

## 핵의학의 국제적인 추세와 미래



김 병 태  
한림의대 강동성심병원  
내과 과 과 장

1980년에 Budinger는 말하기를, 핵의학은 단일광자방출단층촬영술의 발달로 뇌질환의 연구는 성공적으로 발전하나 흉부나 복부연구는 그렇지 못할 것이라고 예측한 바 있다. 그의 말대로 뇌의 연구에서는 technetium-99m으로 표지한 적혈구를 이용하여 뇌혈류량을 측정하고, Xenon-133, Xenon-127, <sup>123</sup>I-iodoantipyrine이나 다른 지용성 방사성의약품을 이용하여 뇌관류측정, <sup>123</sup>I-phenylamine 의약품을 사용한 도파민수용체평가, 뇌생리학 적 상태측정등에서 단일광자방출단층촬영으로 정량적인 검사가 가능하게 되었다. 그로부터 6년이 지난 1986년에 Wagner는 핵의학에서 양전자방출단층촬영술의 발달로 뇌 이외의 장기에서도 핵의학이 중요한 역할을 할 것이라고 예언한 바 있다. 그러나 과학적인 관심분야와 실제 임상에서 이용되고 있는 핵의학의 검사는 그 양에 있어 약간의 차이가 있을 수 있다. 즉 예를 들면 그 지역의 특성에 따라 만약 iodine이 결핍된 지역이라면, 뇌검사보다도 갑상선검사가 주종을 이룰 수 있다. 1980년과 1990년 두해의 미국핵의학회지와 유럽핵의학회지에 발표된 논문수를 비교하여 보면, 심장 19%→21%, 중추신경계 7%→15%, 골격계 13%→12%, 신장 5%→8%, 감염 1%→8%, 폐 4%→6%, 갑상선 6%→5%, 소화기계 15%→4%의 변화를 보이며, 체외검사는 1980년에 총 13편의 논문이 발표되었으

나 1990년에는 단 1편의 논문만 실렸다. 이에 반하여 단클론항체에 관한 논문은 1980년에는 1편도 없던 것이 1990년에는 22편으로 늘었고, 단일광자와 양전자방출단층촬영술에 관한 논문수는 8편에서 58편으로 늘었다.

### 기기

1990년에 Holman이 발표한 바에 의하면, 운상의 단일결정검출기를 사용하여 보다 좋은 해상력으로 전신단층촬영이 가능하게 될 것이다. 이제까지 우리는 기존의 조준기에만 매달려 왔지만 앞으로는 공학도와 산업발전에 의해 새로운 기술에 바탕을 둔 새로운 검출기가 개발될 것이다. 만일 검출기의 효율이 1000배로 개선된다면 골스캔을 단지 1 MBq의 <sup>99m</sup>Tc-MDP로 시행할 수 있을 것이다. 양전자방출단층촬영기도 이미 3mm의 해상력을 가지고 있지만 software와 hardware의 발달로 예민도와 계수율을 높일 수 있으며, 전산화단층촬영이나 자기공명영상과 같은 해부학적인 영상과 기능적인 영상을 겹쳐서 보다 좋은 결과를 얻을 수 있고 이미 동경대학에서 이러한 논문을 발표한 바 있다. 양전자방출단층촬영기를 설치한 센터가 날로 늘어나고 있으며 학회에서 발표되는 관련 논문수도 증가하고 있다는 사실은 앞으로의 발전을 시사한다. 그러나 많은 수의 센터에서는 매우 복잡한 기계를 가지고 있고, 발표되는 연

구도 기초분야에 국한되어 실제 임상에 응용할 수 없는 것도 있어 이러한 일은 핵의학의 장래에 별로 도움이 되지 못할 것이다.

