

Original Article

PET/CT 검사에서 Metformin 성분의 항 당뇨병제에 의한 대장에서의 ^{18}F -FDG 섭취에 관한 연구

연세의료원 세브란스병원 핵의학과

김상규 · 박훈희 · 김정열 · 반영각 · 임한상 · 김재삼 · 이창호

^{18}F -FDG Colonic Uptake by Oral Anti-Diabetic Drugs Including Metformin in PET/CT Scan

Sang Gyu Kim, Hoon-Hee Park, Jung Yul Kim, Young Kag Bahn, Han Sang Lim, Jae Sam Kim and Chang Ho Lee

Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Purpose: The uptake of ^{18}F -FDG is often observed in normal cell of colon to patients who have non-insulin-dependent diabetes mellitus and had taken anti-diabetic drugs including Metformin in PET/CT scan. In this study, the region of colon was compared between the patients who took anti-diabetic drugs including Metformin and other patients who took the other anti-diabetic drugs through SUV measurements. **Materials and Methods:** A hundred eighty patients were studied. 120 patients who have non-insulin-dependent diabetes mellitus (Including Metformin: 60, Excluding Metformin: 60) and 60 patients as a control group were composed. The patient fasted at least 6 hours before receiving an intravenous injection of 370-592 MBq (10-16 mCi) of ^{18}F -FDG. Scanning from the base of the skull though the mid thigh was performed using the Discovery STe PET/CT Equipment (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The highest uptake region was measured SUV among ascending, transverse and descending colon. **Results:** The values of patients who took the anti-diabetic drugs including Metformin were 6.16 ± 3.64 g/mL, 4.41 ± 2.94 g/mL, and 5.46 ± 2.44 g/mL. The patients who took the anti-diabetic drugs which does not have Metformin were 3.05 ± 1.39 g/mL, 2.08 ± 0.97 g/mL and 3.15 ± 1.85 g/mL. The control group were 2.02 ± 0.88 g/mL, 1.68 ± 0.87 g/mL and 2.19 ± 1.88 g/mL. **Conclusion:** The effect of the intake of Metformin was observed from the SUV on region of large bowel in this study. Thus, it could be helpful for the results by identifying the ingredient of anti-diabetic drug before the examination and the possibility of interpretation of false positive will be reduced. (Korean J Nucl Med Technol 2010;14(2):50-54)

Key Words : PET/CT, Anti-diabetic drug, Metformin, Colon

서 론

^{18}F -FDG (2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose)를 이용한 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography: PET)은 2000년 Townsend에 의해 PET/CT 기기가 개발된 이후로 종양의 진단에 유용한 비침습적인 검사방법으로 널리

이용되고 있다. 일반적으로 PET/CT 검사는 정상세포에 비해 특이적으로 증가한 포도당 대사를 보이는 악성종양세포를 영상화함으로써 악성종양과 양성종양의 감별 진단 및 병기결정, 재발여부의 확인 및 치료에 대한 반응평가 등 괄목할만한 유용성을 가지고 있다.¹⁾ 그러나 PET/CT 검사에서 근육운동상태, 혈당수치, 인슐린수치, 식사여부, 월경주기, 시행받은 치료의 종류와 시기 등에 따라 ^{18}F -FDG의 비병리학적 섭취가 발생하는 한계를 가지고 있다.²⁾ 그 중에 혈당수치, 인슐린수치와 관련하여 항 당뇨병제를 복용 시 PET/CT 검사를 시행하는 경우 특별한 전처치 없이 검사를 진행하는 것이 일반적이다. 그러므로 항 당뇨병제에 대한 PET/CT 영

• Received: September 2, 2010. Accepted: September 17, 2010.
• Corresponding author: Hoon-Hee Park
Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, 120-752, Seoul
Tel: +82-2-2227-4481, Fax: +82-2-312-0578
E-mail: hzpark@yuhs.ac

