

核醫藥物

核子醫學科
郭勻如

核醫藥物

- 為含有放射性物質的化合物, 用於疾病診斷(95%)及治療上
- 用於器官型態結構(morphological structure)與生理功能(physiological function)的診斷評估
- 無毒性, 可安全用在病人身上
- 放射性核種必須易偵測, 且對病人的輻射劑量要低

核醫藥物緒論

- 核醫藥物經由注射、口服或吸入等方法送入人體內，藥物會分佈到特定器官或組織。
- 檢查時，利用核醫攝影儀器偵測特定器官或組織內藥物的分佈，可以顯示出該器官或組織的解剖、生理或病理變化。
- 治療時，利用分佈於特定器官或組織內藥物的電離輻射生物效應，達到內照射治療目的。

核醫藥物定義

- 核醫藥物包括放射性核種及其標記化合物
- 放射性核種
 - 發射 γ 射線提供偵測儀器之定位
 - 發射 β 射線提供局部治療之效應
- 核醫藥物之物理、化學結構及生物特性
 - 被欲檢查之器官或組織所攝取，參與代謝或介入其病理變化，顯示出該器官或組織的解剖、生理或病理變化

核醫藥物特性

- 化學藥量很小
 - 微量、幾乎無藥理作用
- 含有放射性
 - 檢查時應用發射 γ 射線之短半衰期核種
 - 治療時應用發射 β 射線之較長半衰期核種

理想之檢查放射性核種

- 符合目前核醫儀器偵測之物理特性
 - 發射 γ 射線（穿透力強、電離密度低）
 - 適當之發射能量（100 ~ 300 keV）
 - 人體輻射吸收劑量低
 - 物理半衰期短（1 至數小時）
 - 不發射 α 或 β 射線（穿透力弱、電離密度高）
 - 便宜、易取得、可標記多種化學化合物
- ※鎝-99m：純 γ 射線、140 keV、半衰期 6 小時

理想之治療放射性核種

- 發射 β 射線（電離密度高、穿透力適當）
 - 不發射 γ 或 χ 射線（除非須同時進行造影）
 - 便宜、易取得
- ※ 銿-89：純 β 射線、1.463 MeV、組織內射程約 6 毫米、半衰期 50.5 天

加速器製造的放射性核種

- 加速帶電粒子(p, d, α , ^3He)等, 使其能量達 keV~BeV, 並撞擊靶核, 以產生核反應
- 帶電粒子所帶的能量轉移給靶核而被吸收, 這些能量可轉移至核子而釋出, 能量不足時則伴隨有 γ -ray發生
- Cyclotron製出的子核通常為proton-rich, 故行 β^+ 或EC

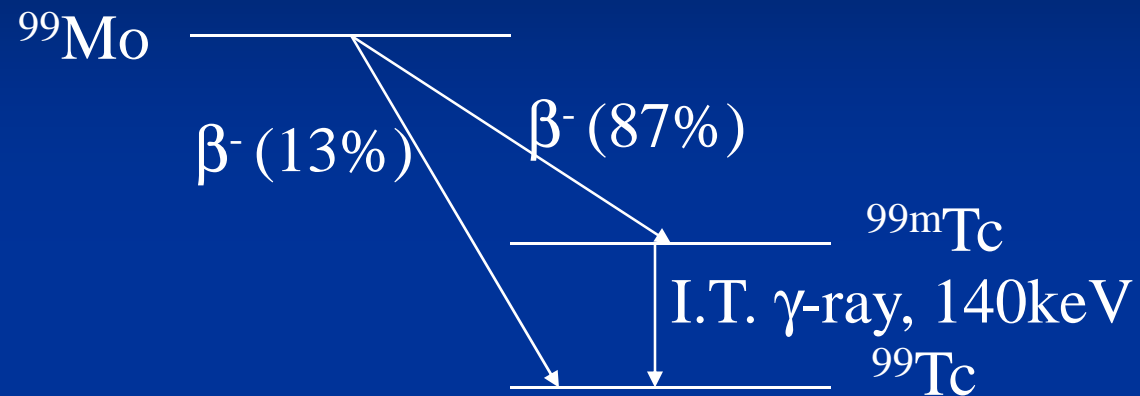
加速器製造的放射性核種

^{67}Ga	$T_{1/2}=78\text{h}$	EC	γ -ray energy: 93keV(37%)、184keV(20.4%)、 300keV(1.6%)、394keV(7%)
^{123}I	$T_{1/2}=13.2\text{h}$	EC	γ -ray energy:159keV(83%)
^{111}In	$T_{1/2}=2.8\text{d}$	EC	γ -ray energy: 171keV(90%)、245keV(94%)
^{201}Tl	$T_{1/2}=73\text{h}$	EC	γ -ray energy:167keV(9.4%) x-ray:69-83keV(93%)
^{11}C	$T_{1/2}=20.4\text{min}$	β^+ -decay	annihilation γ -ray: 511keV
^{13}N	$T_{1/2}=10\text{min}$	β^+ -decay	annihilation γ -ray: 511keV
^{15}O	$T_{1/2}=2\text{min}$	β^+ -decay	annihilation γ -ray: 511keV
^{18}F	$T_{1/2}=110\text{min}$	β^+ -decay	annihilation γ -ray: 511keV

