

혈액질환에서의 핵의학적 응용

경북대학교 의과대학 핵의학교실

이 규 보

Application of Nuclear Medicine in Hematological Disorders

Kyu Bo Lee M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungbook National University

1938년 John Lawrence가 만성백혈병 환자에 P-32를 사용한 치료를 시도하여 임상혈액학에 핵의학적 응용의 효시가 되었다. 1939년에는 Hevesy가 P-32 표지 적혈구를 사용하여 적혈구량을 측정하였다. 그 후에 핵의학은 혈액에 관한 많은 연구 특히, 조혈기능, 철동태, 적혈구 동태, 골수 영상, 백혈구 동태, 혈소판동태, 비장의 기능영상 등을 규명하는데 공헌하였다. 최근에 와서는 혈액종양의 치료에 방사면역치료법을 적용하는 시도가 매우 주시되고 있는 실정이다.

1. 철동태 및 적혈구 조혈 검사(Ferrokinetic Test and Erythropoiesis Test)

철동태 검사(ferrokinetic study)는 혈장 철 소실 속도(PID: plasma iron disappearance), 방사성철의 적혈구 이용율(RCIU: red cell radioiron utilization) 및 방사성 철 분포 체표계측법(surface counting) 등에 관한 정보를 종합해서 유효조혈과 무효조혈의 진단, 범혈구감소증의 감별진단을 할 수가 있다.

건강한 성인에서는 체내 총 철량이 4g 정도인데 헤모글로빈철(HbFe)이 2.5g으로 가장 많고, 저장철

이 0.3 내지 1g, 그 외에 마이오글로빈, transferrin 과 결합한 철 등이 있다. 하루에 1mg의 철이 상부 장관에서 흡수되고, 1mg이 세포박리, 실혈, 분비체액 등으로 소실된다. 음식으로 약10-20mg의 철을 먹으면 약10%가 주로 십이지장에서 흡수되며, 흡수된 이 1mg의 철은 혈장의 transferrin과 결합하여 골수로 이동되고 적혈구 전구세포막의 transferrin 수용체로 전달되어 적혈구 전구세포내로 들어가 헤모글로빈으로 합성된다.

철동태 검사는 ⁵⁹Fe-ferrous citrate(반감기: 45일)를 정맥주사하고 주기적으로 채혈하여 혈장의 방사능을 측정하여 골수로 이동되어 소실되는 율을 관찰하는 검사인데, 정상 상태에서는 혈장철 소실속도의 반감기는 60~120분이다. 철결핍성빈혈, 용혈성빈혈, 급격한 출혈, 다혈증 등에서는 철동태가 빨라져서 PID의 반감기는 단축되고, 재생부량성빈혈, 골수섬유증, 백혈병, 전이성 암 등에서는 철동태가 느려져서 PID는 연장이 된다.

적혈구 철 이용율(RCIU)은 방사성 철이 골수에서 성숙과정의 적혈구 전구세포에 흡수되어 순환적혈구에 나타나는 정도를 관찰하는 것인데, 조혈기능의 유효도를 알 수 있다. 정상에서 대체로 투여방사능의 70~80%가 투여 후 7~10일 사이에 순환적혈구에 나타난다.

방사성 철 분포 체표계측(surface counting)은 철이 저장되는 장기의 체 표면을 계측하여 그 시간-방사능곡선을 비교하여 조혈능의 평가를 하는 방법이다. 골수의 분포를 관찰하고자 흉골이나 천골을

Corresponding Author: Kyu Bo Lee M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungbook National University Collage of Medicine, 50 Samduk 2 Ga, Taegu, 700-721, Korea

Tel: 053-420-5585, Fax: 053-426-3206

E-mail: kyubo@knu.ac.kr

계측하여 조혈에 동원되는 방사능 철을 관찰하고, 철의 저장기관으로 집적되는 것을 관찰하기 위하여 간과 비장의 부위를 계측하여 비교한다.