상에 미치는 영향에 관한 관심이 증대되고 있다.^{3,8)}

당뇨환자가 복용하는 항 당뇨약제 중에서 경구용 혈당강하제의 종류는 크게 sulfonylureas(설폰닐우레아), biguanides(비구아나이드), meglitinides(메글리티나이드), alpha-glucosidase inhibitors(알파 글루코시다제 억제제), thiazolidinediones(티아졸리딘디온)으로 나눌 수 있다. 그 중에 비구아나이드계의 Metformin(메포민) 성분의 약제는 당뇨병 환자 중 식사와 운동만으로 고혈당이 관리될 수 없는 제 2형 당뇨병인 인슐린 비의존성 당뇨에 1차 선택 약으로 널리 사용되고 있으며, 그 약리작용 또한 지속적으로 입증되어 왔다.⁴⁾ 그러나 종종 인슐린 비의존성 당뇨환자의 PET/CT 검사에서 정상세포임에도 불구하고 Metformin 성분의 항 당뇨약제를 복용한 환자에서 대장부위에 ¹⁸F-FDG의 비병리학적 섭취가 나타나고 있다. 그 결과 실제로 존재하는 종양성 병변에 대하여 위양성 및 위음성을 초래하여 정확한 진단을 하는데 있어 어려움이 있다.^{3,7)}

따라서 본 연구를 통해 제 2형 당뇨병인 인슐린 비의존성 당뇨환자 중 Metformin 성분의 항 당뇨약제와 기타 다른 항 당뇨약제를 복용한 환자의 PET/CT 검사에서 표준화 섭취 계수(Standard Uptake Value: SUV)를 측정 및 비교 분석하여 대장부위의 ¹⁸F-FDG 섭취에 미치는 영향에 관한 연구를 시행하였다.

실험재료 및 방법

1. 환자정보 및 분류

2008년 1월부터 2009년 8월까지 본원에서 PET/CT 검사를 시행한 환자 중 인슐린 의존성 당뇨(제 1형 당뇨)환자를

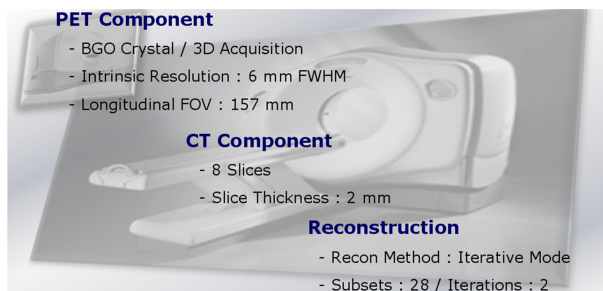


Fig. 1. Discovery SPECT/CT was used. In PET component, it acquired as a 3D mode. Intrinsic resolution was 6.0 mm FWHM and DFOV was 70.0 mm and overlapping per bed was 9 slices. CT component used 8 slices using 2 mm thickness. It took iterative mode as a reconstruction method having 28 subsets and 2 iterations.

제외한 인슐린 비의존성 당뇨(제 2형 당뇨)환자 120명을 대상으로 하였으며, 위장 및 복막에 악성종양이 의심되거나 존재하는 환자는 제외하였다. 또한 염증성 질환과 위 장관에 통증을 호소하는 환자는 본 연구에서 배제하였다. 또한 Metformin 복용을 제외한 몸무게, ¹⁸F-FDG 주사량, 혈당, 성별과 나이, 치료의 종류 등 다른 요인은 독립적으로 하였다.

본 연구에 적합하게 환자는 총 180명, 3개의 집단으로 분류하였다. 제 2형 당뇨환자 120명 중에 Metformin 성분의 항 당뇨약제를 복용한 환자 60명(남자: 34명, 여자: 26명, 평균나이: 59.2±8.3세)과 Metformin 성분이 없는 기타 다른 항 당뇨약제를 복용한 환자 60명(남자: 27명, 여자: 33명, 평균나이: 57.4±9.5세) 그리고 당뇨가 없는 환자 60명(남자: 32명, 여자: 28명, 평균나이: 55.2±12.8세)을 대조군으로 설정하였다.