反應器製造的放射性核種

- 一般使用 ^{235}U 或 ^{239}Pu 進行核分裂反應(^{237}Np , ^{233}U , ^{232}Th , $Z>90$)
- 經(n, f)反應後的核種為neutron-rich, 行 β^- -decay
- 生產 ^{99}Mo , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{137}Cs

$^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator



- ^{99}Mo (66h, γ -ray: 740, 780keV)
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [6h, γ -ray: 140keV (90%)]
- ^{99}Tc (210,000y) \rightarrow ^{99}Ru (stable)

理想之標記化合物

- 定位性能佳
 - 血液清除速度快（血池造影除外）
 - 進入靶器官速度快
 - 自靶器官清除速度適當
 - 靶器官 / 非靶器官之放射性比值（對比度）高
- 人體輻射吸收劑量低
 - 非靶器官之藥物排泄速度快
- 無毒性、無熱源性、便宜、易取得

核醫藥物

■ 單獨使用放射性核種

- Tl-201 、 Ga-67 、 I-131 、 I-123 、 Tc-99m O4 等

■ 結合化合物

- MDP 、 MAA 、 DTPA 、 DMSA 、 PYP 、 S- colloid 、 DISIDA 、 HMPAO 、 GHA 、 MAG3 、 NP-59 、 MIBG 、 MIBI 等

■ 結合生物製劑

- 抗体，血球 (WBC 、 RBC)

核醫藥物顯像定位原理

- 細胞選擇性攝取：I-131 thyroid scan
- 化學吸附作用：Tc-99m MDP bone scan
- 微血管栓塞：Tc-99m MAA lung scan
- 吞噬：Tc-99m sulfur colloid
- 代謝：F-18 FDG
- 特異性結合：I-131 MIBG scan
- 通道、灌注和生物性分布：腦池攝影



- 生物特性與碘、氬離子相似
- 主要分佈器官
 - 胃黏膜、甲狀腺、唾液腺、腦室脈絡叢、腸道、腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 甲狀腺、唾液腺、異位胃黏膜等檢查

Tc-99m MDP 或 PYP

- 主要分佈器官
 - 骨頭、腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 骨骼、肌肉、急性心肌梗塞等檢查
- 骨聚集機轉
 - 在羧基磷灰石結晶表面進行化學吸附
 - 急性心肌梗塞發生後有鈣離子迅速進入病灶，形成羧基磷灰石結晶。^{99m}Tc-PYP靜脈注射後，能被吸附在羧基磷灰石結晶上，從而使急性心肌梗塞病灶與骨骼同時顯影。

Tc-99m sulfur colloid 或 phytate

- 主要分佈器官
 - 肝臟、脾臟、骨髓
- 適用診療
 - 肝臟、脾臟、骨髓、急性腸胃道出血、淋巴等檢查
- 原理
 - 靜脈注入膠體顯像劑後，正常時被由網狀內皮系統（肝臟 Kuffer 氏細胞和脾、骨髓等部位的單核吞噬細胞）所吞噬，故可使肝實質、脾臟，甚至骨髓顯影。
 - 鎝-99m phytate會與血液中的鈣離子螯合形成鎝-99m phytate膠體，其顆粒大小為20-40 nm
 - 鎝-99m sulfur colloid顆粒大小為200-500 nm。

Tc-99m DISIDA

- 主要分佈器官
 - 肝臟、膽道、腸道、腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 肝膽道、十二指腸胃逆流等檢查
- 原理
 - DISIDA自靜脈注射後，會被肝臟hepatocyte細胞代謝而排泄至膽囊中，這個代謝流程和血紅素被代謝成bilirubin膽汁的過程類似，因此DISIDA雖然主要是用來觀察膽汁的排泄狀態(診斷膽囊炎或先天性黃疸等等)，但是其前15分鐘是否能出現肝臟的影像也是評估肝功能的一項指標

