

《原 著》

 ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) の血中代謝の検討

—in vitro を中心に—

井上 優介* 百瀬 敏光* 天羽 健* 大嶽 達*
渡辺 俊明* 小坂 昇* 西川 潤一* 佐々木康人*

要旨 ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) の血中代謝について, in vitro を中心に検討した。 ^{99m}Tc -ECD を 12 例の成人から採取した血中で反応させたところ, オクタノール抽出率 y は速やかに低下し, 反応時間 t との関係は指数関数 $y = Ae^{-kt/1000}$ (A, k : 定数) でよく近似された。血漿中での分解は緩徐であった。 k 値とヘマトクリット値 Ht は有意に相関し ($k = 0.376Ht - 3.27$, $r = 0.897$, $p < 0.001$), ECD 分解酵素が主に赤血球に存在することが示唆された。血中で反応させて血球中と血漿中の ECD の分布を調べたところ, 血漿での分解で説明されるよりも多くの ECD 分解産物が血漿中に存在していた。動脈血採血とそのオクタノール抽出から求めた ^{99m}Tc -ECD の入力関数からは, オクタノール抽出率の急速な低下が関与して, 有効な入力は比較的短時間で行われていると考えられた。

(核医学 29: 955-962, 1992)

I. はじめに

Single Photon Emission CT (SPECT) 装置による脳血流シンチグラフィは, 放射性医薬品として N-isopropyl p-[^{123}I]-iodoamphetamine (^{123}I -IMP), ^{99m}Tc -D,L-hexamethylene propyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) を用いて, 種々の中枢神経疾患において有用性が示されている¹⁾。

新たな脳血流シンチ用薬剤として開発された ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) は ^{99m}Tc 標識キット製剤であるために緊急検査に対応でき, 大量投与も可能であること, 標識が比較的安定で, 血中バックグラウンドも低い^{2,3)} ことなどから, より一層の有用性が期待されている⁴⁾。

^{99m}Tc -ECD は脂溶性薬剤として血液脳関門を通過して脳実質内に取り込まれ, この後脳内エステラーゼの作用により酵素的に分解され, 水溶性

化合物に代謝される。その結果として血液脳関門通過性を失い, 脳実質に保持されるものと推定されている⁵⁾。

このエステラーゼがいかなるものであるかについては明らかにされていないが, これは今後 ^{99m}Tc -ECD による脳血流シンチ像を解釈する上で重要な事項と考えられる。

^{99m}Tc -ECD の代謝についての知見を得るため, 主に in vitro で, 血中での代謝過程を検討したので, 報告する。

II. 対象と方法

1. 全血中代謝

全血中における ^{99m}Tc -ECD のオクタノール抽出率の変化を in vitro で検討した。

ヘパリン加全血 12 ml 中に, ECD 量にして 45 μg の ^{99m}Tc -ECD を入れてよく攪伴し, 37°C 恒温槽中で反応させた。以下のすべての検討を, 液量 1 ml に対して 3.75 μg の ECD という比率で行った。

この反応系から, 30秒後, 1分後, 1分30秒後, 2分後, 4分後, 6分後, 8分後, 10分後, 15分

* 東京大学医学部放射線医学教室

受付: 4年2月20日

最終稿受付: 4年4月23日

別刷請求先: 東京都文京区本郷 7-3-1 (☎ 113)

東京大学医学部放射線医学教室

井上 優 介

後、20分後、25分後、30分後、40分後、50分後、60分後に0.5mlずつ採取した。これをオクタノール4mlに入れ、ボルテックスでよく攪伴し、1分3,000回転で5分間遠心した。こうして得られたオクタノール分画から0.5mlを採取し、ウェル型カウンター（アロカ社製ARC-2000）でカウントし、反応系から採取してオクタノール抽出せずにカウントした値で除して、各時点における $^{99m}\text{Tc-ECD}$ のオクタノール抽出率を算出した。

以上の測定を若年健常人8例（23-28歳、平均26.3歳）、および1991年2月から3月に東大医学部附属病院放射線科に放射線治療目的で入院していた高齢者4例（63-70歳、平均67.0歳）から採取した全血について行った。