2. 장비 및 검사방법

PET/CT 장비는 Discovery SPECT/CT (General Electric Healthcare, Milwaukee, MI, USA)를 사용하였다. BGO (Bismuth Germanate: Bi⁴Ge³O¹²) 섬광체(scintillator)를 사용하여 3차원(3 Dimension: 3D) 영상 획득 방법으로 검사를 하였고, 고유 분해능(Intrinsic resolution)은 6 mm의 반치폭(Full Width Half Maximum: FWHM)이었다. DFOV (Display Field of View)는 70 mm, bed 당 overlap은 11 단면(slices), 재구성 방법으로는 반복 재구성 방법(Iterative mode)으로 subset 28회, iteration 2회로 하였고, 감쇠보정(attenuation correction)과 fusion 영상을 위해 사용된 CT는 8 slices로 slice thickness는 2 mm, 140 kV, 30 mA를 사용하였다.

환자는 검사 전 최소 6시간 이상 금식하였고 ¹⁸F-FDG 주사 전 약 10-15분 안정을 취하며 500-1000 mL의 물을 마시도록 한 후, 킬로그램(kg) 당 5-6 MBq(약 0.15 mCi)을 정맥 주사하였다. 그 후 근육의 섭취 증가를 막기 위해 움직임을 제재하였으며 1시간 가량 누운 자세로 안정을 취하도록 하

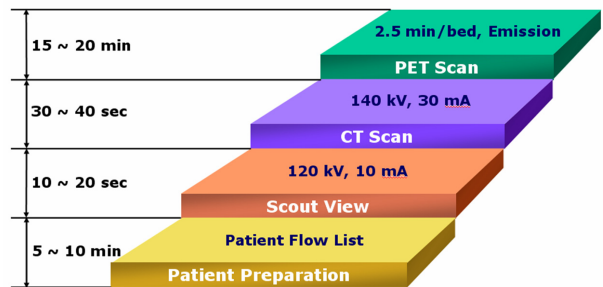


Fig. 2. The procedure of the examination consist of 4 stages.

었다.

검사 준비가 완료되면 검사 전 배뇨하고 바로 누운 자세에서 scout 촬영을 하며 두개저에서 근위 대퇴부까지 whole body CT 검사 직후 1 bed 당 2분 30초로 평균 7 bed의 PET 방출(emission)검사를 진행하였다.

3. 영상분석

영상분석은 Advantage Workstation (Ver. 4.3) software를 사용하여 화면에 표시된 CT 영상과 PET/CT fusion 영상으로 대장의 위치를 정확히 파악한 후 상행(ascending), 횡행(transverse), 하행(descending) 결장으로 나누어 같은 위상의 감쇠보정 PET 영상에서 가장 섭취가 높은 지점에 500 mm² 인 원형의 동일한 관심영역(Region of Interest: ROI)을 설정하였다.

핵의학과 전공의 2명과 방사선사 1명이 ROI에서의 최대 표준화 섭취 계수(SUV_{max})를 측정하여 그 수치의 평균치를 각각 비교 평가하였다. 모든 ROI는 CT, PET/CT fusion 영상의 관상면, 시상면, 횡단면을 참조하여 횡단면을 기준으로 설정하였다.

4. 통계분석

통계분석은 SPSS version 17 (SPSS inc., USA)을 사용하였으며, 집단 간의 SUV의 비교에서는 기술통계와 일원배치 분산분석(ONEWAY ANOVA)방법을 사용하였다. 또한 $p < 0.05$ 인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였으며, 제시된 모든 값은 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

검사를 시행한 180명의 환자에서 상행, 횡행, 하행결장

의 SUV_{max}를 측정하여 540개의 ROI를 분석하였다. 당뇨환자 120명 중 Metformin 성분이 포함된 항 당뇨약제를 복용한 환자 60명의 상행결장의 SUV_{max}는 6.16±3.64이었고 횡행결장의 SUV_{max}는 4.41±2.94이었으며 하행결장의 SUV_{max}는 5.46±2.44이었다. 그리고 Metformin 성분이 포함되지 않은 항 당뇨약제를 복용한 환자 60명의 상행결장의 SUV_{max}는 3.05±1.39이었고 횡행결장의 SUV_{max}는 2.08±0.97이었으며 하행결장의 SUV_{max}는 3.15±1.85이었다.