Tc-99m 標記紅血球

- 主要分佈器官
 - 心臟、靜脈血池
- 適用診療
 - 心臟功能、間歇性腸胃道出血、肝臟靜脈瘤、靜脈阻塞等檢查
- 原理
 - 微量的還原劑氯化亞錫靜脈注入後，幾乎全部穿過紅血球細胞膜進入紅血球
 - 靜脈注射鎔-99 TcO_4^- ，氯化亞錫可將鎔-99 TcO_4^- （鎔-99 m^{7+} ）還原為鎔-99 m^{4+}
 - 紅血球內的鎔-99 m^{4+} 迅速穩定地與紅血球的球蛋白（hemoglobin）結合，紅血球即被標記

Tc-99m DTPA

- 主要分佈器官
 - 腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 腎功能（腎小球濾過率）、上泌尿道阻塞、腎血管性高血壓等檢查
- 原理
 - 生物性質與菊糖(inulin)相似，完全經由腎絲球體過濾出去，而不會由腎小管所分泌或再吸收。因此可以用來測量GFR

Tc-99m MAG3

- 主要分佈器官
 - 腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 腎功能（有效腎血流量）、上泌尿道阻塞、腎血管性高血壓等檢查
- 百分之百由腎小管分泌，可透過校正係數（corrector factor）推算出有效腎血漿流量（Effective Renal Plasma Flow, ERPF）

Tc-99m DMSA

- 主要分佈器官
 - 腎臟皮質、膀胱
- 適用診療
 - 腎臟皮質（急性腎盂腎炎）等檢查
- ^{99m}Tc -DMSA基本上有兩種，Tc是+3價的用於腎皮質造影，而+5價的則用於腺體癌症檢查，以甲狀腺癌的偵測率較高，當靜脈注射DMSA後，會積聚在腎小管而固定在腎臟皮質部分，所以可提供清晰的腎臟皮質影像

Tc-99m MAA

- 主要分佈器官
 - 肺臟
- 適用診療
 - 急性肺栓塞、左至右心臟引流等檢查
- 原理
 - 肺泡微血管的直徑為 $7\sim 9\ \mu\text{m}$
 - 靜脈注射直徑為 $10\sim 90\ \mu\text{m}$ 的放射性顆粒(Tc-99m MAA)，最後將暫時栓塞在微血管床內，而形成肺部血流灌注影像

Tc-99m HMPAO 或 ECD

- 脂溶性、小分子、電中性、可通過血腦屏障
- 主要分佈器官
 - 肌肉、軟組織、腦皮質（5%）、肺臟、腎臟、膀胱、肝膽道
- 適用診療
 - 腦血流灌注等檢查

Tc-99m MIBI

- 主要分佈器官：
- 肝臟、心臟、脾臟、肺臟、肝膽道、腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 心臟血流灌注、副甲狀腺、癌症（乳癌）追蹤等檢查
- ^{99m}Tc -sestamibi是一種親脂性的類亞硝酸鹽化合物，經由細胞膜的負電位被動運輸進入細胞內，與細胞內粒腺體結合

Tl-201

- 主要分佈器官
 - 肝臟、腎臟、心臟、膀胱
- 適用診療
 - 心臟血流灌注、癌症（乳癌）追蹤等檢查
- 原理
 - Tl-201是鉀離子的類似物，主要經由 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 幫浦主動運輸進入心肌細胞
 - 透過癌細胞上鈉-鉀 ATP 酶，促使腫瘤部位對鉍-201的攝取增加
 - 有再分布(redistribution)現象

I-131 膠囊或溶液

■ 主要分佈器官

- 甲狀腺、胃黏膜、唾液腺、腦室脈絡叢、腸道、腎臟、膀胱

■ 適用診療

- 甲狀腺檢查、甲狀腺機能亢進及甲狀腺癌術後清除等治療

■ 原理

- I^{131} 進入人體後，在24小時內存留在體內的部份幾乎全部聚集在有功能的甲狀腺組織內。因此放射性碘不僅是正常甲狀腺的顯像製劑，而且可用於探測和顯示異位甲狀腺和有功能的甲狀腺癌轉移灶

■ 胃部吸收快，採口服給藥

I-131 OIH

- 主要分佈器官
 - 腎臟、膀胱
- 適用診療
 - 腎功能（有效腎血流量）、上泌尿道阻塞、腎血管性高血壓等檢查
- 類似clearance腎血流測定所使用的對氨基馬尿酸 *para-aminohippurate*(PAH)。OIH經由靜脈注射入人體之後，主要(80%)經由腎小管所分泌出去，而其餘20%則由腎絲球體過濾。因此被利用於有效腎血漿流量(ERPF)定量測定

