

^{99m}Tc-phytate 간스캔을 이용한 간 경변증의 예후 평가

한국보훈병원 내과

양 수 현·박 봉 철·채 동 호
조 준 구·박 성 기·변 종 훈

대한병원 내과

송 태 원

— Abstract —

Prognostic Value of ^{99m}Tc-Phytate Liver Scintigraphy in Patients with Liver Cirrhosis

Soo Hyun Yang, M.D., Bong Chul Park, M.D., Dong Ho Che, M.D.
Jun Koo Cho, M.D., Sung Ki Park, M.D. and Jong Hoon Byun, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea Veterans Hospital, Seoul, Korea

Tae Won Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Dae Han Hospital, Seoul, Korea

To evaluate the prognostic significance of ^{99m}Tc-phytate liver scintigraphy in patients with cirrhosis, we measured the grade of extrahepatic uptake (EHU) of ^{99m}Tc-phytate, from 0 (absent EHU) to 5 (important EHU), according to the relative distribution of the radiotracer among liver, spleen and bone marrow.

The results were as follows:

- 1) EHU score was correlated to the Pugh score ($r=0.64$) and to survival.
- 2) The ROC curve on an observed status of death was superior for EHU score.

In conclusion, ^{99m}Tc-phytate liver scintigraphy may be a useful prognostic method in patients with liver cirrhosis.

서 론

간스캔은 여러 종류의 간질환에서 간기능의 평가와 공간 점유 병소의 확인을 위한 진단 방법으로 널리 사용되어 왔으나¹⁻³⁾, 최근 공간 점유 병소 확인을 위한 다른 방법들이 많이 개발되어 사용됨으로써 공간 점유 병소 확인의 진단적 가치보다는 간기능 평가의 진단적 가치가 상대적으로 더 주목받고 있다.

한편 간경변증에서 간스캔은 간섭취의 감소와 불규칙적 섭취, 비장 및 골수섭취 증가등과 같은 전형적인 이상 소견을 나타냈은 잘 알려져 있으나, 이들 이상 소견과 간경화증의 예후와의 상관관계에 대해서 연구한 보고는 흔치 않다. 최근 Picard⁴⁾은 ^{99m}Tc-phytate 간스캔이 간경변증 환자의 생존율을 예측하는데 좋은 지표가 될 수 있음을 보고하고 있어서, 간스캔이 이들 환자에서 간기능 평가에 유용한 방법임을 제시하였으나 아직 국내에서의 보고는 미미하다.

이에 저자들은 간경변증 환자에서 ^{99m}Tc-phytate 간스캔이 갖는 예후 평가 지표로서의 의의를 알아보고자, 간경변증 환자를 대상으로 ^{99m}Tc-phytate 간스캔을 시행하고 예후를 추적 관찰하여 몇가지 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

연구 대상은 본원에서 간생검이나 임상 소견상 간경변증으로 진단되어 치료 받고 있던 환자 55명으로 하였는데 이들의 평균 연령은 58±9세였고, 37세부터 74세까지 분포하였다. 대상 환자들은 처음 진단시에 ^{99m}Tc-phytate 5mCi를 정맥주사하여 각 방향에서 50만 카운트의 간스캔 영상을 얻었고 동시에 이학적 검사와 혈액 검사등을 통하여 Child-Turcotte score⁵⁾를 수정한 Pugh score⁶⁾를 산출하였다.

간스캔상 환자들을 Picard등⁴⁾과 같은 방법으로 분류하였다. 즉 간스캔의 후면상에서 비장과 골수의 섭취 정도를 판독하여 점수로 환산하였는데, 비장 섭취는, 0~3점 범위로서, ^{99m}Tc-phytate 섭취가 거의 보이지 않거나 전혀 보이지 않는 경우를 0점, 비장이 뚜렷이 보이는 하지만, 간섭취의 밀도보다 떨어지는 경우를 1점, 간섭취와 동일한 밀도를 보이는 경우를 2점, 그리고 간보다 더 높은 밀도의 섭취를 보이는 경우를 3점으로 하였다. 골수 섭취는, 0~2점 범위로서, 골수 섭취가 전혀 보이지 않는 경우를 0점, 요추가 희미하게 일부 보이는 경우를 0.5점, 요추가 확실하게 보이지만 늑골 섭취는 없는 경우를 1점, 그리고 요추와 늑골이 모두 보이는 경우를 2점으로 하였다. 이렇게 구한 비장 섭취와 골수 섭취의 점수를 합산하여 간의 섭취 점수(extrahepatic uptake score, 이하 EHU score로 약함)를 산출하였고, 따라서 EHU score는 0~5점 범위에 있었다(Fig. 1, 2). 이 EHU score가 1~2.5점인 경우를 A군(n=15), 3~4.5점인 경우를 B군(n=15), 그리고 5점인 경우를 C군(n=25)으로 분류하였다.