また、このうち3例（23-27歳、平均25.3歳）の全血について、あらかじめ0°Cに冷却したヘパリン加全血4ml中に、ECD量にして15 μg の $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を入れて、0°Cで反応させ、10分後、30分後、60分後のオクタノール抽出率を測定した。

さらに、生理食塩水6ml中にECD量にして22.5 μg の $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を入れて37°C恒温槽中に入れ、10分後、30分後、60分後のオクタノール抽出率を測定した。

なお、使用した $^{99m}\text{Tc-ECD}$ については、放射化学的純度を薄層クロマトグラフィにより測定した。展開溶媒として酢酸エチルを、薄層板としてBaker-Flex silica gel IBFを用い、薄層上の総放射能に対するRf値0.4以上の放射能の割合を、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の放射化学的純度とした。

2. 血漿中代謝

血漿中における $^{99m}\text{Tc-ECD}$ のオクタノール抽出率の変化をin vitroで検討した。

血漿4ml中にECD量にして15 μg の $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を入れてよく攪伴し、37°C恒温槽中で反応させた。

この反応系から、10分後、30分後、60分後、120分後に0.5mlずつ採取し、全血の場合と同様に、各時点における $^{99m}\text{Tc-ECD}$ のオクタノール抽出率を求めた。

この測定は若年健常人5例（23-27歳、平均25.8歳）の血漿について行った。

3. 全血中での分布

全血中で $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を反応させ、オクタノール分画と非オクタノール分画に分けて、それぞれの血球中と血漿中の分布を検討した。

ヘパリン加全血6ml中に、ECD量にして22.5 μg の $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を入れてよく攪伴し、37°C恒温槽で反応させた。

この反応系を60分後に0°Cに冷却した上で、0.5mlを採取して全血中の放射能を測定し、0.5mlを4mlのオクタノールで抽出して、全血中のオクタノール分画を求めた。さらに、0°Cに冷却した反応系を遠心して血漿を分離し、この血漿から0.5mlずつの2検体を取り、1検体で血漿中の放射能を測定し、もう1検体で血漿中のオクタノール分画を求めた。

この結果とヘマトクリット値から、オクタノール分画と非オクタノール分画について、それぞれの血球中と血漿中の分布を算出した。全血中にECD溶液を入れることによる体積の増加はすべて血漿に起こり、血球の体積は増加しないと仮定した。この測定は若年健常人5例（23-27歳、平均25.8歳）から採取した血液について行った。

また、このうち1例については、同様の測定を、10分間の反応、30分間の反応、120分間の反応でも行った。

4. in vivo 入力関数

$^{99m}\text{Tc-ECD}$ 脳血流シンチを施行された1例（44歳女性）において、動脈血採血とオクタノール抽出により、入力関数を評価した。

肘静脈より740 MBq (20 mCi) の $^{99m}\text{Tc-ECD}$ （放射化学的純度94.2%）を一定の速度で2分間かけて静注した。そして、対側橈骨動脈に留置したカテーテルより、静注開始直後から3分間は15秒ごとに、その後3分間は30秒ごとに、その後4分間は1分ごとに、その後20分間は5分ごとに動脈血を採取し、その0.5mlから全血カウントを測定し、別の0.5mlを速やかにオクタノール抽出してオクタノール分画のカウントを測定した。

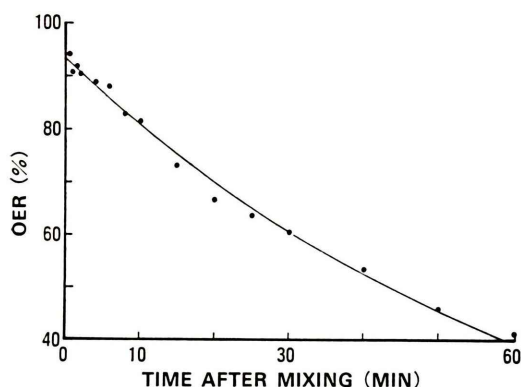


Fig. 1 Representative time course of octanol extraction ratio (OER) in 37°C blood taken from a subject.