#### 방사성의약품

지금까지 방사성의약품은 어떤 질병과정에 특이한 추적자나 수용체에 특이한 것에 중점을 두고 개발되어져 왔다. 현재 새롭게 각광을 받고 있는 추적자로서는 iodobenzamide와 그 유도체인 N-(2-diethylaminoethyl)-4-iodobenzamide가 있으며 여기에  $^{123}\text{I}$ 를 표지하여 악성흑색종의 전이나 재발을 찾아 내는데 이용되고 있다. 수용체와 특이결합하는 의약품으로서는 에스트로젠수용체결합물질인  $^{18}\text{F}$ -progesterin와 iodinated Z-11- $\beta$ -chloromethyl-17- $\alpha$ -iodovinyl-estradiol(Z-CMIV), 무스카리닉수용체결합물질인 iododexetimide, 도파민 D2수용체결합물질인 troprapride이 있으며 그중에서도 4-fluoro-troprapride가 가장 높은 특이도를 가지고 있다. Z-CMIV는 유방암과 신경교종의 평가에 이용된다. 또한 세포에서의 인식과 상호작용을 매개하는 펩타이드, 호르몬, 신경전달물질등이 추적자로서 관심이 모이고 있으며 이러한 물질로는 성장억제 호르몬유도체인  $^{111}\text{In}$ - 또는  $^{123}\text{I}$ -octreotide와 염증병소에 모이는 대식세포와 특이적으로 작용하며 클레브시엘라균의 세포막에서 얻어지는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glycolipoptide가 있다. Octreotide는 성장억제호르몬수용체를 가지는 내분비계 종양의 진단에 쓰인다. 심근의 영상화에 사용되는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지방사성의약품도 꾸준히 개발되어 왔는데 nitrido-dithiocarbamate와 Q12등의 환원되지 않는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (III)양이온 등이 있다. SESTAMIBI는 간에의 섭취가 많아 주사후에 바로 스캔을 할 수 없고 terboroxime은 심근에서의 추출효율은 좋지만 체류기간이 짧은 단점이 있어 이들 둘다 FDG 섭취를 대신할 수 없다. 양전자방출단층촬영술에 사용되는 핵종도 다양하지만 최근에는  $^{62}\text{Cu}$ 와  $^{76}\text{Br}$ 에 관한 연구가 많이 되고 있다. Allen은 quantitative structure activity relationship과 computer-assisted electron clouds

가 새로운 복잡한 방법으로서 앞으로 방사화학에 있어 중요한 역할을 하게 될 것이라고 하였다. 성장억제호르몬유도체, microglobulins, 수용체에 표지한 새로운 추적자들에 의하여 여러가지 임상적인 문제들이 재조명될 것이다. 방사화학자들은 양전자를 방출하는 동위원소로 표지된 물질에 대하여 더욱 많이 알게 될 것이며 대사과정과 생화학에 대한 이해가 점점 개선됨에 따라 포도당이나 산소 대사에 관련된 감마선을 내는 방사성의약품을 찾아내게 될 것이다. 이러한 노력으로써 Gropler등은 이미 1991년에  $^{11}\text{C}$ -acetate의 심근섭취가 심근의 혈류를 간접적으로 나타낸다고 보고한 바 있다.

#### 기초분야 연구와 임상

요가의 명상단계에서 전두부의 후두부에 대한 포도당국소뇌대사율의 비는 현저히 증가한다. 이러한 비율의 변화는 전두부의 포도당대사율의 증가도 약간 되지만 1차와 2차 시중추부의 대사율감소가 현저하여 나타나게 되며 이는 요가의 명상과정에서 의식의 변화에 따른 뇌의 전체적 행동을 나타낸다. Bartenstein과 Herzog등은 소발작이 있으면서 청력이 소실된 환자에서 와우각이식술을 하는 동안 그 신경해부학적인 면과 병태생리에 대한 복잡한 실험을 하였다. 동물실험으로 내재성아편양물질이 발작기간전후에 유리된다는 것을 알게 되었고, 영국의 Hammersmith group에서는 이를 인간에 적용시키려 하고 있다. 합리적인 모델에서의 정량적인 결과에 따르면 뇌간, 대상회전의 뒷부분, 측두정부대뇌피질에서의 과호흡에 의한 연속적인 소발작때 내재성아편양물질의 유리가 증가하는 것이 소발작의 억제에 중요한 역할을 한다는 것을 알게 되었다. 두정부간질이나 정신분열증의 진단과 병소를 찾아내고 치료 후 경과추적에 있어 기존의 지표로는 부족하다는 것은 주지의 사실이다.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO를 이용한 뇌관류와  $^{123}\text{I}$ -Iomazenil을 이용한 benzodiazepine수용체지도등의 지표에도 불구하고 이러한 기존의 추적자로는 어떤 특정한

임상상황을 특정지을 수 없다. 그러므로 병태생리와 생화학에 바탕을 둔 역동학과 섭취로부터 적절한 정보를 얻을 수 있는 지표를 찾아 내는 것이 우리에게 맡겨진 과제이다. 그러나 이러한 질환은 각 병원에서의 환자수가 많지 않으므로 서로 다른 병원간의 공동연구가 필요하다. 우리들은 한 환자에게 한 가지 검사만 시행하여야 될 것이다.