Pugh score는 간스캔을 실시함과 동시에 산출하였는데, Table 1과 같이 복수, 혈청 albumin, prothrombin time, 간성 뇌증, 그리고 혈청 bilirubin 치의 5가지 항목에 각각 1~3점까지의 점수를 주어 합산하였다. 따라서 Pugh score는 최소 5점에서 최대 15점까지 나올 수 있었다. 이렇게 산출한 Pugh score가 5~6점인 경우를



Fig. 1. The EHU of this liver scintigraphy (posterior view) equals 1 (uptake by the spleen smaller than liver, none uptake by the bone marrow).

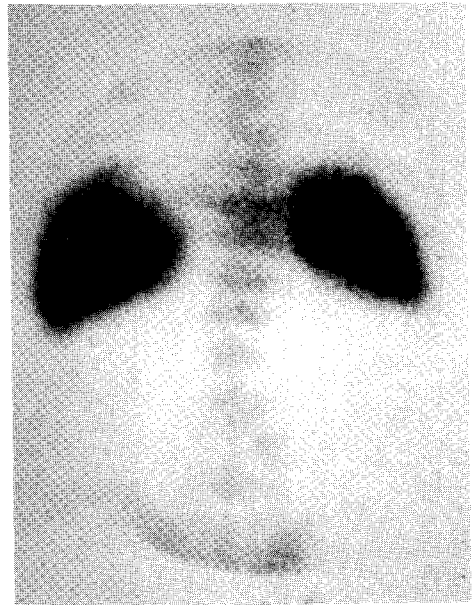


Fig. 2. The EHU of this liver scintigraphy (posterior view) equals 5 (uptake by the spleen higher than liver, good visualization of the bone marrow).

A군(n=22), 7~9점인 경우를 B군(n=15), 10~15점인 경우를 C군(n=18)으로 분류하였다.

이들 대상 환자의 평균 추적 기간은 28.5 ± 8.2 개월이었고 최소 6개월에서 최대 36개월까지 분포하였다.

EHU score와 Pugh score의 상관 관계는 Spearman rank-order test로 구했으며, 생존 곡선은 Kaplan-Meier 방법으로 구성하였고, 각각의 A, B, C군 사이의 생존율의 차이는 log-rank test로 검정하였다. 또한 각각의 EHU score나 Pugh score에 대해서, 추적 기간중 사망 예측에 대한 진양성율(true positive rate)과 가양성율(false positive rate)을 구하여 ROC(receiver-operating characteristic) Curve를 그리고 비교하였다.

결 과

1. EHU Score와 Pugh Score의 상관 관계

대상 환자 55명에서 EHU score와 Pugh score의 상관 관계는 Fig. 3과 같다($r=0.64$, $p<0.001$). Pugh score상 A군에 속하는 환자에서 상당수가 EHU score상 C군에 해당하였다.

2. 대상 환자의 생존율

EHU score에 따라 분류한 A, B, C군에서 36개월째의 생존율은 각각 A군 93%, B군 43%, 그리고 C군 7%로 나타나서 3군간의 생존율은 유의한 차이를 보였다(Fig. 4, $p<0.001$).