2. 적혈구 수명(Red Blood Cell Survival)

적혈구 수명(red cell survival)을 측정하기 위해서 적혈구에 방사성의약품의 표지 방법은 동일집단 표지법(cohort labelling method)과 무작위 표지법(random labelling method)이 있다. 적혈구에 동일 집단 표지 방사성의약품은 ^{15}N -, ^3H -, or ^{14}C -glycine, ^{59}Fe -, ^{55}Fe - or ^{52}Fe -sulfate/chloride가 있고, 적혈구에 무작위 표지 방사성의약품은 ^{11}CO , ^{32}P -, ^3H - and ^{14}C -DFP, ^{51}Cr -sodium chromate, ^{68}Ga -oxine, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate, ^{111}In -oxine, -tropoloone, -acetylacetone, or -mer (2-mercaptopyridine-N-oxide) 등이 있다.

임상적 검사로는 무작위 표지(random label)로 하는 ^{51}Cr -sodium chromate와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate가 주로 사용되고 있다. ^{51}Cr -sodium chromate로 검사하면 정상인에서 적혈구 반감되는 시기는 27일이며, 적혈구 방사능의 감소가 15일 이하로 단축되면 용혈성빈혈이라고 말할 수 있다.

적혈구 방사능 반감기를 계측한 후에 비장, 간장, 심장에 대한 체포계측을 시행하면 비장에서의 적혈구 파괴정도를 관찰할 수 있다. 이 소견으로 혈관내 용혈과 혈관의 용혈을 감별하여 용혈성빈혈의 병태생리를 알 수 있다.

3. 순환 혈액량(Circulating Blood Volume)

순환 혈액량의 측정은 일정량의 방사성의약품을 정맥주사 후에 희석되는 양상(indicator-dilution pattern)을 측정함으로써 순환 적혈구량, 혈장량, 및 전혈량을 산출할 수가 있다.

적혈구량 측정은 ^{51}Cr -sodium chromate나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate 로 표지하여 검사할 수 있고, 순환 혈장량은 RIHSA(radioiodinated human serum albumin)을 사용한다.

4. 비타민 B₁₂ 흡수검사

(Vitamin B₁₂ Absorption Test)

비타민 B₁₂ 흡수검사는 거대아구성빈혈의 감별 진단에 사용되고, 흡수장애증후군(malabsorption syndrome)과 말초신경병변의 원인 검사에도 이용된다. 임상검사로 많이 사용되는 비타민 B₁₂ 흡수 검사법은 소변 배설량측정법(Schilling test)이다.

^{57}Co -cyanocobalamin을 경구투여하고 24시간 동안에 소변을 통해 배설된 방사능치를 투여방사능치에 대한 백분비로 표시된 비타민 B₁₂의 24시간 배설율은 정상인에서 7% 이상이다.

24시간 내에 소변에 배설되는 양이 투여량의 7% 미만일 때에는 비타민 B₁₂의 흡수부전이거나 악성빈혈의 가능성이 있다. 이 두 가지의 경우를 감별하기 위해서 1주 후에 60mg의 intrinsic factor(IF)를 첨가한 검사에서 비타민 B₁₂ 흡수가 정상화되면 악성빈혈이고, IF첨가해서도 비타민 B₁₂흡수가 정상으로 되지 않으면 흡수불량에 의한 결핍이다.

Table 1. 검사결과의 판정:

| 질병 | 1단계 | 2단계 | 3단계 | 4단계 |
|----------|-----|-----|-----|-----|
| 악성빈혈 | 비정상 | 정상 | 비정상 | 비정상 |
| 만성 췌장염 | 비정상 | 비정상 | 정상 | 비정상 |
| 장내세균 과증식 | 비정상 | 비정상 | 비정상 | 정상 |
| 회장말단 질환 | 비정상 | 비정상 | 비정상 | 비정상 |
| 체식주의자 | 정상 | 정상 | 정상 | 정상 |
| 저산증, 무산증 | 정상 | 정상 | 정상 | 정상 |

그러나, 여러 단계의 비타민 B₁₂ 흡수를 종합적으로 판단하려면 그 표준 검사법으로 4단계를 시행할 수 있고 그 판정은 도표와 같다(Table 1).

- 1단계 : 방사성핵종으로 치환된 유리 비타민 B₁₂가 소변으로 배설되는 정도를 검사
- 2단계 : 내적인자(IF)를 같이 투여하여 검사
- 3단계 : 췌장 소화효소제를 동시에 투여하여 검사한다.
- 4단계 : 항생제 전처치 후 검사를 시행한다.