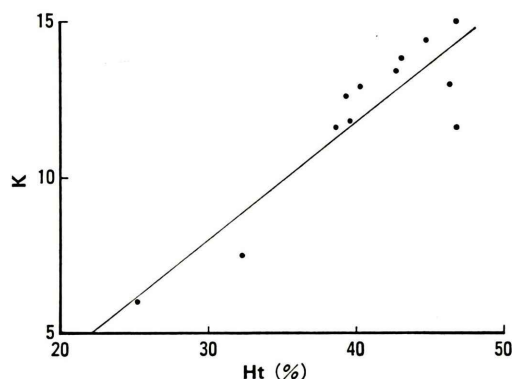


Fig. 2 Correlation between k value and hematocrit (Ht). $k=0.376\text{Ht}-3.27$, $r=0.897$, $p<0.001$ ($n=12$)

III. 結 果

1. 全血中代謝

37°C 全血中で反応させた時のオクタノール抽出率 y (%) を縦軸に、反応時間 t (min) を横軸にとってプロットすると、指数関数 $y=Ae^{-kt/1000}$ (A , k : 定数) でよく近似された (Fig. 1).

そこで、上式の k とヘマトクリット値 (Ht) との相関を見たところ、回帰直線は $k=0.376\text{Ht}-3.27$ 、相関係数は 0.897 で、 $p<0.001$ の有意の相関を示した (Fig. 2). 高齢者 2 例でヘマトクリット値が 35% 以下と低値であったが、この 2 例の k 値は他の例と比べ、明らかに低かった。

この回帰直線とヘマトクリット値から算出される k の推定値を k' とすると、($k'-k$) は若年者で 0.0825 ± 1.27 (平均±標準偏差)、高齢者で -0.128 ± 0.816 と有意差を認めなかった ($p>0.50$).

0°C 全血中で反応させた 3 例では、測定誤差のレベル以上と考えられる抽出率の変化は認められなかった (Table 1). 生理食塩水中でも同様であった (Table 2).

2. 血漿中代謝

37°C 血漿中で反応させた場合、Fig. 3 のように、全血の場合より明らかに緩徐なオクタノール抽出率の低下が見られた。

Table 1 Time course of octanol extraction ratio (OER) in 0°C blood (average in 3 subjects)

Time (min)	OER (%)
0	91.6*
10	92.1
30	90.5
60	91.5

* radiochemical purity measured by a silica method.

Table 2 Time course of octanol extraction ratio (OER) in 37°C saline

Time (min)	OER (%)
0	91.6*
10	91.1
30	91.7
60	90.3

* radiochemical purity measured by a silica method.

3. 全血中での分布

60分間の反応後のオクタノール分画、非オクタノール分画の血球中と血漿中での分布は、5 例の平均で Table 3 の通りであった。使用した ^{99m}Tc -ECD の放射化学的純度は 93.3% で、この 5 例のヘマトクリット値の平均は 44.1% であった。

分布を経時的に見た 1 例の結果を Table 4 に示す。オクタノール分画は血漿中に多かったが、血球中でも血漿中でも経時的に減少した。非オクタ

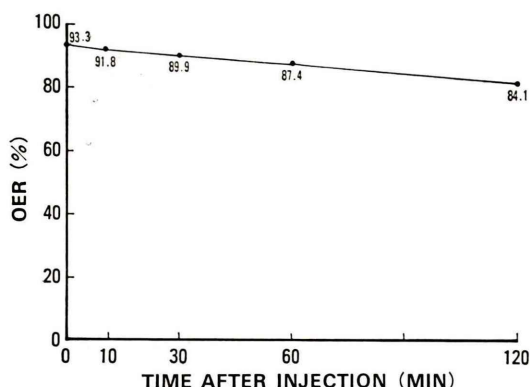


Fig. 3 Time course of octanol extraction ratio (OER) in plasma (average in 5 subjects). The value at 0 minute is a radiochemical purity measured by a silica method.