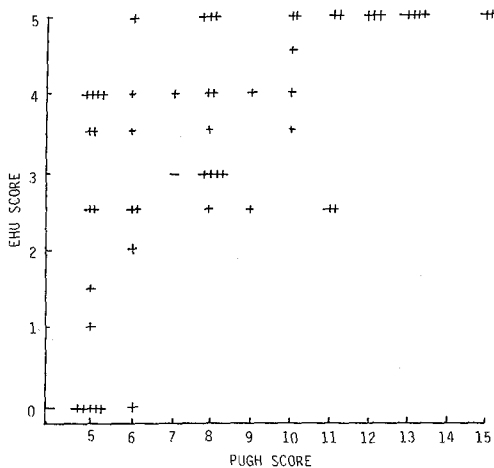


Fig. 3. Correlation between the EHU score and the pugh score ($r=0.64$, $p<0.001$)

Pugh score에 따라 분류한 A, B, C군에서 36개월째의 생존율은 각각 A군 65%, B군 58%, 그리고 C군 16%로서 역시 3군간에 유의한 차이를 보였다(Fig. 5, $p<0.05$).

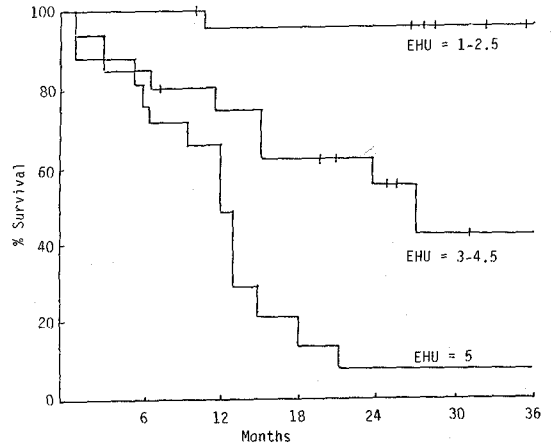


Fig. 4. Cumulative survival in relation to the EHU score. patients were categorized in three groups according to their EHU: 1-2.5 ($n=15$), 3-4.5 ($n=15$), and 5 ($n=25$). The short vertical bars indicate trial time for patients still at risk and with less than 36 months' follow up when the study was closed.

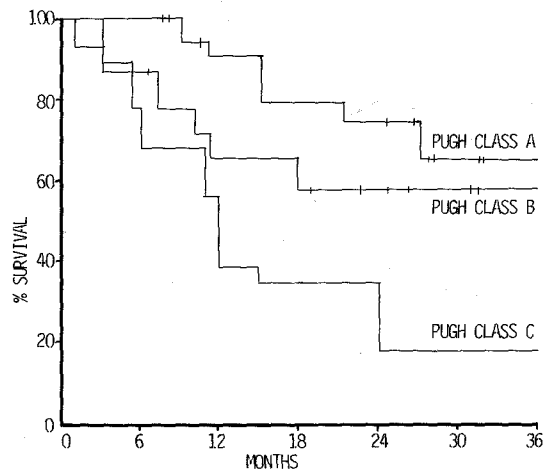


Fig. 5. Cumulative survival in relation to the PUGH score. Scores of 5 or 6 defined as class A ($n=22$), 7-9 as class B ($n=15$), and 10-15 as class C ($n=18$). The short vertical bars indicate trial time for patients still at risk and with less than 36 months' follow up when the study was closed.

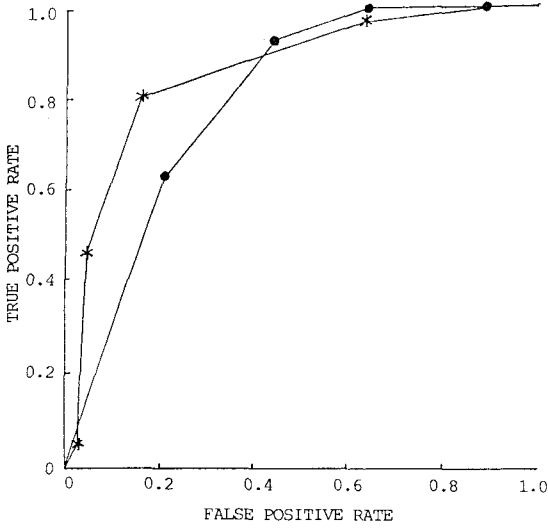


Fig. 6. ROC curves showing true positive and false positive rate for various Pugh score and EHU score. Closed circle-pugh score Asterisks-EHU score.

