

^{57}Co 標識 블레오마이신을 이용한 惡性腫瘍研究

Clinical Studies of ^{57}Co -BLM for Tumor Detection

KAERI

韓國 에너지研究所

提 出 文

韓國에너지研究所長 貴下

本 報告書를 “ ^{57}Co 標識 블레오마이신을 利用한 惡性腫瘍의 影像에
關한 研究 ”의 年末 報告書로 提出합니다.

1986 年 12 月

研究責任者：李 眞 悟

研 究 員：劉 龍 雲

金 長 輝

先 任 醫 師：洪 性 質

비

면

要 約 文

I. 題 目

^{57}Co - 標識 블레오마이신을 이용한 惡性 腫瘍影像에 관한 研究

II. 研究目的 및 重要性

현대 의학의 최종 목표가 癌의 정복에 나서고 있는 이때, 早期診斷 기술의 가속적인 발전은 癌治療 효과에 큰 성과를 거두고 있다.

본 연구는 X선 촬영 같은 靜的 진단의 단점을 보완할 수 있으며 動的 影像化가 가능한 조기 진단의 腫瘍影像劑 개발로써 ^{57}Co -BLM이 각종 진단이 어려운 潛在癌, 轉移癌 및 암치료 豫後를 病巢의 크기 및 형태를 신티그람化 함으로써 임상 암진료에 寄與하는데 目的이 있다.

III. 研究의 內容 및 範圍

癌 組織의 정확한 위치 결정과 早期診斷을 위하여 腫瘍影像劑로 종래에는 ^{67}Ga -Citrate를 사용하고 있으나 이들은 物理的 半減期가 짧은 放射性 標識 의약품이므로 高價일 뿐 아니라 사용 유효기간이 짧은 폐단이 있다.

본 연구는 이러한 단점을 보완하고 경제적이며 腫瘍組織 신티그람의 높은 예민도가 기대되는 腫瘍影像劑로서 유용성을 검토코자 ^{57}Co -BLM 제조 시 放射化學的 순도 결정과 동물 및 임상실험을 통하여 우수성을 확인코져 한다.

IV. 研究結果 및 活用に 對한 建議

본 연구는 ^{57}Co -BLM의 腫瘍影像 藥劑로써 예비실험을 통하여 최적의 標識 조건 및 Pyrogen free 검사를 거친 후 1986년 3월부터 1986년 9월까지 원자력 병원 내과에 내원한 암 환자 20명을 대상으로 임상실험을 실시하여 다음과 같은 연구결과를 얻었다.

- 1) ^{57}Co -BLM의 標識反應 收率は 98%이었다.
- 2) Pyrogen free 검사에서 U.S.P 표준치 범위에 있었다.
- 3) 임상실험 결과 肺癌 환자에서 80%, 肝癌 환자에서 100%, 甲狀腺癌에서 66%, 이었으며 胃癌 환자 및 食道癌 환자에서 陰性率을 나타내었다.
- 4) 그러나 結核 환자의 예에서 陽性이었으며 肝 Abscess에서 陰性이 평가되었다.

이상의 연구결과는 ^{57}Co -BLM이 종래의 ^{67}Ga -Citrate에 비하여 손색이 없는 Tumor Seeker 임이 확인되었다.

SUMMARY

I. Project Title :

⁵⁷Co-Bleomycin Scintigraphy For Tumor Detection.

II. Objective and Importance of the Project :

Recently advanced techniques for early diagnosis in cancer have been developed largely on nuclear medicine.

To develop a tumor seeking agent for early diagnosis will make the dynamic imaging of tumor lesion by ⁵⁷Co-bleomycin scintigraphy, whereas it may provide to improve faults of static diagnosis like X-ray studies. This study has one major goal to visualize the tumors, more sensitively, with difficulty in diagnosis because of their low sensitivity.

III. Scope and Contents of the Project :

For early diagnosis and to find correct site in malignant lesions, ⁶⁷Ga-citrate as tumor seeking agent has been usually. However, this radiopharmaceutical agent has faults, for example, it is not only expensive but also has short expire date which is 3.2 days in half life. This project evaluated the clinical usefulness of ⁵⁷Co-bleomycin scintigraphy in tumor detection because the seintigraphy has been estimated to have a lot of advantages. The radiochemical purity of ⁵⁷Co-bleomycin was determined in

production procedure and experiments confirmed ^{57}Co -bleomycin was superior to ^{67}Ga -citrate with animal tests and clinical studies of 17 cases of cancer patients.

IV. Results and Proposal for Application :

The optimal conditions of bleomycin labelled with ^{57}Co was determined 17 patients with cancers were investigated with ^{57}Co -bleomycin scintigraphy. The results were as follows

- 1) Labelled yield of ^{57}Co -bleomycin was approximately 98% by thin layer chromatography.
- 2) The pyrogen free tests with rabbits were performed at USP criteria ranges.
- 3) 80% of patients with lung cancer and 100% of patients with hepatoma and 66% of patients with thyroid cancer was positive respectively. The patient with stomach cancer and the esophagous cancer showed negative scintigraphy.
- 4) However a case with tuberculosis showed positive scan while liver abscess was negative.