ノール分画は血球中でも血漿中でも経時的に増加した。この例のヘマトクリット値は 46.8%であった。

4. in vivo 入力関数

全血カウントのピークを 100%として、全血中とオクタノール分画のカウントの時間経過を Fig. 4 に示す。全血中のカウントは静注開始後 2 分でピークに達し、その後 2 分間は急速に低下した。それから低下は緩徐になり、ピークの 10% 以上のカウントが静注開始 30 分後まで保たれた。一方、オクタノール分画のカウントは静注開始 2 分後にピークを迎えた後、速やかに 0% に近づいた。各時点でのオクタノール抽出率を求めると、これは急速に低下し、静注開始 5 分後では 31.5% 10 分後で 11.4%, 30 分後で 3.1% となった。

Figure 4 のサンプリング間隔を直線で結んで、全血中およびオクタノール分画中のカウントの積分値を求め、30 分間のオクタノール分画の積分値を 100% として Fig. 5 に示す。オクタノール分画の積分値は静注後早期に急速に増加して 6 分で 79.8% になり、15 分で 90% を超えた (93.4%)。一方、全血中のカウントの積分値は、徐々に緩徐になったものの、比較的速やかな増加を続けた。

IV. 考 察

^{99m}Tc -ECD は diamine dithiol (DADT) の誘導

Table 3 Distribution of ^{99m}Tc -ECD in blood

	Corpuscle	Plasma	Blood
Octanol ¹⁾	15.0%	30.5%	45.5%
Non-octanol ²⁾	36.3%	18.2%	54.5%
Total	51.3%	48.7%	100%

¹⁾ octanol extraction fraction.

²⁾ non-octanol extraction fraction.

$B_1 = 100 \cdot R_2 / R_1$ (%)

$B_2 = 100 \cdot (1 - B_1)$ (%)

$P_1 = 100 \cdot R_4 \cdot \{6(1 - Ht) + E\} / R_1 \cdot (6 + E)$ (%)

$P_2 = 100 \cdot (R_3 - R_4) \cdot \{6(1 - Ht) + E\} / R_1 \cdot (6 + E)$ (%)

$C_1 = B_1 - P_1$ (%)

$C_2 = B_2 - P_2$ (%)

B_1 : radioactivity in octanol extraction fraction of blood.

B_2 : radioactivity in non-octanol extraction fraction of blood.

P_1 : radioactivity in octanol extraction fraction of plasma.

P_2 : radioactivity in non-octanol extraction fraction of plasma.

C_1 : radioactivity in octanol extraction fraction of corpuscles.

C_2 : radioactivity in non-octanol extraction fraction of corpuscles.

R_1 : measured radioactivity in 0.5 ml of blood.

R_2 : measured radioactivity in octanol extraction fraction of 0.5 ml of blood.

R_3 : measured radioactivity in 0.5 ml of plasma.

R_4 : measured radioactivity in octanol extraction fraction of 0.5 ml of plasma.

Ht: hematocrit.

E: volume of ^{99m}Tc -ECD solution.

Table 4 Time course of distribution of ^{99m}Tc -ECD in blood

Time (min)	Corpuscle		Plasma	
	Octanol	Non-octanol	Octanol	Non-octanol
10	29.0%	14.8%	50.1%	6.1%
30	23.4%	26.6%	37.4%	12.6%
60	14.9%	39.2%	23.4%	22.5%
120	9.9%	41.8%	15.1%	33.2%

体として開発された脳血流シンチ用薬剤である。多くの DADT 化合物が脳に高率に取り込まれるものの、急速に洗い出されてしまい、SPECT 撮像に適さなかった^{6,7)}。これに対し、ECD は脳実

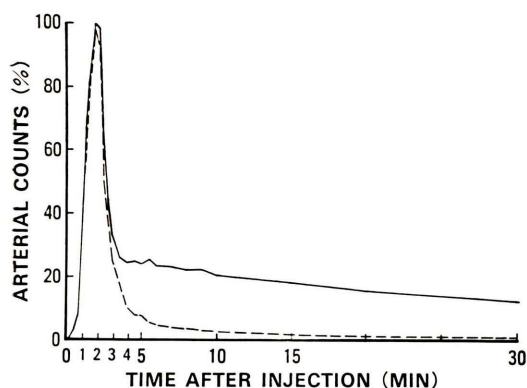


Fig. 4 Arterial counts-time profile after intravenous injection of ^{99m}Tc -ECD. Arterial counts are expressed in percent of the peak of total counts. — total counts, ---- counts in octanol extraction fraction