### 임상응용

앞으로 핵의학은 방사선학과 대결하는 양상이 아닌 협조체제가 되어야 할 것이다. 심혈관성고혈압의 진단에 있어 captopril신티그라피는 신동맥에 심한 협착이 있을 경우 가치가 있으나 협착이 약간일 경우에는 그렇지 못하다. 왜냐하면 이러한 경우에는 레닌-안지오텐신계의 보상이 있고 신기능곡선에서 보여지는 변화도 2차적인 것이기 때문이다. 자기공명영상법도 앞으로는 분광경으로 기능을 알 수 있을 것이기 때문에, 우리는 국소적 기능에 집중을 하면서 해부학적인 정보를 함께 생각하여야 한다. 미세혈관질환인지 대혈관질환인지를 혈류와 유량측정에 의해 감별하기 위한 국소적 예비뇌혈관관류의 평가는 신경학적인 문제를 가진 환자에서 많은 도움을 줄 것이다. 종양의 악성정도의 평가, 재발과 피사를 구별하는 것, 치료후의 초기 추적관찰에는 아직도 핵의학적인 방법을 따라 올 검사방법이 없다. Brussels의 Goldman등은 뇌종양환자에서 FDG-양전자방출단층촬영술을 이용하여 가장 대사가 활발한 부위에서 조직검사를 시행하여 보다 정확한 검사를 할 수 있었다고 보고하고 있다. 특히 grade 3 성상세포종환자에서는 그 조직병리소견이 다양하므로 전산화단층촬영이나 자기공명영상등의 해부학적인 검사방법에 의한 조직검사는 종양의 악성정도를 정확히 알아낼 수 없으나, 국소생화학적인 변화가 가장 현저한 부위에서 조직검사를 시행할 경우에는 악성정도가 가장 심한 곳을 하게 되므로 종양의 악성을 정확하게 평가할 수 있다. 이러한 정확한 조직검사를 통하여 보다 정확한 질환단계

판정이나 치료계획을 세울 수 있다. 심혈관계에서 현재 관심의 초점이 되고 있는 분야는 관상동맥협착의 검출에 있어 예민도, 특이도, 정확도가 높은 검사방법과 hibernating, stunned 심근을 영상화하는 것이다. 그렇지만 임상적으로 문제가 되는 것은 그 경과가 예측가능한 무증상심근허혈증과 폐색이 있는 부위로의 혈소관의 침적이 일어난 후의 plaque의 불안정성을 알 수 있는 초기지표와 심장의 교감신경계의 활성을 나타내는 신경전달물질의 도식화인데 이것들은 임상외사와 토의하고 표준검사방법을 개발하므로써 해결되어 질 것이고 이미 부정맥에 있어서는 Weismüller등이 국소화한 바 있다.

아직도 monoclonal antibody에 대한 것은 형태학적인 검사방법과 비교하여 볼 때 기초나 체외검사에서 확립된 개념을 임상진단에 적용하는데 있어 발전이 있어야 한다. Baum이 1989년에 발표한 바에 의하면 사람의 chimeric 단클론항체를 사용하면 진단과 치료에 있어 배후방사능문제를 극복할 수 있고 쥐단백으로 인한 부작용도 없앨 수 있다고 하였다. 앞으로 단클론항체는 과립구등으로 혈구에 표지하여 염증이나 악성질환에서의 골수의 영상화에 있어 중요한 역할을 하게 될 것이다. 진단이나 치료에 있어 방사성동위원소로 표지된 단클론항체는 종양의 불균질성때문에 친화도와 특이도가 매우 중요하다. Schäfer등은 림포킨으로 활성화된 살세포에 매우 복잡한 방법으로 표지하여 흑색종을 영상화하는데 있어 좋은 결과를 얻었으나, 방법이 너무 복잡하여 일반화되지 못하였다. 염증성질환의 감별에, 전체 임파구의 subclass를 표지하는 방법이 곧 일반화될 것이다. Becker등은 류마트양관절염환자에서 <sup>99m</sup>Tc-CD<sub>4</sub>-specific antibody를 이용하여 영상을 얻은 결과 기존의 X-선 사진이나 골스캔에 비하여 임상증상이 있는 관절을 보다 잘 찾아낼 수 있었다.