Through the studies, authors found that ^{57}Co -bleomycin as tumor seeker was superior to ^{67}Ga -citrate as usual.

目 次

第1章 序 論	5
第2章 本 論	7
第1節 研究內容 及 方法	7
第2節 研究結果 及 考察	9
第3章 結論 及 建議事項	14

表 目 次

1. The Patient History	15
2. Excretion of ^{57}Co -bleomycin in the Urine	16
3. Radiation Dose of 1 mCi ^{57}Co -bleomycin	16
4. Comparison of Tumor Organ Ratios for Radiolabelled Bleomycin in Sarcoma 180 Tumor Bearing Mice.....	17
5. Individual Temperature of 3 Rabbits after I.V. of ^{57}Co -BLM	17
6. ^{57}Co -bleomycin Scintigraphy	18
7. Evaluation of ^{67}Ga and ^{57}Co -BLM Scintigraphy	18

그림 목次

1. Thin layer chromatography of ^{57}Co -BLM after labelling	19
2. Patient with lung cancer	20
3. Patient with thyroid cancer	21
4. Patient with pulmonary tuberculosis	22

비

면

第1章 序 論

최근 진단기술의 눈부신 발전은 암정복의 가능성을 더욱 높여주며 특히 암조직의 정확한 위치 결정과 각종 진단치료법의 연구개발로 더 깊고 더욱 안전하게 深部癌까지도 치료하기에 이르렀다.

지금까지 放射性 同位元素를 이용한 핵의학적 연구는 환자의 진단 및 치료 뿐 아니라 연구목적으로 광범위하게 확산되어 가고 있다.

放射性 同位元素의 장점은 극미량의 투여로 손쉽게 그 放射能을 측정할 수 있다는 특성 때문에 소위 追跡者(Tracer)로써 여러가지 생리현상의 규명에 이용되어 왔다.

또한 의공학 기술과 단수명 핵종의 이용기술의 발전으로 아주 미소한 암세포 까지 검출이 가능하며 조기진단과 치료에도 응용하려는 시도가 꾸준히 연구되고 있다.

放射性 核種을 이용한 의학적 연구는 1949년 ^{67}Ga 의 생체내 장기분포 실험이 실시 되었으며¹⁾ 동물암의 局在化와 림프 신티그라피가 시도되었다.²⁾

그 후 1969년 Edward와 Hayes^{3,4)}에 의해 ^{67}Ga -Citrate가 Hodgkin氏 병의 腫瘍組織에 축적됨이 보고된 이래 ^{67}Ga -Citrate는 각종 진단이 어려운 潛在癌, 轉移癌 및 암치료 후의 경과, 관찰등 임상진단에 널리 이용되고 있다.^{5,6,7)}

1971년 Nouel^{9,10)} 등은 ^{57}Co -標識 블레오마이신을 이용하여 肝癌¹¹⁾ 및 腦癌¹²⁾ 진단에 가능성을 시사 하였다.

그러나 1974년 Moret 등은 惡性 黑色腫과 피부암에서 局在化가 이루어 지지 않았다고 보고하였다.^{13,14)}

그 밖에 ^{57}Co 核種의 物理的 半減期는 270일인 고로 이들 放射能 물질의 환경오염화 때문에 일반화 되지 못하고¹⁵⁾ 다른 단수명 核種 標識 연구가 시도 되었다. 그러나 ^{57}Co 標識 블레오마이신의 투여로 체외 배설이 용이하여 실제로 환자에게 주는 放射性 장애는 적다는 실험이 보고되어¹⁶⁾ 새로운 관심을 집중하게 되었다.

본 연구는 X線 촬영 같은 靜的 진단법의 단점을 보완할 수 있으며 動的 影像化가 가능한 진단법으로 보다 유용한 암 조기 진단 藥劑 개발의 일환으로 ^{57}Co -BLM이 종래의 ^{67}Ga -Citrate와 비교하여 핵의학이 목표로 하는 腫瘍組織의 선택적 병소에 影像化로 放射性 의약품의 유용성을 검토하고자 먼저 생체내 안전성 검사를 거친후 1986년 3월부터 1986년 9월까지 본 원자력 병원에 내원한 환자 20명을 대상으로 Scintigraphy를 실시하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

第 2 章 本 論

第 1 節 研究內容 및 方法

1. 실험동물

체중이 20 ~ 25gm 내외의 Swiss Webster 계의 雄性 마우스를 각각 5 마리씩 Sarcoma 180 암세포를 이식, 실험군으로 사용하였으며 이때 마우스의 대퇴부에 Sarcoma 180 암세포를 5×10^6 (Cells/마리) 씩 이식 시킨 후 7 일후 腫瘍 직경이 1cm 되는 腹水 肉腫癌을 만든 후 1) ^{67}Ga -Citrate 투여군 2) ^{67}Ga -Bleomycin 투여군 및 3) ^{57}Co -Bleomycin 투여군 등 3 군으로 나누어 관찰하였다.