대조군으로 설정된 당뇨가 없는 환자 60명의 상행결장의 SUV_{max}는 2.02±0.88이었고 횡행결장의 SUV_{max}는 1.68±0.87이었으며 하행결장의 SUV_{max}는 2.19±1.88이었고 3개의 집단 사이의 유의 확률이 통계적으로 유의한 것으로 나타났다.

3개 집단의 SUV_{max}를 2개씩 각각 비교하여 유의 확률을 확인한 결과 상행, 횡행, 하행결장에서의 Metformin 성분이 포함된 항 당뇨약제를 복용한 환자와 Metformin 성분이 포함되지 않은 항 당뇨약제를 복용한 환자의 유의 확률은 0.001 미만이었었고, Metformin 성분이 포함된 항 당뇨약제를 복용한 환자와 대조군으로 설정된 당뇨가 없는 환자의 유의 확률도 0.001 미만이었다.

대장에서의 ¹⁸F-FDG 섭취와 SUV_{max}를 상자 그림(box plot) 그래프로 나타내보면 일정한 형태의 ¹⁸F-FDG의 섭취를 볼 수 있다. 대장에서 ¹⁸F-FDG 섭취의 SUV_{max} 평균값은 Metformin 성분의 항 당뇨약제를 복용한 환자가 Metformin 성분이 없는 기타 다른 항 당뇨약제를 복용한 환자와 당뇨가 없는 환자보다 전체적으로 높게 나타났으며, 각 집단의 분산 또한 Metformin 성분이 포함된 항 당뇨약제를 복용한 당뇨환자에게서 가장 크게 나타났다.

고 찰

당뇨병은 췌장에서 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않아 혈중 포도당 농도가 높아져 소변

Table 1. SUV_{max} for different regions averaged over all patients (Group 1: Experimental group, Group 1-a: Include Metformin, Group 1-b: Exclude Metformin, Group 2: Control group)

	Group 1 (Type 2 DM)		Group 2 [†]
	Group 1-a ^{*†}	Group 1-b [*]	(Non DM)
Ascending	6.2±3.6	3.1±1.4	2.0±0.9
Transverse	4.4±2.9	2.1±1.0	1.7±0.9
Descending	5.5±2.4	3.2±1.8	2.2±1.9

^{*}Group 1-a, Group 1-b: $p < 0.001$, [†]Group 1-a, Group 2: $p < 0.001$

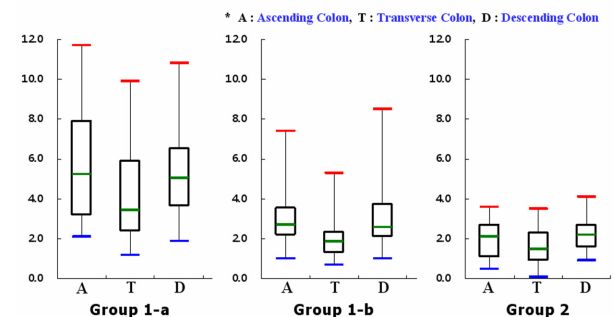


Fig. 3. Box plot of SUV_{max}.

으로 포도당을 배출하는 질환으로 일반적으로 당뇨병의 종류는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 제 1형 당뇨병인 인슐린 의존성 당뇨병과 제 2형 당뇨병인 인슐린 비의존성 당뇨병으로 나누며, 인슐린 의존성 당뇨병은 원인 불명의 베타 셀의 파괴로 발병하고 인슐린이 거의 생산되지 않아 혈류 속에 포도당이 계속 쌓이게 되는 질환으로 전체 당뇨병자 중 약 5%를 차지한다. 인슐린 비의존성 당뇨병은 후천적으로 성인이 되어 발병되며 인슐린이 생산은 되지만 효과가 떨어져 포도당이 조직세포에 흡수되지 못하는 기전으로 결국 혈중 포도당 수치가 상승하게 되는 질환으로 전체 당뇨병자의 90% 이상을 차지하고 있다.