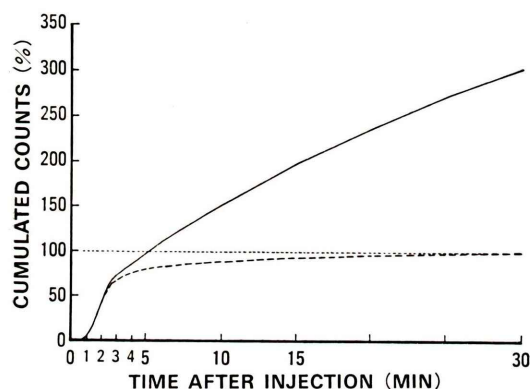


Fig. 5 Integrated total arterial counts and integrated counts in octanol extraction fraction as functions of time after intravenous injection of ^{99m}Tc -ECD. Counts are expressed in percent of that in octanol extraction fraction cumulated in 30 minutes. — total counts, ---- counts in octanol extraction fraction

質によく保持される^{2,3)}。これには、ECD に導入されているエステル基が関与していると考えられ、このエステル基が脳内エステラーゼで酵素的に分解されて水溶性化合物になるために、血液脳関門通過性を失い、脳実質に保持されるものと推定されている⁵⁾。

酵素反応が脳内保持機構に関与しているとすれ

ば、エステラーゼ活性に ECD の集積が左右され、エステラーゼ活性が低下する病態があれば、脳血流が実際よりも低く評価される可能性がある。このエステラーゼについて知ることが、ECD による脳血流シンチ像の理解において重要と考えられる。

また、 ^{99m}Tc -HMPAO は血球に高率に入り、血漿タンパクとの結合も多いことが報告されている⁸⁾。このことは ^{99m}Tc -HMPAO による脳血流シンチ像の高い血中バックグラウンドの原因になっていると考えられる。さらに、タンパク漏出部において、脳血流量以上の取り込みを示す可能性がある。

ECD は血中からの消失は速やかであるとされるが^{2,3)}、血中の ECD が脳血流シンチ像にどのような影響を与えるかは、今後の課題として残されている。

こうした問題の解決の一助として、今回全血中、血漿中での ^{99m}Tc -ECD 代謝過程を検討した。ここで、オクタノール分画にあった脂溶性の ^{99m}Tc -ECD が水溶性になり、非オクタノール分画に入ること ECD の分解とした。

まず、生理食塩水の中では、オクタノール抽出率がほとんど変化しなかったのに対し、全血中では、急速に抽出率は低下した。これは血中成分の関与で、オクタノール抽出率の低下が促進されることを意味し、血中の酵素の働きで ECD が分解されているという仮定に矛盾しないと考えられる。

ECD の分解は血漿中でよりも全血中で明らかに速く、血漿中での分解は緩徐であった。ECD 分解反応は主に血球で起きると考えられ、それが酵素によるとすれば、分解酵素は主に血球に存在すると推察される。これは、全血中よりやや緩徐とはいえ、血漿中でも有意に分解される HMPAO と対照をなしている⁹⁾。

また、血漿中で水溶性タンパクと結合した ECD は非オクタノール分画に入り、分解したと認識されることが考えられ、ECD と血漿中水溶性タンパクの結合は、あってもわずかと思われる。

全血中でのオクタノール抽出率の低下過程から

求めた k 値は、分解速度を反映する値と考えられる。全血中での分解速度がヘマトクリット値と正の相関を持つことから、分解酵素の存在部位は、血球の中でも主に赤血球と考えられる。

また、ヘマトクリット値から推定された k' 値と実測値 k の乖離には、若年健常者群と放射線治療対象の高齢者群との間で有意差を認めなかった。加齢によって脳内エステラーゼ活性が低下するとすれば、高齢者の脳血流量を真の値よりも低く評価する可能性があるが、血中で見る限りでは、加齢とエステラーゼ活性との相関は示されなかった。