한편 ^{57}Co -Bleomycin 影像藥劑의 Pyrogen 오염검사를 위하여 체중 2kg 의 건강한 토끼 3마리를 사용하여 체온변화 상태를 관찰 하였다.

2. 임상실험

1986년 3월 부터 1986년 9월 까지 원자력 병원 내과에 내원하여 병리검사와 진단이 확정된 각종 암환자 17인을 대상으로 삼았다. 성별 분포는 남자가 10명 이었고 여자가 7명 이었다. 또한 연령 분포는 30代에서 60代 까지 였다. (Table 1)

3. 실험방법

^{57}Co -Bleomycin 제조 ^{16,17)}

1) 블레오마이신 시약 : Nihon Kayaku 社 제품, 냉동건조, 양이 1mg/ml 가
가 되도록 증류수로 희석

2) 放射性 同位元素

- Cobalt - 57 : Amersham社 제품
 $^{57}\text{CoCl}_2$, in 0.1M HCl, 5mCi/ml 농도가 되도록 조정
- $^{67}\text{GaCl}_3$: New England Nuclear社 제품

3) 放射核種 標識 方法

- 1) + 2)
- ^{57}Co -Bleomycin ~ 1mCi/mg/ml
- pH 8.5 되게 0.5N NaOH 첨가

4) Thin layer chromatography

- Merk plastic sheet 0.2 mm thick
- Aloka TLC-2B Scan

5) 0.22 μm Millipore 여과지

6) Pyrogen Test

Yellow springs instrument thermometer

Model 401. U.S.A.

7) 동물 및 임상실험

4. 標識 化合物 순도

^{57}Co -標識 블레오마이신 제조후 SiO_2 TLC Sheet에 2 μl 를 점적하여 전개용매 10% $\text{NH}_4\text{Ac} : \text{MeOH} (1 : 1)$ 에 약 40分 동안 상승 전개시킨 후 건조시켜 Aloka TLC-2B 走査 장치로 각각의 放射能 peak 장치의 R_f 값을 측정하였으며 ^{67}Ga -Citrate 및 ^{67}Ga -標識 Bleomycin의 R_f 값도 측정한 후 0.5 cm 간격으로 TLC plate를 절단하여 Well形 放射能 계측기로 계측한 후 標識收率을 계산 하였다.

5. 放射性 標識 影像藥劑의 체외 안전도

블레오마이신은 금속원소인 ^{67}Ga 및 ^{57}Co 와 산화 환원제 없이 킬레이트 화합물을 형성하므로 간단히 標識하며 pH가 낮은 쪽에서 標識收率이 떨어지고 pH 6~7에서 안전한 標識 화합물을 형성 하였다. 121°C , 15psi에서 15분 동안 Autoclave 하여도 標識收率의 안전도는 유지 되었다.

6. Pyrogen free 검사

건강한 토끼 3마리에 ^{57}Co -Bleomycin($50\mu\text{Ci}/50\mu\text{g}$) 각각을 주사한 후 3시간 내의 각각에 토끼 직장에서 체온변화를 관찰 하였다.

7. ^{57}Co -Bleomycin Scintigram

影像檢査로 먼저 X線 사진과 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 주사를 실시한 후 신티그램을 촬영 하였다.

즉, 환자를 仰臥位로 눕히고 약 $1\text{mCi}/0.1\text{ml}$ 의 ^{57}Co -Bleomycin을 주입하고 48시간 경과후에 신티그램을 촬영하여 放射能의 集積像을 분석하였다. 여기에 사용된 기종은 Siemens社 Scintiview II를 사용하였다.

第 2 節. 研究結果 및 考察

1. 放射能 인체장해

^{57}Co -標識 블레오마이신이 인체에 투여된 후 尿로 배설되는 양상을 알기 위하여 실험 對象人에게 $1\text{mCi}/\text{ml}$ 의 ^{57}Co -Bleomycin을 I.V. 주사하여 6시간, 24시간, 48시간 및 72시간 간격으로 尿를 수집한 후 cpm을 계측한 결과는 다음과 같다.

Table 1에서 보는 바와 같이 ^{57}Co -Bleomycin이 체내에 투여된지 24시간 후의 선량은 81.7%로 상승하였고 그후 48시간 이후 6.8%로 감소하였으며 72시간 후에는 1.5%로 되었다.¹⁷⁾

이러한 현상은 ^{57}Co -Bleomycin으로 放射能이 인체장애에 미치는 영향으로 물리학적 半減期가 270日인데 비하여 생물학적 半減期는 짧았다.

(Table 3).

