

백혈병 환자에서 골수주사를 이용한 골수침범 유무의 평가

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 소아과학교실*

조재현 · 김명준 · 이종두 · 박창윤 · 김길영*

인제대학교 의과대학 진단방사선과학교실

김 용 수

= Abstract =

Evaluation of Bone Marrow Involvement in Leukemic Patients using Bone Marrow Scan

Jae Hyun Cho, M.D., Myoung Joon Kim, M.D., Jong Doo Lee, M.D.

Chang Yoon Park, M.D. and Kill Young Kim, M.D.*

Department of Diagnostic Radiology, Pediatrics, Yonsei University Medical College, Seoul, Korea*

Yong Soo Kim, M.D.

Department of Diagnostic Radiology, Inje University, College of Medicine, Seoul, Korea

To estimate the bone marrow involvement of leukemia, we performed scintigraphies using ^{99m}Tc antimony sulfide colloid and Gallium-67. Total 13 patients were included and obtained 14 study sets of ^{99m}Tc antimony sulfide colloid and gallium-67 and compared with bone marrow aspiration biopsy and clinicolaboratory datas. ^{99m}Tc Antimony scan showed localized defect in 4 patients who had relapse. No false positive or negative results were observed. Gallium 67 showed localized increased uptake in 2 of 4 relapsed patients. Therefore, bone marrow scan is useful for the evaluation of marrow infiltration in iekemic patients.

Key Words: Radionuclide, Bone Marrow, Acute Leukemia

서 론

급성백혈병환자에 있어서 골수의 아세포의 증식정도는 재발과 예후를 예측하고 치료의 경과를 관찰하는데 중요한 지표가 되므로, 이를 확인하고자 정규적 골수 천자를 시행하는 것이 보편적인 반면, 비침습적 방법인 골수영상에 대하여는 연구가 미흡한 실정이다. 이에 저자들은 nanocolloid 계열의 골수영상제인 technetium 99m antimony sulfide colloid(이하 antimony)를 이용한 골수영상을 동일 시기에 시행한 골수천자 소견과 임상소견을 비교하여, 그 임상적 유용성을 알아보고자

하였다. 또한 중앙세포에 섭취되는 것으로 알려진 gallium 67 주사를(이하 Ga-67) 시행하여 비교하여 보았다.

대상 및 방법

1992년 10월부터, 1993년 4월까지 13명의 급성 백혈병환자를 대상으로 하였다. 급성 임파구성 백혈병(이하 ALL)이 9명(T cell 영 1명 포함), 급성 골수성 백혈병(이하 AML)이 4명(promyelocytic type 1명 포함)이었다. 연령은 2~17세 사이였고, 평균연령 8.1세였으며, 남녀비는 6:7이었다. 1명의 환자는 2회 검사를 시

행하여서 모두 14쌍의 antimony 및 Ga-67 주사를 시행하였고, 2명에서는 같은 시기에 antimony 상 섭취결손을 보이는 부위에 핵자기공명영상을 시행하였다. antimony 주사는 5~10 mCi를 정주하고, 4~5 시간후에 전신영상 및 spot 영상을 얻었으며, Ga-67 주사는 2~3 mCi를 정주하고, 48시간후에 영상을 얻었다. 사용한 기기는 ADAC dual gamma camera(Milpitas, CA) 혹은 Siemens Orbiter gamma camera(Chicago)를 사용하였고, medium energy general purpose collimator를 사용하였으며, computer는 Peggassy(Milpitas, CA)를 사용하였다. 2예에서 시행한 자기공명영상은 GE signa 1.5T(Milwaukee, Wisconsin)를 사용하여, 무릎을 중심으로 T1, T2 강조영상 및, fat suppression T1 강조영상, Gd-DTPA 조영후 영상을 얻었다. 자기공명영상의 조건으로는 T1 spin echo(TR/TE 500/20 msec), Proton/T2 spin echo(2000%/20-80 msec), GRASS(flip angle 45°, TR/TE 9.6/3.3 msec), Fat suppression fast spin echo T2 weighted image(inversion time 150 msec, TR/TE 3000/30 msec)로 관상면의 영상을 얻었다. 골수천자는 2주 간격으로 시행하였는데, 모든 주사는 골수천자전후 1주 이내에 시행되었다. antimony 주사의 판독에 있어서 나이에 따른 정상적 섭취의 분포는 1979년 Siddiqui등의 연구를 따라¹⁾, 0~2세까지는 대퇴골 및 경골전체, 2~5세는 대퇴골 전체 및 경골의 근위부, 5~10세는 대퇴골에만, 10세 이상에서는 어른에서와 같이 대퇴골의 근위부에서만 섭취되는 것으로 보았고, 전 연령에서 무릎의 골간단 부위의 섭취는 계속 남아있는 것을 정상으로 판독하였다(Fig. 1). 이 정상 골수의 범위내에 섭취감소가 보일 경우 이를 골수 침범의 의미있는 소견으로 간주하였고, 그외에도 전신영상에서 양쪽중 한쪽에서 비대칭적으로 섭취 감소가 국소적으로 보이면 골수침범으로 간주하였다. 골수의 섭취가 정상보다 더 말단부위에서까지 보일 경우 이는 골수팽창(hyperfunction)의 소견으로 생각되었다.

Ga-67 주사에서는 비정상적인 골수의 섭취증가유무 및 위치, 간섭취의 정도를 관찰하였고, 간섭취는 주위의 척추의 섭취를 기준으로 증감을 결정하였다.