5. 백혈구 수명(Leukocyte Survival)

과립구에 동일집단 표지는 ³H-thymidine으로 하고, 과립구에 무작위 표지는 ³²P-, ³H-, ¹⁴C-DFP, ^{99m}Tc-albumin colloid, ¹¹¹In-oxine(tropolone, acetylacetone, or -merc), labeled anti-granulocyte antibodies(¹¹¹In, ^{99m}Tc), labeled chemotactic peptides and their analogs(¹¹¹In, ^{99m}Tc) 등으로 한다. ³²P-DFP는 표지가 간단하여 주입하기 전 조작이 편리하다. 표지 백혈구의 임상적 응용은 감염 병소의 탐색이나 골수의 스캔에 응용된다.

6. 혈소판 수명(Platelet Survival)

정상인에서 하루에 약 2.5*10¹⁰/L/kg의 혈소판이 만들어지며 순환계에서 10일 정도 생존하며 평균용적은 10fl로서 수명과 생성속도가 변경되어도 말초 혈액속에서 혈소판수는 정상범위를 유지한다. 혈소판 표지에 가장 많이 이용되는 방사성의약품은 ⁵¹Cr-sodium chromate로서 혈소판의 단백질에 결합되어 세포질과 미토콘드리아에 농축된다. 혈소판수가 50*10⁹/L 이하인 환자에서도 혈소판 수명 측정이 가능하여 혈소판 감소성 자반증 환자에서도 혈소판 구혈장소를 알아내는데 이용할 수 있다. ³²P-DFP는 혈소판 효소에 견고하게 결합해서 세포막과 세관계(canalicular system)에 농축된다.

정상인에서 주입된 혈소판은 2/3는 순환하고 있으나 1/3은 비장에서 저류한다. 따라서 비종대의 비장기능 항진증을 평가하거나 혈소판감소증의 병태생리를 규명하여 비적출술의 적용을 결정하는데 정

보를 얻을 수 있다. 골수증식성 질환에서는 대체로 혈소판 수명이 정상이나 혈전이나 출혈의 합병증이 동반되면 혈소판의 수명이 단축되어 이를 확인할 수 있다.

7. 종양 스캔(Tumor Scan)

종양의 진단이나 병기의 결정에 중요한 영상을 얻기 위한 방사성의약품은 ⁶⁷Ga, ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-pentavalent DMSA, ¹¹¹In-octreotide 등이 있다. 종양조직에 선택적으로 집적되는 기전은 대사 활동의 증가, 혈류의 증가, 미세혈관의 변동, 특이 수용체나 종양항체의 존재 등에 따라서 종양스캔 방사성의약품의 집적이 이루어진다.

최근에 단일클론항체의 임상적 응용이 활발해지면서 방사면역신티그래피(radioimmunoscintigraphy: RIS)로써 종양의 진단과 병기결정, 치료후의 추적 검사를 시행할 수 있다. 단일클론항체를 이용한 방사면역스캔을 반복해서 시행하다가 보면 human anti-mouse antibody(HAMA)가 생성되어 혈청병의 증상이 생길 수가 있고, 반복된 검사를 필요로 할 시에는 좋은 영상을 얻지 못하는 수가 있다. 그러나, 키메라적(chimeric) 항체, 단일연쇄 항체결합단백질, 분자인지단위 등을 생산하여 HAMA 생성을 줄이고 영상의 선명도가 개선되고 있다.

SPECT로 체내 단층영상으로 종양의 입체적 판단과 기능적인 평가를 하게 되었는데, ¹⁸F-FDG PET이나 ¹¹C-methionine PET 대사영상은 치료 후 잔여 종양의 활동성 유무를 확인하는 응용으로 발전되고 있다.

8. 골수 스캔(Bone Marrow Scan)

정상골수는 성인에서 평균 2,700g 정도이나, 이중 반은 적골수(red marrow)라고 하며 조혈기능을 활동적으로 하고 있으며 중추골격(axial skeleton)과 골반골, 그리고 사지 근위부의 약 1/3 부위에만 분포하고 있다. 나머지 반은 지방 조직으로 구성되어 황골수(yellow marrow)라 하며 활동적인 기능은 없고 사지골에 분포되어 있다.