즉 ^{57}Co 核種의 생체내 오염은 심한 放射線 장애를 주는 것이 아님을 알 수 있다.^{15, 18)}

^{57}Co -Bleomycin에 의한 전신피폭은 Nouel의 경우 0.5 rads²⁾, Grove는 0.03 rads 이었다.

2. 실험동물군에서의 생물학적 분포

1) Sarcoma 180 암세포를 마우스의 대퇴부에 이식한 후 腫瘍 직경이 약 1cm될때 2~3 μCi 의 ^{67}Ga -Citrate를 복강내에 주사하여 48시간 후 장기별 분포는 아래와 같다.

Table 4에서 ^{67}Ga -Citrate의 장기별 集積率은 腫瘍 대 臟器 集積率比가 근육이 3.11, 肺가 1.86의 장기 선택분해능을 나타내었다.

^{67}Ga -Citrate (半減期 78시간, 93Kev 40%, 184Kev 24%, 296 Kev 22%)의 放射性 標識 化合物이 인체에 투여될때 투여량의 25%가 24시간 이내에 신장을 통하여 배설되며 65%가 각 장기에 분포될 뿐 아니라 종양조직에도 고농도로 集積되며 나머지 10% 가량은 1주일내에 腸으로 배출된다.

그러므로 ^{67}Ga -Citrate를 影像劑로 사용시 촬영前까지의 전 처치 시간이 48시간 내지 72시간이 경과한 다음에 임상적인 腫瘍 스캔을 하게 된다.

2) Sarcoma 180 암세포를 이식한 마우스에 $2 \sim 5 \mu\text{Ci}$ 의 ^{67}Ga -Bleomycin을 복강 주사하고 48시간후 臟器別 분포는 Table 4와 같다.

^{67}Ga -Bleomycin의 臟器別 集積率은 腫瘍 대 臟器別 集積率 比가 ^{67}Ga -Citrate에 比하여 다소 저하되므로 影像藥劑로서의 가치성이 없는 것으로 생각되었다.

^{67}Ga -Bleomycin의 Chromatography 분리에서 R_f 0.41에서 A_2 (56.4%)와 R_f 0.64에서 B_2 (35%)로 분획되며 B_2 peak와 ^{67}Ga 과 약하게 킬레이트가 이루어 졌으며 또한 혈액내 Transferrin과의 약한 결합임을 관찰할 수 있었다.

^{67}Ga -Bleomycin의 암세포 이식 실험동물에서의 腫瘍 影像藥劑의 가치는 Thakur에 의해서도 좋은 결과를 얻지 못하였다.¹⁹⁾

3) Sarcoma 180 암세포를 이식한 마우스에 $4\mu\text{Ci}$ 의 ^{57}Co -Bleomycin을 복강내 주사후 48시간 후의 장기별 분포를 측정하였다.

^{57}Co -Bleomycin의 標識收率은 A_2 가 60.5%, B_2 가 36.5%로써 總標識收率은 97%로써 높은 標識收率을 나타내었다.(Fig 1.)

인체에 투여된 ^{57}Co -Bleomycin은 82%가 24시간 이내에 소변으로 배설되며 혈액농도는 5시간후 1.9%로 급격히 감소한다.

그러므로 피폭선량은 전신에 대하여 0.05r/mCi 로 적으며 ^{57}Co -Bleomycin의 腫瘍親化性은 장기별 분포에서 腫瘍 대 각 장기의 비율이 1보다 훨씬 큰 것을 알수 있다.(Table 4)

^{57}Co -Bleomycin은 Nouel에 의하여 광범위하게 연구되어 임상적으로도 1,000명의 환자에게 사용하여 좋은 결과를 얻었다.²⁰⁾

^{57}Co -Bleomycin은 체내에 안전한 錯 化合物이며 주로 核과 결합한다.²⁰⁾

그러므로 $^{67}\text{Ga-Citrate}$ 와 $^{67}\text{Ga-Bleomycin}$ 보다는 종양검출 Sensitivity 가 가장 좋았다.

이상의 실험을 근거로 하여 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ 이 종양검출 影像藥劑로서 임상적 유용성이 기대된다.

3. Pyrogen free 검사

체중 약 2 kg의 건강한 토끼에 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ ($50\mu\text{Ci}/50\mu\text{g}$) 을 주사한 후 시간변화에 따라 直腸內的 온도변화를 관찰하였다. (Table 5).

정상 토끼의 체온은 $38.8 \pm 0.65^\circ\text{C}$ 로써 이를 U.S.P. 의 표준검사 방법과 비교 검토하여 체온변화가 0.5°C 이며 3 마리 토끼에 체온변화의 합이 1.3°C 로써 pyrogen free 판정범위 이내에 있었다.

4. 임상실험

Table 6 는 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ 의 腫瘍影像劑로써의 유용성을 검토하기 위하여 환자 17 명을 관찰대상으로 하여 X線 사진과 신티그램을 촬영하여 진단율을 분석하였다.

肺癌 환자 5 예 중 4 예에서 X線 사진과 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ 신티그램에서 병소의 異狀 소견이 나타났다.