I-131 NP-59

- 主要分佈器官
 - 腎上腺皮質、肝臟、膽道、腸胃道
- 適用診療
 - 庫氏症候群等腎上腺皮質病灶之檢查
- 原理
 - 膽固醇是腎上腺皮質合成皮質激素的原料，能被腎上腺皮質細胞攝取，攝取的數量和速度與皮質功能相關。因此靜脈注射放射性碘標記的膽固醇可使腎上腺皮質顯像，影像不僅顯示皮質形態，並反映皮質功能狀態

I-131 MIBG

■ 主要分佈器官

- 腎上腺髓質、心肌、脾臟、唾液腺、肝臟、腎臟、膀胱

■ 適用診療

- 嗜鉻細胞瘤、交感神經細胞瘤及各種神經內分泌腫瘤等檢查

■ 原理

- Meta-Iodobenzyl Guanidine(MIBG)是正腎上腺素的類似物能與腎上腺素受體結合，有高度特異性，因此用 ^{131}I 或 ^{123}I 標記的MIBG可使富含腎上腺素受體的組織和器官，如腎上腺髓質、心肌、腮腺和脾臟等顯影

Ga-67

■ 主要分佈器官

- 肝臟、脾臟、骨髓、唾液腺、淚腺、乳腺、腸胃道、腎臟、膀胱

■ 適用診療

- 癌症、發炎感染等檢查

■ 原理

- Ga-67類似3價鐵離子 (Fe^{+3})，在血液中能與輸鐵蛋白（以transferrin為主，另有lactoferrin, ferritin, desferioxamine等）結合，然後與腫瘤細胞表面的特異輸鐵蛋白受體（transferrin receptor）結合，進入腫瘤細胞而沈積在細胞質的溶小體（lysosome）及網狀內皮（endoplasmic reticulum）
- Ga-67也可與白血球內所含之lactoferrin 和細菌中所含之sideophore結合

Xe-133或Kr-81m

- 主要分佈器官
 - 氣管、支氣管、肺臟
- 適用診療
 - 肺部通氣檢查
- ^{133}Xe 或 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 等放射性氣體，充盈氣道和肺泡壁後，是為肺氣體通氣顯像
- ✿ Tc-99m DTPA氣霧粒
 - ✿ 受檢者吸入Tc-99m DTPA氣霧粒，霧粒由氣道進入肺泡，然後又逐漸清除，也可進行通氣顯像

治療用核醫藥物

- Sr-89 骨轉移癌疼痛控制
 - Sr-89能與羥基磷灰石晶體結合
 - Sr-89發射純 β 射線，平均能量0.58MeV，在軟組織內平均有效範圍是2.4mm，物理半衰期是50.5天
- P-32 治療血液病
 - P-32在細胞內凝聚的程度與細胞分裂的速度成正比例，血液惡性腫瘤細胞分裂較正常細胞迅速，因此凝聚較多的P-32
 - β 射線最大能量為 1.709 MeV，平均能量為 0.695 MeV，在組織中的最大射程為 8.6 mm，平均射程約 4 mm
 - P-32治療對真性紅細胞增多症和原發性血小板增多症的療效較佳

治療用核醫藥物

- 放射性微球選擇性肝動脈灌注療法
 - 放射性核素（常用Y-90）標記玻璃微球經選擇性肝功能動脈插管，單次高劑量注入肝癌病灶區域，達到治療肝癌的目的
 - 阻塞肝癌細胞之營養血管
 - 放射性核素發射的 β 射線殺死肝癌細胞

RADIOPHARMACEUTICALS FOR THERAPY

Radiopharmaceutical	Application	Specific tumors
¹³¹ I-sodium iodide	Thyroid function	Differentiated thyroid carcinoma
¹³¹ I-MIBG	Adrenergic tissue	Pheochromocytoma and other neuroendocrine tumors
¹²⁵ I-5-iodo-2'-deoxyuridine	Cell proliferation	Colorectal cancer metastatic to liver & bladder cancer
¹³¹ I-anti-B1 antibody	anti-CD22 antigen	Lymphoma
⁹⁰ Y-MX-DTPA-anti-B1 antibody	anti-CD22 antigen	Lymphoma
³² P-chromic phosphate (colloid)	Cell proliferation and protein synthesis	Periosteal metastases, recurrent, malignant ascites
³² P-orthophosphate	Cell proliferation and protein synthesis	Polycythemia vera
⁸⁹ Sr chloride	Exchanges with Ca in bone	Palliation of pain of bony metastases
¹⁵³ Sm-EDTMP	Binds to hydroxyapatite	Palliation of pain of bony metastases
^{117m} Sn-DTPA	Binds to hydroxyapatite	Palliation of pain of bony metastases
¹⁸⁵ Re-HEDP	Binds to hydroxyapatite	Palliation of pain of bony metastases
⁹⁰ Y-DOTA-Tyr ³ -octrotide	Somatostatin receptor	Neuroendocrine tumors
⁹⁰ Y-DOTA-Ianreotide	Somatostatin receptor	Neuroendocrine tumors