3. 사망 예측에 대한 ROC Curve 분석

2년이상 추적 관찰된 45명의 환자를 대상으로 EHU score나 Pugh score 각각의 점수에 있어서 사망 예측에 대한 진양성율과 가양성율을 계산하여 ROC curve를 그렸을때, EHU score에 대한 ROC curve가 더 좌상부쪽으로 치우치고, 그 이하 면적도 85%로서 Pugh score에 대한 ROC curve의 면적 78%보다 유의하게 넓었다 (Fig. 6, $p < 0.05$).

고 안

간경변증 환자의 예후를 추정하기 위해서 현재까지 많이 사용되어온 Child-Turcotte score⁵⁾나 이를 수정한 Pugh score⁶⁾는 원래 수술시의 위험율을 예측하기 위해서 제안된 것이지만, 그밖의 간경변증 환자의 예후도 비교적 잘 반영하는 것으로 알려져 있다^{7,8)}.

본 연구에서 간스캔상 EHU score에 의한 분류 사이에 비교적 밀접한 상관 관계가 있음을 나타내서, 간스캔이 간경변증 환자의 예후 판정에 좋은 지표가 될 수 있을 것으로 생각되었다. 특히 생존 곡선상에서 A군과 B군의 생존율의 차이가 EHU score에 의한 분류의 경우에서 Pugh score에 의한 분류의 경우보다 뚜렷이 나타나

고, ROC curve가 EHU score에 대해서 더 좌상부쪽으로 치우치며 면적이 유의하게 넓다는 점은 간스캔이 종래의 Pugh score 보다 더 유용한 예후 판정의 지표가 될 수 있음을 시사하며 최소한 경한 증세의 환자군, 예를 들면 A군과 B군에서는 더욱 유용할 것 같다. Pugh score는 환자에 대한 치료제의 투입이나 시간 경과에 따라서 변화가 크게 올 수 있음을 감안하면, 좀더 많은 환자군을 대상으로 더 오랜 기간에 걸쳐서 검토되어야 할 사항이다.

정상인에서 ^{99m}Tc -phytate의 평균 간 및 비장 섭취는 주사 20분 뒤에 각각 75%와 3.5%로 알려져 있어서⁹⁾ Sulfur-colloid 보다 비장 섭취가 훨씬 적으며, 비장이나 골수 섭취가 간기능 손상의 증가에 따라서 점차적으로 증가하는 장점이 있다⁴⁾. 따라서 간경변증 환자의 예후 평가를 위해서는 동일한 간스캔 방사성의약품을 사용해야 할 것으로 생각되며, ^{99m}Tc -sulfur colloid 보다는 ^{99m}Tc -phytate가 더 바람직하다고 생각된다.

간경변증 환자에서 간의 섭취가 증가되는 것은 간기능 저하에 의한 ^{99m}Tc -phytate의 간섭취 감소 결과로 생각되며, 간의 섭취 감소는 간경변증에서 Kupffer 세포의 세포기능 감소일 가능성과¹⁰⁾ Kupffer 세포의 절대수 감소나 간내 단락에 의한 결과로 알려져 있다^{11,12)}. 간경변증의 경우에는 대부분의 환자에서 간부피의 감소를 동반하므로 후자의 영향이 클 것으로 생각된다. 따라서 간부피의 감소를 간접적으로 반영하는 EHU score에 의한 결과 보다는 간의 부피를 직접 간스캔에서 측정함으로써^{13,14)} 더 좋은 예후 판정 지표를 얻을 가능성도 있다.

한편 Kim등¹⁵⁾이나 Klingensmith¹⁶⁾등은 간담도 스캔의 영상이 sulfur colloid에 의한 영상보다 간기능 변화를 더 잘 반영한다고 보고하고 있어서, 간경변증에서 간담도스캔의 약품인 HIDA 등을 사용하여 Kupffer 세포가 아닌 간세포(hepatocyte)의 부피를 측정하는 것이 더 유용할 가능성도 있지만, 이 경우에는 망상 내피 세포계(RES)의 섭취를 추정할 수 없고, 시간 경과에 따른 간섭취 정도의 변화가 심하다는 단점이 있다.