Fig 2 는肺癌 환자의 X線 사진상의 소견과 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ 신티그램의 異狀 소견이 동일한 형태와 크기로 예민한 影像을 관찰하였다.

Fig 3 은 甲狀腺癌 환자의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 스캔닝과 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ 신티그램을 촬영한 결과로서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 에서는 병변 부위의 放射能의 축적이 나타나지 않았으나 $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ 에 의한 放射能 세기가 검출되어 병소의 위치를 影像化 하였다.

Fig 4는 肺結核 환자의 X線 사진과 ^{57}Co -Bleomycin 肺 신티그람에서 異狀 소견이 나타났다.

따라서 ^{57}Co -Bleomycin 신티그람의 종양조직 影像化의 陽性率은 肺癌의 경우 80%, 肝癌의 경우는 100%, 甲狀腺癌의 경우는 66% 이었고 胃癌 및 食道癌의 경우는 陰性으로 평가되었다.

한편 肺結核에서는 陽性이며 肝膿瘍의 경우는 陰性으로 평가되었다.

腫瘍組織의 선택적 병소의 影像化 및 예민도는 癌의 早期診斷을 위하여 많은 학자들에 의하여 研究가 進行되어 보고되고 있다.

1983년 Frederiksen 등은 ^{57}Co -Bleomycin 신티그람과 ^{67}Ga -Citrate 신티그람을 癌 환자에 실시한 결과 예민도 판정에 있어 75%와 66%의 성적을 보고하였다.

1975년 Paulous²¹⁾ 등은 腫瘍影像 藥劑로서 임상적인 결과가 ^{57}Co -Bleomycin 이 ^{67}Ga -Citrate 보다 Sensitivity가 좋은 것으로 보고하였다.

그러나 Table 7 에서와 같이 59%밖에 陽性率을 나타내지 않고 있어 ^{67}Ga 신티그람의 66%나 Frederiksen의 75%에 비교하여 별 차이가 없다고 생각되며 저자들은 癌의 早期診斷의 방법으로 종래의 ^{67}Ga 신티그람의 임상진단에서 이용되는 腫瘍影像劑로써 ^{57}Co -Bleomycin 이 보다 半減期가 길고 標識收率 및 化學的 순도가 높고 제조과정에서 안전한 放射性 標識 의약품으로써 유용함을 발견 하였다.

저자들의 임상 성적에 경우 17人的 癌 환자중 10例가 眞性 陽性率을 나타내었다.

그 중에서 胃癌 및 食道癌에서는 False negative 인 것은 다른 研究者의 보고처럼 예민도가 낮음을 알 수 있었다.

한편 肺癌 및 肝癌과 肺炎症의 감별진단에 유의한 성적을 얻었다.

第 3 章 結 論 및 建 議 事 項

1984년 이후 KCCH-50 M 싸이크로트론이 설치되어 생산되는 核種을 이용하여 早期 癌 診斷을 위한 연구개발의 일환으로 우선, ^{57}Co -Bleomycin의 腫瘍 影 像 藥劑로써 最 適 的 標 識 條 件 및 Pyrogen free 판정을 거친 후 1986년 3월부터 1986년 9월까지 원자력 병원 내과에 내원하여 진단이 확정된 癌 환자 17人을 대상으로 임상적 影 像 撮 影을 실시한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) ^{57}Co -Bleomycin의 標 識 反 應 收 率은 98%임을 TLC로 확인하였으며,

2) 오염검사에서도 U.S.P 표준치 범위의 체온변화 상태를 관찰하였다.

3) ^{57}Co -Bleomycin의 腫瘍 影 像 化의 陽 性 率은 肺 癌 환자에서 80%, 肝 癌 환자에서 100% 甲 狀 腺 癌에서 66%를 나타냈다.

4) 胃 癌 환자와 食 道 癌 환자에서는 False negative로 평가되었다.

5) 結 核 환자에서는 陽 性이며 肝 Abscess 예에서 陰 性으로 나타났다.

이상의 결과를 통하여 ^{57}Co -Bleomycin이 종래 사용되고 있는 腫瘍 影 像 藥劑로써 高 價인 ^{67}Ga -Citrate보다 우수하거나 동일한 효과를 기대하며 경제성이 예상되는 Tumor Seeker임을 확인하였다.

Table 1. The Patient History

No.	Sex	Age	Diagnosis	Finding
1	F	54	Tuberculosis	TP
2	F	43	Thyroid carcinoma	FN
3	F	55	Thyroid carcinoma	TP
4	F	37	Thyroid carcinoma	TP
5	M	57	Lung carcinoma	TP
6	M	63	Lung carcinoma	FN
7	F	46	Stomach carcinoma	FN
8	M	51	Stomach carcinoma	FN
9	F	63	Esophagus carcinoma	FN
10	M	58	Lung carcinoma	TP
11	M	51	Liver abscess	FN
12	M	65	Hepatoma	TP
13	M	57	Lung carcinoma	TP
14	M	45	Hepatoma	TP
15	M	42	Hepatoma	TP
16	F	60	Lung carcinoma	TP
17	F	67	Stomach carcinoma	FN

TP : True Positive, FN : False Negative

Table 2. Excretion of ^{57}Co -bleomycin in the Urine.