골수스캔은 방사성의약품의 골수 섭취기전에 따라 구분되는데 적혈구계 골수스캔은 ⁵²Fe-citrate와 ¹¹¹In-chloride를 사용한다. 망내피계 골수스캔은 ^{99m}Tc-labeled colloids(reticulohistiocytic system: RHS imaging)와 ¹⁹⁸Au-colloidal gold를 사용하고, 골수과립구 골수스캔은 ¹¹¹In-oxine으로 시행한다. 골수면역 스캔은 NCA-95항원에 대한 ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibody(^{99m}Tc-MAB)를 정주한 후 3~4 시간 후에 촬영한다.

정상골수 스캔은 적골수에만 방사성의약품이 섭취되어 활동적인 골수상태를 볼 수 있다.

골수스캔의 적응증은 활동성 골수의 분포를 알고자 할 때, 탐식능력 정도를 알고자 할 때, 국소 병변의 침윤 또는 전이성 질환, 골수 질환 등에서 시행할 수 있다.

다발성골수종에서의 골수스캔 소견은 대다수에서 골수의 말초 확장이 있고, 40~50%에서 국소적 결손소견이 있고, 60%에서 골수확대소견과 함께 국소 결손소견이 관찰된다. 골수스캔이 병변을 찾아내는데 골스캔 보다 더 예민하다고 인정되고 있다(19.7% vs 4.7%, P<0.001).

백혈병에서는 다양한 소견으로 나타나는데, 대다수에서 말초로 확장 소견이 있고, 때로는 전반적 축소 또는 섭취결손이 있다. 간혹 국소 결손으로도 보인다.

9. 비장 스캔(Spleen Scan)

비장의 망상내피계에 탐식되는 ^{99m}Tc-colloid를 사용하거나, 비장의 변형 적혈구를 제거하는 기능을 이용해서 가온 처리한 ^{99m}Tc-적혈구를 사용하여 비장스캔을 할 수 있다.

비장종대, 비위축 기능성 무비증, 비증(splenosis) 및 부비장(accessory spleen)을 진단할 수 있고, 비장절제후 경과 확인에도 유용하다.

10. 림프신티그래피(Lymphoscintigraphy)

방사성 교질이 림프관을 통하여 림프절로 이동되는 것을 진단하며 사용되는 방사성의약품은 ^{99m}Tc

황화안티몬 교질, ^{99m}Tc-미소응집교질 등이 있다. 적응증은 암의 림프절 침범 유무를 확인하거나, 림프부종을 감별 진단하는데 유용하다.

11. 방사성핵종 정맥촬영술 (Radionuclide Venography)

상지나 하지의 정맥 혈류 장애가 발생한 경우에 방사성핵종 정맥촬영을 시행하면 정맥조영술에 비하여 부작용이 적고, 간편하게 혈류의 정체나 측부 순환의 상태를 확인할 수가 있다.

사용되는 방사성의약품은 ^{99m}Tc-교질, ^{99m}Tc-MAA, ^{99m}Tc-적혈구 등이다.

12. 혈전 스캔(Thrombus Scan)

혈관내의 혈전 발생 장소를 탐색하기 위해서 섬유소원에 방사성옥소를 부착하여 정맥촬영술을 시행하거나, ¹¹¹In-혈소판을 사용하여 심부정맥 혈전증을 찾아내거나, 인공혈관의 혈전생성을 탐색할 수 있다. 항섬유소 항체나 항혈소판 항체에 방사성 동위원소를 부착하여 시행할 수 있다.

13. 혈청 ferritin, folate and B₁₂ assay

혈청 ferritin, folate 및 비타민 B₁₂ 그리고 각종 암표지자(Tumor makers) 정량은 방사면역측정(radioimmunoassay), 면역방사계측법(immunoradiometric assay) 또는 방사리간드측정법(radioligand assay) 등으로 가능하며 영양결핍성 빈혈을 진단하거나 암의 감별진단에 매우 간단하게 검사결과를 제공한다.