1957년 이후로 인슐린 비의존성 당뇨병인 제 2형 당뇨병환자에서 경구용 혈당강하제인 Metformin이 널리 사용되어 왔다.¹²⁾ Metformin은 당뇨병환자 치료에 사용되는 biguanid계로 경구로만 투여하며 작용기전은 생체에서 포도당 처리 능력을 개선하여 공복 및 식후 혈당 수치를 감소시키며 간에서 포도당 신 합성을 억제하고 말초조직 특히 근육에서의 포도당 흡수와 이용을 증가시킴으로써 인슐린에 대한 감수성을 향상시킨다. 배설과정은 신장을 통하여 배설되며 반감기는 약 6.2시간이다.^{8,9)}

제 2형 당뇨병 환자는 체중에서의 insulin 분비가 적어지는 병태라기 보다 분비된 insulin의 작용이 잘못되어 있는 병태로 glucagon 작용이 우세하게 되어 고혈당을 유발한다. 이러한 병태에 Metformin만이 유일하게 적합한 약인 것이다. Metformin은 생리적 호르몬인 insulin보다 우수한 glucagon 억제제라 할 수 있다. Metformin은 세포 속에 존재하는 AMPK라는 효소를 활성화시켜 AMPK로 하여금 이미 세포 내 microsome 막에 있는 포도당 수송체(GLUT-4)를 근육 세포막으로 이동시켜 혈액 중의 포도당을 유입시킨다. 또한, 우리가 운동하는 동안은 insulin 분비 없이도 세포 내의 AMPK가 활성화되어 혈액 중에 있는 당을 근육 세포 속으로 끌어들이 에너지를 만든다. 따라서 운동하는 동안은 혈당이 올라가지 않는다. 그러므로 insulin 도움 없이 AMPK 활성화 작용만으로 혈당을 내리는 작용은 Metformin의 본질적 작용이며 이는 오래 전부터 입증되었다.^{4,6)} 이에 Metformin이 대장에 섭취되는 과정도 이와 같은 기전으로 이루어질 것이라 사료된다.

결 론

본 연구에서 Metformin 성분의 항 당뇨약제의 복용은 대

장에서의 ¹⁸F-FDG 섭취에 영향을 주는 것을 SUV로 확인할 수 있었다. 그러므로 검사 전 문진으로 항 당뇨약제의 성분을 미리 파악하여 참고한다면 검사 결과에 도움이 될 것이며 그로 인해 위양성 및 위음성을 초래할 수 있는 소지가 감소 될 것으로 사료된다. 또한 향후 항 당뇨약제의 다른 성분과의 비교에 관한 연구에서도 기여할 수 있으리라 사료된다.

요 약

PET/CT 검사에서 근육운동상태, 혈당수치, 인슐린수치, 식사여부, 월경주기, 시행받은 치료의 종류와 시기 등에 따라 ¹⁸F-FDG의 비병리학적 섭취가 발생하는 한계를 가지고 있다. 그 중에 혈당수치, 인슐린수치와 관련하여 항 당뇨약제를 복용하고 PET/CT 검사를 시행하는 경우 특별한 전처치 없이 검사를 시행하는 것이 일반적이다. 그러나 종종 인슐린 비의존성 당뇨병환자의 PET/CT 검사에서 정상세포임에도 불구하고 Metformin 성분의 항 당뇨약제를 복용한 환자에서 대장부위에 ¹⁸F-FDG의 비병리학적 섭취가 나타나고 있다. 본 연구에서는 제 2형 당뇨병인 인슐린 비의존성 당뇨병환자 중 Metformin 성분의 항 당뇨약제와 기타 다른 항 당뇨약제를 복용한 환자의 PET/CT 검사에서 표준 섭취 계수를 측정 및 비교 분석하여, 대장부위의 ¹⁸F-FDG 섭취에 미치는 영향에 관해 알아보려고 하였다.