Time	No. of patients	Percent of injected dose	
		Mean	S.D.
0- 6 hr	7	54.4	20.5
0-24 hr	24	81.7	20.6
24-48 hr	9	6.8	4.6
48-72 hr	2	1.5	0.5

Table 3. Radiation Dose of 1 mCi ^{57}Co -bleomycin.

Organ	Uptake	Time	Radiation dose(rads)
Kidneys	100%	$T_{1/2} = 5$ hr	2.0
Bladder	50%	$T = 3$ hr	1.4
	30%	$T = 9$ hr	
	15%	$T = 12$ hr	
	5%	$T = 2.5$ days	
Liver	5%	$T_{1/2} = 5$ days	0.4
Total body	80%	$T_{1/2} = 5$ hr	0.09
	20%	$T_{1/2} = 5$ days	

* Given exponential decay the radiation time T equals 1.44 times the biological half life $T_{1/2}$

Table 4. Comparison of Tumor Organ Rats for Radiolabelled Bleomycin in Sarcoma 180 Tumor Bearing Mice.

Organ	⁶⁷ Ga-Citrate 48 hrs	⁶⁷ Ga-Bleomycin 48 hrs	⁵⁷ Co-Bleomycin 48 hrs
Liver	0.35	0.59	3.25
Lung	1.86	1.04	16.21
Spleen	0.78	0.67	8.60
Kidney	0.70	0.72	1.48
Stomach	0.79	0.59	14.40
Muscle	3.11	2.04	5.65
Bone	0.30	0.66	32.50
Blood	7.16	2.46	65.00

Table 5. Individual Temperature of 3 rabbits after I.V. of ⁵⁷Co-BLM

Rabbit	Base Temp.	1 hrs	3 hrs	Δ°C	Total
A	38.3	38.2	38.4	0.1	
A	39.0	38.8	38.9	0.1	0.5
C	39.2	38.2	38.9	0.3	
A	39.0	38.6	38.5	0.5	
B	38.9	38.6	38.4	0.5	1.3
C	39.0	39.0	38.7	0.3	

Table 6. ^{57}Co -bleomycin Scintigraphy

	No.	True	False
Lung carcinoma	5	4	1
Liver carcinoma	3	3	
Thyroid carcinoma	3	2	1
Gastric carcinoma	3		3
Esophagous	1		1
Tuberculosis	1	1	
Liver abscess			
	17	10	7

Table 7. Evaluation of ^{67}Ga and ^{57}Co -BLM Scintigraphy

Scintigraphic Findings	^{57}Co -BLM	* ^{57}Co .	* ^{67}Ga
True-pos. (TP)	10	68	25
True-neg. (TN)		48	21
False-pos. (FP)		2	1
False-neg. (FN)	7	23	13
Total	17	141	60
Sensitivity [(TP/TP+FN)x100]	59%	75% (65-83)	66% (49-80)

* 95% confidence limits are shown in brackets.