MIBG, metaiodobenzylguanidine; **DTPA**, diethylenetriaminepentaacetic acid; **HEDP**, hydroxyethylidene diphosphoric acid; **DOTA**, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N',N'',N''',N''''-tetraacetic acid; **EDTMP**, ethylenediaminetetramethyl phosphonate

RADIOPHARMACEUTICALS FOR DIAGNOSTIC IMAGING STUDIES IN ONCOLOGY

Radiopharmaceutical	Application	Specific Tumors
¹²³ I- or ¹³¹ I-sodium iodide	Thyroid function	Differentiated thyroid cancer
¹²³ I- or ¹³¹ I-MIBG	Adrenergic tissue	Pheochromocytoma, Neuroendocrine tumors and APUDomas, neuroblastomas
¹³¹ I-NP-59	Cholesterol metabolism	Adrenal carcinoma, adenoma, Cushing's syndrome
¹²³ I-IBZM	Dopamine D ₂ receptors	Malignant melanoma
¹²³ I-VIP	VIP receptors	Gastrointestinal tumors
⁶⁷ Ga citrate	Tumor viability and infection	Lymphoma, hepatoma, lung cancer, melanoma
¹¹¹ In-OncoScint	Colorectal	Colorectal and ovarian cancer
¹¹¹ In-ProstaScint	Anti-PSMA antibody	Prostate cancer
¹¹¹ In-pentetreotide	Somatostatin receptors	Neuroendocrine tumors, medullary thyroid cancer
²⁰¹ Tl-thallous chloride	Tumor viability	Brain tumors, osteosarcoma, parathyroid and thyroid metastases
^{99m} Tc-CEA scan	Anti-CEA antibody	Colorectal cancer
^{99m} Tc-P829 peptide	Somatostatin receptors	Lung cancer, neuroendocrine tumors
^{99m} Tc-sestamibi, -tetrafosmin	Tumor viability and MDR (Pgp expression)	Breast cancer, parathyroid adenoma, brain tumor
¹⁸ F-FDG	Glucose metabolism	Head & neck cancers, lymphoma, lung cancer
¹¹ C-thymidine	DNA synthesis	Brain tumors
¹¹ C-methionine	Amino acid transport	Brain tumors, pancreas
¹⁸ F-fluoromisonidazole	Hypoxia and oxidative metabolism	Tumors selected for radiotherapy

MIBG, metaiodobenzylguanidine; **NP-59**, 6b-iodomethyl-19-norcholesterol; **IBZM**, iodobenzamide; **VIP**, vasoactive intestinal peptide; **CEA**, carcinoembryonic antigen; **FDG**, fluorodeoxyglucose; **PSMA**, prostate-specific membrane antigen; **MDR**, multidrug resistance; **Pgp**, P-glycoprotein; **APUD**, amineprecursor uptake and decarboxylation

小孩核醫用藥考量

- 應不以具有放射性之診療為首要方法
- 一般建議以小孩之體重或體表面積換算所需劑量
- 粗略計算法（依成人劑量換算）
 - 0 ~ 1 歲 : 20 ~ 30 %
 - 1 ~ 3 歲 : 30 ~ 50 %
 - 3 ~ 6 歲 : 40 ~ 70 %
 - 6 ~ 15 歲 : 60 ~ 90 %

孕婦核醫用藥考量

- 應禁止採取具有放射性之診療
- 若非進行不可（如孕婦疑似急性肺栓塞），一般建議以胎兒之體重或體表面積換算所需劑量
- 十日法則
 - 生育年齡之婦女，在安排具有放射性之診療時，應安排在月經開始後的十日內

哺乳婦女核醫用藥考量

- 應停止哺乳至少 4 小時之檢查
 - 鎳-99m 標記紅血球、MDP、PYP、DTPA
- 應停止哺乳至少 12 小時之檢查
 - 碘-131 OIH、除上述幾種以外之所有鎳-99m標記核醫藥物
- 應停止哺乳至少 3 星期之檢查
 - 鎂-67、鉈-201、除碘-131 OIH 以外之所有碘-131標記核醫藥物

THE END