$^{99m}\text{Tc-ECD}$ を血中で反応させ、オクタノール分画と非オクタノール分画の、血球中と血漿中での分布を見る時に、 0°C に冷却することで反応を終了させた。 0°C 血中に $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を入れた場合、オクタノール抽出率はほとんど変化せず、 0°C 血中での分解は無視できると考えられる。

ECD の血漿中での分解は 1 時間で 6% 程度であり、全血中で反応させた場合、脂溶性の ECD がすべて血漿中にあるという血漿での分解を最大にする状況を想定しても、ECD の単位量に対する血漿量が減少するために、血漿による分解は 6% 以下になると考えられる。

しかし、分布を経時的に見た 1 例では、10分から60分の間に血漿に 16% の非オクタノール分画の ECD が新たに出現しており、全血中分布を調べた 5 例の平均からも、血漿成分による分解では説明し難い量の ECD 分解産物が血漿中に存在することが示唆される。

この原因としては、非オクタノール分画の ECD 分解産物が赤血球膜を通過すること、もしくは赤血球膜中に ECD 分解酵素が存在し、膜中酵素で分解された ECD の少なくとも一部が血漿に入るという機序が想定される。

分布の算出に際して、全血中に ECD 溶液を入れることによる体積の増加はすべて血漿に起こり、血球の体積は増加しないと仮定した。加えた ECD 溶液の量は 0.2 ml 程度であり、この仮定が正確でないとしても、大きな誤差は生じないと思われる。}

ECD にマイクロスフェアがあてはまるとしてこれによる定量を試みる場合、動脈血中の入力関数を評価することが必要である。脂溶性から水溶性への変換があるため、入力関数としては血中の全カウントではなく、脂溶性分画のカウントが適切と考えられ、生体中での脂溶性分画の推移を知るために、動脈より採取した血液のオクタノール抽出を行った。

全血中カウントは静注開始 2 分でピークを迎え、その後 2 分間は急速に低下したが、その後の低下は緩徐であった。これに対し、オクタノール分画は 4 分後以降も速やかに低下して 0% に近づき、30 分間の入力を全入力とすると、その約 80% が 6 分で、90% 以上が 15 分以内に入力された。したがって、有効な入力は比較的短時間で行われると考えられる。この入力関数を全血中のカウントから正確に推定するのは困難と思われ、ECD の入力の評価におけるオクタノール抽出の重要性が示唆される。

その重要性は *in vivo* でオクタノール抽出率が急速に低下することに由来するのであるが、抽出率低下の原因としては、今回示された主には赤血球の関与による血中での代謝のほか、他臓器での脂溶性の ECD の取り込み、代謝が考えられる。

また、ECD の脳内カウントは短時間で平衡に達するとされ²⁾、今回の結果から、入力の点からもそれが確認されたが、HMPAO で報告されているほどにははじめの数分以降の入力を無視できず⁹⁾、短時間持続の血流変化については、過小評価する可能性がある。

今回の検討で、血中の ECD 分解酵素、ECD の血中での存在様式についての知見を得ることができた。これらの情報は、ECD による脳血流シンチの解釈において重要なものに成り得ると考えられる。さらに、脳内での ECD 分解酵素の分布、疾患による変化などの解明が望まれるところである。

V. 結 語

1. $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を *in vitro* で全血中で反応させ

たところ、オクタノール抽出率 y は速やかに低下し、反応時間 t との関係は指数関数 $y = Ae^{-kt/1000}$ (A, k : 定数) でよく近似された。血漿中での分解は緩徐であった。このことから、血中の ECD 分解酵素は主に血球中に存在すると考えられた。

2. k 値とヘマトクリット値は正の相関を示し、ECD 分解酵素が主に赤血球中に存在することが示唆された。

3. ECD 分解酵素活性と加齢との関係は示唆されなかった。

4. *in vitro* で全血中で反応させて血球中と血漿中の ECD の分布を調べたところ、血漿での分解で説明されるよりも多くの ECD 分解産物が血漿中に存在していた。