본 연구에서 EHU score는 판독자의 주관적인 평가가 좌우했다는 문제가 있으므로 추후 이를 객관적으로 정량화시켜 측정하는 방법을 개발할 필요가 있다고 사료되었다.

결 론

간경변증 환자에서 ^{99m}Tc -phytate 간스캔이 지는 예후 평가 지표로서 의의를 알아보고자 간경변증 환자 55명을 대상으로 간스캔을 시행한 뒤, 임상 지표와 비교하고, 추적 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 간경변증 환자에서 간스캔상 구한 EHU score와 다른 임상 지표로부터 구한 Pugh score 사이에는 유의한 상관관계가 있었다($r=0.64$).

2) EHU score나 Pugh score로 분류한 각각의 군에서의 3년 생존률은 유의하게 달랐다.

3) 2년뒤 사망을 예측하는 진양성률과 가양성률로 ROC curve를 그렸을 때, EHU score에 의한 ROC curve 면적이 Pugh score에 의한 ROC curve의 면적보다 유의하게 넓었다($p<0.05$).

이상의 결과는 ^{99m}Tc -phytate 간스캔이 간경변증 환자의 예후 평가에 좋은 지표가 됨을 시사하였다.

REFERENCES

- 1) Drum DE, Beard JO: *Liver scintigraphy features associated with alcoholism. Dig Dis Sci* 18:719, 1973
- 2) Huet PM, Chartrand R, Marleau D: *Extrahepatic uptake of ^{99m}Tc -phytate: Its mechanism and significance in chronic liver disease. Gastroenterology* 79:76, 1980
- 3) Sostre S, Silva de Roldan F, Zaidi M: *Liver scintigraphy in chronic hepatosplenic schistosomiasis: A predictor of disease severity. Clin Nucl Med* 12:277, 1987
- 4) Picard D, Infante-Rivard C, Villeneuve JP, Chartrand R, Picard M, Carrier L: *Extrahepatic uptake of technetium-99m-phytate: A prognostic index in patients with cirrhosis. J Nucl Med* 31:436, 1990
- 5) Child CG, Turcotte JG: *Surgery and portal hypertension. In Child CG, ed. The liver and portal hypertension. WB Saunders, Philadelphia, 1-85, 1964*
- 6) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: *Transsection of the esophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg* 60:646, 1973
- 7) Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E: *Prognostic value of child-Turcotte in medically treated cirrhosis. Hepatology* 4:430, 1984
- 8) Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP: *Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology* 7:660, 1987
- 9) Herzog H, Spohr G, Notohamiprodijo G, Fernendegeen LE: *Absolute quantification of pharmacokinetic distribution of RES colloids in individuals with normal liver function. Nucl Med Comm* 8:157, 1987
- 10) Chiandussi L, Greco F, Casno L, Muratori A, Vaccarino A, Corradi C: *A study of kinetics of the reticuloendothelial system (RES) in normal and cirrhotic subjects, with the use of colloidal denaturated albumin labeled with ^{131}I -(CAI 131). J Lab Clin Med* 62:968, 1963
- 11) Horisawa M, Goldstein G, Waxman A, Reynolds T: *The abnormal hepatic scan of chronic liver disease: its relationship to hepatic hemodynamics and colloid extraction. Gastroenterology* 71:210, 1976
- 12) Lough J, Rosenthal L, Arzoumanian A, Goresky CA: *Kupffer's cell depletion associated with capillarization of liver sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. Hepatology* 5:190, 1987
- 13) Eikman EA: *Computer-assisted liver-mass estimation from gamma-camera images. J Nucl Med* 20:144, 1979
- 14) Kan MK, Hopkins GB: *Measurement of liver volume by emissin computed tomography. J Nucl Med* 20:514, 1979
- 15) Kim EE, Domstad PA, Young CC, Coupal JJ, Deland FH: *Complementary role of reticulo-endothelial and hepato-biliary imaging agents in the assessment of liver disease. Clin Nucl Med* 7:64, 1982
- 16) Klingensmith WC, Fritzberg AR, Zerbe GO, Koep LJ: *Relative role of Tc-99m-diethyl-IDA and Tc-99m-sulfur colloid in the evaluation of liver function. Clin Nucl Med* 5:341, 1980