2008년 1월부터 2009년 8월까지 본원에서 PET/CT 검사를 시행한 환자 중 인슐린 비의존성 당뇨 환자 120명(Metformin: 60명, Excluding Metformin: 60명)과 대조군 60명 대상으로 하였으며, PET/CT 장비는 Discovery를 사용하였다. 상행, 횡행, 하행결장으로 나누어 같은 위상의 PET 영상에서 가장 섭취가 높은 지점에 원형의 동일한 관심영역을 설정하여 표준 섭취 계수를 측정하였다. 통계분석은 SPSS version 17을 사용하였으며, 집단 간의 표준화 섭취 계수의 비교에서는 일원배치 분산분석(ONEWAY ANOVA)방법을 사용하여 비교 평가하였다. 검사를 시행한 180명의 환자에게서 상행, 횡행, 하행결장의 최대 표준 섭취 계수를 측정하여 관심영역을 분석하였다.

Metformin 성분의 항 당뇨약제를 복용한 환자는 6.16±3.64 g/mL, 4.41±2.94 g/mL, 5.46±2.44 g/mL이었고 Metformin 성분이 없는 항 당뇨약제를 복용한 환자는 3.05±1.39 g/mL, 2.08±0.97 g/mL, 3.15±1.85 g/mL이었으며 대조군으로 설정된 당뇨가 없는 환자 2.02±0.88 g/mL, 1.68±0.87 g/mL, 2.19±1.88 g/mL이었다. 3개의 집단 사이에 통계적으로 유의한 것을 확

인할 수 있었다.

본 연구에서 Metformin 성분의 항 당뇨약제의 복용은 대장에서의 ¹⁸F-FDG 섭취에 미치는 영향에 관해 표준 섭취 계수로 간접적으로 확인할 수 있었다. 그러므로 검사 전 문진으로 항 당뇨약제의 성분을 미리 파악하여 참고한다면 검사 결과에 도움이 되고 그 결과 위양성을 초래할 수 있는 소지가 감소될 것이며 향후 항 당뇨약제의 다른 성분과의 비교에 관한 연구에도 기여할 수 있으리라 사료된다.

REFERENCES

1. Rigo P, Raulus P, Kaschten BJ. Oncological applications of positron emission tomography with fluorin-18 fluorodeoxy glucose. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1641-74
2. Som P. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18) nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670-5
3. Eric Gontier. High and typical ¹⁸F-FDG bowel uptake in patients treated with Metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35: 95-9
4. Ling He. Metformin and Insulin Suppress Hepatic Gluconeogenesis through Phosphorylation of CREB Binding Protein. *Cell* 2009; 6350-646
5. Zou MH, Kirkpatrick SS, Davis BJ. Activation of the AMP activated protein kinase by the anti-diabetic drug Metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 2004;279:43940-51
6. Walker J, Jijon HB, Diaz H, Salehi P, Churchill T, Madsen KL. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICAR) enhances GLUT2-dependent jejunal glucose transport: a possible role for AMPK. *Biochem J* 2005;385:485-91
7. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral anti-diabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411
8. Cuber JC, Bosshard A, Vidal H, Vega F, Wiernsperger N, Rapin JR. Metabolic and drug distribution studies do not support direct inhibitory effects of Metformin on intestinal glucose absorption. *Diabete Metab* 1994;20:532-39
9. Bailey CJ. Metformin and intestinal glucose handling. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:S23-32
10. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334: 574-9
11. Kim S, Chung JK, Kim BT. Relationship between gastrointestinal F-18-fluorodeoxyglucose accumulation and gastrointestinal symptoms in whole body PET. *Clin Positron Imaging* 1999;2: 273-9
12. Rita Rachmani. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *European Journal of Internal Medicine* 2002;13:428-33