5. 動脈血採血とそのオクタノール抽出から求めた ^{99m}Tc -ECD の入力関数からは、オクタノール抽出率の急速な低下の関与により、有効な入力と比較的短時間で行われていると考えられた。

謝辞： ^{99m}Tc -ECD を提供していただいた榊第一ラジオアイソトープ研究所に深謝いたします。

文 献

- 1) Ell PJ, Jarritt PH, Costa DC, Cullum ID, Lui D: Functional imaging of the brain. *Semin Nucl Med* 17: 214-229, 1987
- 2) Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, Stritzke P, Mena I, Hellman RS, et al: Technetium-99m ECD: A new brain imaging agent: *In vivo* kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *J Nucl Med* 30: 599-604, 1989
- 3) Holman BL, Hellman RS, Goldsmith SJ, Mena IG, Leveille J, Gherardi PG, et al: Biodistribution, dosimetry, and clinical evaluation of technetium-99m ethyl cysteinate dimer in normal subjects and in patients with chronic cerebral infarction. *J Nucl Med* 30: 1018-1024, 1989
- 4) Moretti JL, Defer G, Cinotti L, Cesaro P, Vigeron N, Pethe C: Comparative tomoscintigraphic study of strokes using ECD Tc-99m, HMPAO Tc-99m and IMP I-123. *Eur J Nucl Med* 12: 311, 1988
- 5) Walovitch RC, Makuch J, Knapik G, Watson AD, Williams SJ: Brain retention of Tc-99m ECD is related to *in vivo* metabolism. *J Nucl Med* 29: 747, 1988 (abstract)
- 6) Lever SZ, Burns HD, Kervitsky TM, Goldfarb HW, Woo DV, Wong DF, et al: The design, preparation and biodistribution of a technetium-99m triaminodithiol complex to assess regional cerebral blood flow. *J Nucl Med* 26: 1287-1294, 1985
- 7) Kung HF, Molnar M, Billings J, Wicks R, Blau M: Synthesis and biodistribution of neutral lipid-soluble Tc-99m complexes that cross the blood-brain barrier. *J Nucl Med* 25: 326-332, 1984
- 8) 松田博史, 寺田一志, 東壮太郎, 隅屋 寿, 辻 志郎, 関 宏恭, 他: ^{99m}Tc -d,l-hexamethyl-propylene-amine oxime による脳血流シンチグラフィの基礎的、臨床的検討. *核医学* 24: 1329-1341, 1987
- 9) Andersen AR, Friberg H, Lassen NA, Kristensen K, Neirinx RD: Assessment of the arterial input curve for [^{99m}Tc]-d,l-HMPAO by rapid octanol extraction. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: S23-S30, 1988

Summary

Metabolism of ^{99m}Tc -Ethyl Cysteinate Dimer (^{99m}Tc -ECD) in Blood—Mainly In Vitro

Yusuke INOUE, Toshimitsu MOMOSE, Ken AMO, Tohru OHTAKE,
Toshiaki WATANABE, Noboru KOSAKA, Jun-ichi NISHIKAWA
and Yasuhito SASAKI

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Metabolism of ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) in blood was studied mainly in vitro. When ^{99m}Tc -ECD was mixed with blood taken from 12 subjects, the octanol extraction ratio of ECD (y) decreased rapidly and the octanol extraction ratio-time profile well fitted a monoexponential curve ($y = Ae^{-kt/1000}$, A , k : constant, t : time after mixing). The k value and hematocrit (Ht) were significantly correlated ($k = 0.376Ht - 3.27$, $r = 0.897$, $p < 0.001$), therefore, it was suggested that the majority of the enzyme which dissolves ECD exists in red blood cells. When ECD was

mixed with blood, there were more hydrophilic products of ECD in plasma than those generated by the enzyme in plasma. In vivo input function of ^{99m}Tc -ECD was calculated by arterial blood sampling and octanol extraction. The duration of effective input was relatively short, which was attributed to rapid decrease of octanol extraction ratio in vivo.

Key words: ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD), Hydrophilic conversion, In vitro, Input function.