14. 방사면역치료법 (Radioimmunotherapy: RIT)

방사면역신티그래피(RIS)의 발전은 치료용 방사성핵종으로 종양의 선택적 치료가 가능하게 되었다. 혈액종양 질환은 급 만성 백혈병, 림프종 및 골수종이 그 주종을 이루고 있다.

이들의 치료가 골수이식 내지 조혈모세포 이식이란 치료법이 등장하면서 대다수의 혈액학자들의 관심을 모으고 있는 실정이다. 그러나, 조혈모세포이식 또는 골수이식은 완치를 향한 장점이 있는 반면에, 아직까지 치료의 한계가 있고, 다양한 어려운 난점이 많이 있다.

최근에도 혈액종양 환자에서 여러 가지 치료법으로 성공을 얻지 못한 경우에 방사면역치료법으로 오히려 성공적 치료를 얻은 보고를 찾아 볼 수 있다.

B-cell 림프종에서 anti-CD 37, anti-CD20, anti-CD21, anti-CD22, anti-HLA-Dr, anti-Id, 등 단클론항체에 ¹³¹I 이나 ⁹⁰Y를 부착하여 치료한 예들은 관해율이 높아서 관심이 모아지고 있다. 항암제에 내성이 발생한 B-cell 림프종 환자에 CD20에 대한 chimeric antibody인 IDEC-Y2B8(⁹⁰Y로 표지)로 치료를 시행한 1/2상 임상시험에서 고무적인 효과를 나타내면서 부작용은 적었다는 보고가 있다.

급성백혈병에 대해서도 항암화학요법을 더 강화한 치료법으로 항암제와 병행해서 동위원소 ¹³¹I-MAb (anti-CD45 BC8, anti-CD33, anti-M195) ⁹⁰Y-MAb(anti-Tac)로 치료 효과를 높인 보고들이 있다.

이상으로 혈액질환에서의 핵의학적 임상적인 응용에 관해서 특히 혈액학적 악성질환에 응용한 문헌고찰과 함께 기술하였다.

참고문헌

- 1) Oliver W. Press: Innovative New Therapies for Non-Hodgkin's Lymphomas: Monoclonal Antibodies and Immunoconjugates. ASCO : 2000 Educational Book. 36th Annual Meeting May 19-23,2000, New Orleans, LA pp328-337
- 2) Illidge T: The emerging role of radioimmunotherapy in hematological malignancies. *Brit J of Haematol* 108:679-688, 2000
- 3) George M. Segall: FDG PET imaging in patients with lymphoma: A clinical perspective. *J of Nuclear Medicine* 42(4):609-610, 2001
- 4) Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, Tokita N, Nakamura H, Kanakura Y and Hishimura T: Whole-body hybrid PET with 18F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J of Nuclear Medicine*, 42(4):601-608, 2001
- 5) Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitsch A, Janakiraman N, Gutheil J, Schilder RJ, Spies S, Silverman DHS, Parker E and Grillo-Lopez AJ: Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J of Clin Oncol*, 17(12):3793-3803, 1999
- 6) Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, Fenner MC, Ross CW, Milik AW, Estes J, Tuck M, Regan D, Fisher S, Glenn SD and Wahl RL: Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J of Clin Oncol*, 14(7):P1974-1981, 1996
- 7) Janicea M, Kaplan W, Neuberg D, Canellos GP, Schulman LN, Shipp MA: Early resting gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 15(4):1631-1637,1997
- 8) Bogart JA, Chung CT, Mariados NF, Vermont AI, Lemke SM, Grethlein S, Graziano SL: The value of gallium imaging after therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 15(4):745-149,1998
- 9) Murray IPC and Ell PJ: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 2nd Ed., Churchill Livingstone, 1998
- 10) Wagner HW, Szabo Z and Buchanan JW: Principles of Nuclear Medicine. 2nd Ed., WB Saiunder Co., Philadelphia, 1995
- 11) 이규보, 염하용, 전석길, 김용기: 핵의학개론. 교문사, 1997
- 12) Harbert JC, Eckelman WC and Neumann RD: Nuclear Medicine: Diagnosis and Treatment. Thieme Medical Publishers Inc., New York, 1996