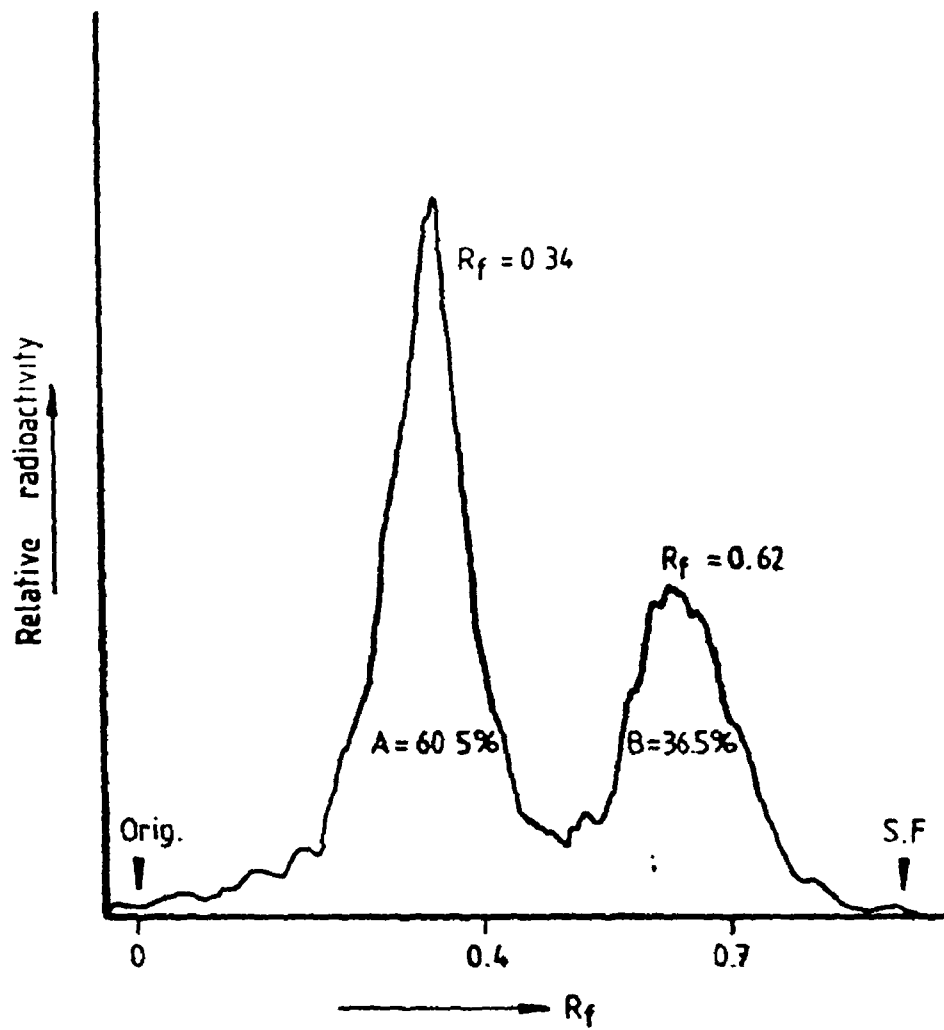


Fig. 1. Thin layer chromatography of ^{57}Co -BLM after labeling



(A)

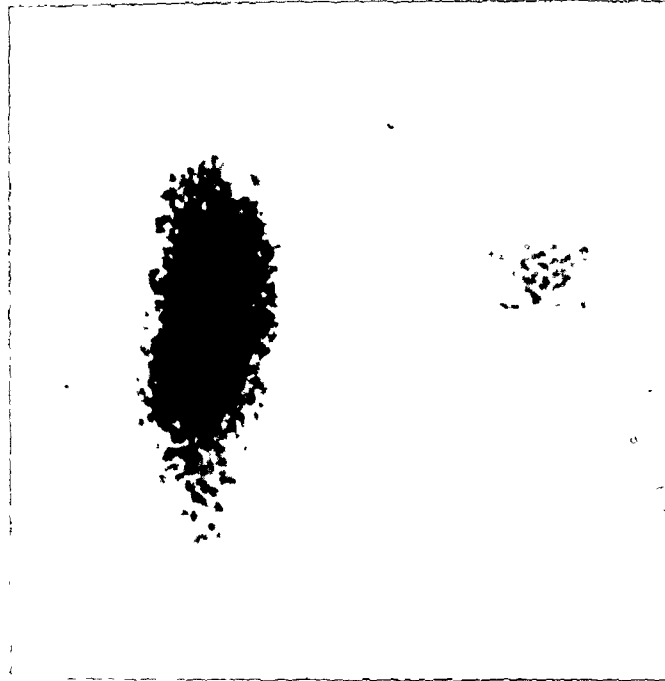


(B)

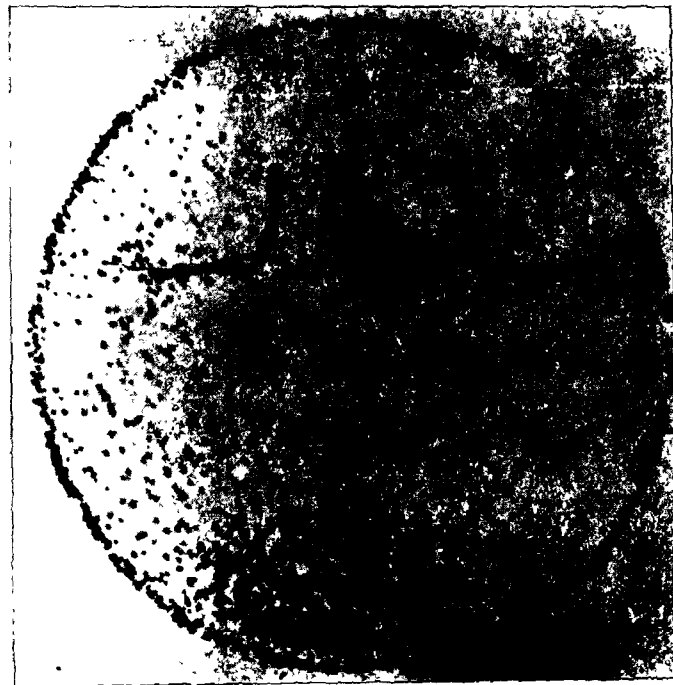
Fig. 2. Patient with lung cancer.

(A) Chest x-ray.

(B) ^{57}Co -BLM lung scintigraphy.



(A)



(B)

Fig. 3 . Patient with thyroid cancer .

(A) Thyroid scan with ^{99m}Tc .