### 치료

현재의 핵의학적 치료는 갑상선기능항진증

과 분화된 갑상선암에 있어 방사성옥소치료, 악성신경아세포종, 갈색종을 비롯한 신경내분비계의 질환에서의  $^{131}\text{I}$ -MIBG치료, 관절질환, 골수증식성질환의 치료에 머물고 있으나, Eary등은 B세포임파종을  $^{131}\text{I}$ -anti-pan B cell antibody를 이용하여 영상화와 치료를 할 수 있었다고 보고하고 있으며 앞으로는 사람의 항체를 이용하게 될 것이다. 1990년에 이마 Humm과 Cobb, Sgourros등은 종양의 불균질성을 계산하였지만 보다 합리적인 계산방법이 개발될 것이며, Senekowitsch와 Pabst가 신경모세포종환자에서 미세전이가 있는 경우  $^{131}\text{I}$ -MIBG와 anti-GD2 (14. G2A)antibody를 이용하여 치료한 새로운 tumor spheroid model과 같이 EGF-R-positive 종양의 방사면역치료제를 성공적으로 주입할 수 있도록 표지된 단클론항체의 종양에의 결합능을 높여야 할 것이다. Iodobenzamide유도체는 악성흑색종을 선택적으로 치료할 수 있을 것이며 새로운 스테로이드인 Z-CMIV는 에스트로젠 수용체에 높은 친화도를 가지고 있어 유방암의 치료에 이용될 것이다. 한편 전립선암이나 유방암의 골전이에 의한 골통증이 심할 경우  $^{89}\text{Sr}$ -chloride,  $^{90}\text{Y}$ -citrate,  $^{186}\text{Re}$ -hydroxy ethylene diphosphonate를 사용하여 50%의 환자에서는 극적으로 통증을 없앨 수 있었고, 25-30%의 환자에서는 통증을 완화시킬 수 있었다.  $^{90}\text{Y}$ -방사성의약품중에서 음이온복합체는 항종양활성도를 가지고 있기 때문에 정제하면 치료제로 쓰일 수 있고 동물과 사

람의 골육종과 악성흑색종에 투여한 결과 종양의 크기가 줄어드는 것을 관찰할 수 있었다. Perdirsot등은 쥐와 토끼에서 실험적으로 흑색종을 만든 다음  $^{186}\text{Re}$ 콜로이드가 들어 있는 생체내에서 분해되는 미세캡슐을 동맥주사하여 주사량의 90%이상이 종양으로 가고 종양의 성장이 정지되고 생존율이 훨씬 증가되는 것을 관찰하였다. 이와 같이 핵의학은 질환진단의 보조적인 역할보다 앞으로는 환자의 치료에 있어 결정적인 역할을 하게 될 것이다.

#### 전반적인 고찰

11년전인 1981년에 Capp은 서기 2000년에는 초음파영상, 광전자 방사선학, 중이온 방사선학, 아날로그단층촬영술, 디지털혈관촬영술, 자기공명영상 및 분광학, 양전자방출단층촬영술등이 임상에 주로 이용될 것이라고 예측하였지만 지금 현재까지는 이 중 뒤에 열거한 4가지만이 그 전망이 좋을 뿐이다. Superconducting quantum interference devices는 지금까지의 문제들 때문에 조만간 임상에 이용되기는 어려울 것이다. 정신적인 기능에 있어 생리현상의 화학적인 근거의 발견은, 금세기초의 원자물리학에 있어서의 발견과 1950년대의 분자생물학과 유전학에 있어서의 개혁과 버금갈 만한 것이다. 그럼에도 불구하고 독립된 학문분야로서의 핵의학의 장래는 임상의학, 임상서어비스, 질환의 진단과 치료에 달려 있다.

