 결과 시술에 관련한 여러 요소들이 안전한 것으로 판명되었으며 그에 따라 시술 시 동반될 수 있는 부작용은 나타나지 않았다. 다만 검사의 시행건수가 충분하지 않아 자료화에 부족함이 있었다. 위와 같이 Techscan - DTPA (Mallinckrodt): CaNa₃으로 간단하며 편리하게 안정성검사를 시행할 수 있었으며 각 검사결과(n=12) 안정성검사를 모두 통과하여 검사 시 동반될 수 있는 부작용은 나타나지 않았다. 앞으로 위와 같은 SOP (Standard Operating Procedures)를 적용하여 보다 쉽고, 편리하게 안정성검사를 시행할 수 있으리라 사료된다.

요 약

뇌조 조영술에 이용되는 방사성의약품들 중 최근에는 Tc-99m DTPA를 이용한 뇌 척수액 영상이 대부분이다. 하지만 Tc-99m DTPA는 사용 시 무균수막염, 근육강직, 경련 등 여러 부작용이 발생할 우려가 있다. 따라서 Tc-99m DTPA의 이러한 부작용의 발생을 사전에 예방하기 위하여 안정성검사를 시행하였으며 그 유용성을 알아보고자 한다.

방사성의약품 Vial검사는 2008년 12월 16일 - 2009년 12월 30일에 뇌조조영술을 시행한 환자(n=12)를 대상으로 시행하였으며, 시술시 사용한 vial내의 DTPA 성분 (Mallinckrodt사의 Techscan-DTPA사용), NaPertechnate radiation dose 및 volume, 생리 식염수량, 환자주사용 용량 및 activity 등을 측정하여 순수 DTPA의 양을 계산하였다.

방사성의약품의 내독소평가(Bacterial endotoxin)는 2008년 12월 16일-2009년 12월 30일에 뇌조 조영술을 시행한 환자(n=12)를 대상으로 하였고, 이 때 사용한 DTPA vial의 Pyrogen test (LAL test)를 시행하였다. 시약이 함유된 Positive/Negative control vial(표준액)에 normal saline 0.2 mL을 주입하고, 동일한 Test control vial(실험액)에 normal saline 0.1 mL 와 Tc-99m DTPA 0.1 mL로 주입하였으며 Digital hot plate에서 37.5℃로 1시간 반응시킨 후 응고여부를 표준액과 대조하여 관찰하였다. 안정적인 제조절차 준수는 보존제(방부제)가 없는 미 개봉한 CaNa₃ DTPA kit를 사용하였으며

Tc-99m DTPA는 한 Vial당 한명의 환자선량으로 뽑아 투여한다. 이때 적정 용량을 맞추기 위해 0.9% NaCl 멸균 생리 식염수를 사용하여 희석하였다.

방사성의약품 Vial검사는 측정된 성분값들로 순수 DTPA의 양을 얻어내었으며 이는 2가지의 계산식을 이용하여 선량 대비 DTPA의 용량(평균 0.88 mg), 용량 대비 DTPA의 용량(평균 0.74 mg)을 도출해내었다. 방사성의약품의 내독소 평가에서는 동일한 조건으로 시험(n=12)을 시행한 결과 모두 Bacterial endotoxin이 기준치인 단위 선량 당 14 endotoxin units (EU)미만의 반응인 Negative(-)로 나왔다. 안정적인 제조절차 준수에서는 검사 관련 sheet를 만들어 작성 및 제조절차 준수 여부를 확인하였으며 결과 모두 준수하여 제조과정 내에서 방사성의약품에 의하여 발생할 수 있는 부작용이 없었다.

Tc-99m DTPA를 이용한 Cisternography 검사 시 항상 방사성의약품의 안정성문제가 제기되어 왔다. 수막강 내 주입용 방사성의약품으로서 제조 및 사용 시 불안정한 취급으로 부작용이 발생할 우려가 있으며, 이에 따른 사용지침이 확립되어야 한다고 생각되었다. 수막강 내 주입용 방사성의약품으로써 free acid 혹은 sodium을 포함하는 DTPA는 적절하지 않으며, 반면 Calcium이 포함된 DTPA는 적절한 것으로 알려져 있다. 위와 같이 Techscan-DTPA(Mallinckrodt): CaNa₃으로 간단하며 편리하게 안정성검사를 시행할 수 있었으며 각 검사결과(n=12) 안정성검사를 모두 통과하여 검사 시 동반될 수 있는 부작용은 나타나지 않았다. 앞으로 위와 같은 SOP (Standard Operating Procedures)를 적용하여 보다 쉽고, 편리하게 안정성검사를 시행할 수 있으리라 사료된다.

REFERENCES

1. James A. Ponto. Special safety considerations in preparation of technetium Tc-99m DTPA for cerebrospinal fluid related imaging procedures. *J Am Pharm Assoc.* 2008;48:413-416
2. 고창순 외. 제1판 핵의학. 고려의학. 1992;193-194
3. 식품의약품안전청고시. 제2003-60호. 2003. 제2조 제2항 제2호
4. James Swabric. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third Edition Informa Healthcare USA. 2007;3058-3059
5. Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate test As an End-Protect Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products, And Medical Devices. United States Pharmacopeia Dispensing Information. 1992;App. E:35-54
6. A.M. Verbruggen and de Toor MJK Kloppe JF. Technetium- 99m diethylene triamine pentaacetic acid for intrathecal administration: Are we playing with fire?. *Eur J Nucl Med* 1994;21:261-263