(B) ^{57}Co -BLM thyroid scintigraphy.



(A)



(B)

Fig. 4 . Patient with pulmonary tuberculosis.

(A) Chest x-ray.

(B) ^{57}Co -BLM lung scintigraphy.

参 考 文 献

1. H.C. Dudley, G.E. Maddox and H.C. Ra Rue: Studies of metabolism of Gallium. J. Pharmaco. Exp. Ther., 96: 135, 1949.
2. H.D. Bruner, Jr. J.D. Perkinson. E.R. King, et al ; Distribution studies on Gallium in Rat. Radiology 61: 555, 1953.
3. C.L. Edward and R.L. Hayes: Hayes: Tumor scanning with ^{67}Ga -citrate J. Nucl. Med., 10: 103, 1970.
4. C.L. Edward and R.L. Hayes: Scanning malignant neoplasm with ^{67}Ga J.A.M.A., 121: 1182, 1970.
5. S.G. Vaidya, M.A. Chandri, R. Morrison et al: Localization of Gallium 67 in malignant neoplasm, Lancet, 2: 911, 1970.
6. R.H. Greenlaw, M.B. Weinstein, A.B. Brill, J.K. McBain, L. Merphy and R.M. Kniseley: ^{67}Ga citrate imaging in untreated malignant lymphoma preliminary report of cooperative group. J. Nucl, Med., 15: 404, 1974.
7. G. Johnston, R.S. Benua, C.D. Teates. C.L. Edward and R.M. Kniseley: ^{67}Ga Citrate imaging in untreated Hodgkins disease: J. Nucl Med., 15: 399, 1974.
8. H.S. Winchel P.S. Sanchez, C.K. Watanabe et al.: Visualization of tumors in human using ^{67}Ga -citrate and

- the Anger whole body scanner scintillation camera and tomographic scanner. J. Nucl Med., 11: 459, 1970.
10. J.P. Nouel, J. Robert H. Wrrz et al: Le diagnostic des tumeurs malignes et de leur extension par la bleomycine marquee ^{57}Co . Radioaktive Iso Klin Forschung 10: 504-512, 1972.
 11. T. Maeda, M. Tanaka: uptake of ^{57}Co -bleomycin by liver tumor scanning with ^{57}Co -bleomycin, Radioisotopes 22: 311-313, 1973.
 12. L. Mamo, R. Houdart, A. Rey: Interet de l'exploration a la bleomycine marquee dans le detection des processus expansifs malins intracraniens. Rev. Neurol 120: 577-582, 1972.
 13. J. Robert. J.P. Nouel H. Renault et al: Le diagnostic topographique des naevocarcinomes et de leurs metastases a paide de la bleomycine marquee. Bull Soc Franc Derm Syph 81: 166-171, 1972.
 14. R. Moret J.P. Ortonne H. Perrot, et al: Exploration a la bleomycine inarquee endermatologic Sa valeur et ses limits dans le diagnostic des epitheliomas cutanes des melanomes malins et de leurs metastases, Nouv presse Med. 3: 193-195, 1974.
 15. D.L. Lilien et al, A Clinical evaluation of indium-111 bleomycin as a tumor imaging agent. Cancer 35: 1036, 1975.
 16. P.B. Frederiksen, J.W. Rasmussen et al. The place of

- ⁵⁷Co-bleomycin in the evaluation of tumors. Nucl Med Band XXII/Heft 5,219, 1983.
17. J.J. Rasker, M.A.P.C. van de poll. H. Beekhuis, M.G Woldring and H.O. Nieweg, Some experience with ⁵⁷Co-labelled bleomycin as a tumor seeking agent. J. Nucl, Med. 16: 1058 1975.
 18. R.B. Grove. R.C. Reba, W.C. Eckelman, et al, Clinical evaluation of radiolabelled bleomycin for tumor detection I. Nucl, Med. 15: 386-390, 1974.
 19. M.L. Thakur. Gallium-67 and indium-111 radiopharanaceuticals Int. J. Appl, Rad, Isot., 28: 183, 1977.
 20. D.M. Taylor et al., Labeled antibiotics as tumor localizing agents, tumor localization with radioactive agents IAEA 103, 1976.
 21. K.P. Poulouse, A.E. Watkins, R.C. Reba W.C. Eckelman and M.Goodyear: Cobalt-labeled bleomycin, A new radiopharmaceutical for tumor localization A comparative clinical evaluation with gallium citrate J.Nucl Med 16: 839-841 1975.

⁵⁷ Co 標識 블레오마이신을 이용한
惡性腫瘍研究

1986年 12月 日	印	刷
1986年 12月 日	發	行
發行人 韓 弼		淳
發行處 韓國 에너지研究所		
대전시 중구 덕진동 150		
電話 (820) 2000 ~ 1		

印刷所 文成輕印株式會社	
738 - 7434 · 0619	

믿는마음 지킨약속 다져지는 신뢰사회