임상적으로는 검사당시의 환자의 증상 및, 복합된 폐렴이나 패혈증의 유무, 수혈유무를 확인하였고, 검사전 2주간의 투약을 확인하였다. 또한 검사 전후의 말초혈액의 혈색소 및 hematocrit, 백혈구 및 혈소판 수효, 아세



Fig. 1. 15 years old acute myelocytic leukemia patient with relapse. A) Marrow uptake is limited to the proximal femur which is normal pattern. However, suspicious decreased uptake is noted in left knee around the proximal epiphysis. (arrow) B) Ga-67 scan of the same patient. There is no evidence of abnormal uptake. Note normal uptake of the liver.

포의 유무를 확인하였고, 간기능검사의 SGOT, SGPT, total bilirubin, albumin, alkaline phosphatase를 확인하여, 전반적 간기능의 이상유무를 확인하였으며, 혈청 iron, transferrin, ferritin, total iron binding capacity(TIBC)을 측정하였다. 혈색소는 2개월까지는 9.0~14.0 g/dl을 정상으로, 6~12세까지는 11.5~15.5 g/dl, 12~18세는 남자 13.0~16.0 g/dl 여자 12.0~16.0 g/dl, 18세 이상은 남자 13.5~17.5 g/dl, 여자 12.0~16.0 g/dl를 정상으로 하였다. 혈청 iron은 15세 이하에서 50~120 µg/dl, transferrin은 모든 연령에서 200~400 mg/dl, ferritin은 6개월에서 14세까지는 7~140 ng/ml, 15세 이상에서는 15~200 ng/ml, TIBC 250~400 µg/dl를 정상으로 간주하였다. 골

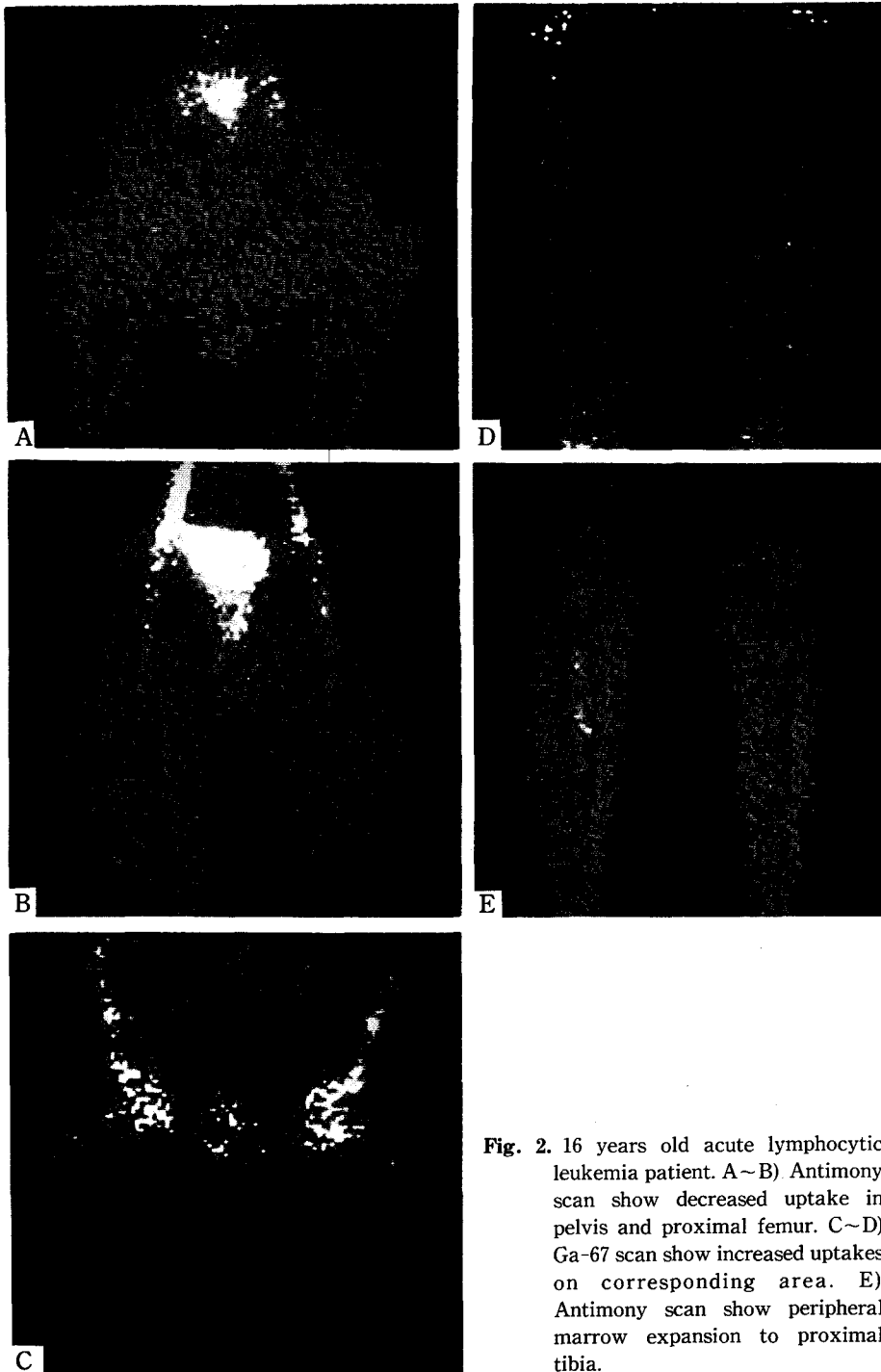


Fig. 2. 16 years old acute lymphocytic leukemia patient. A~B) Antimony scan show decreased uptake in pelvis and proximal femur. C~D) Ga-67 scan show increased uptakes on corresponding area. E) Antimony scan show peripheral marrow expansion to proximal tibia.

수천자에서는 세포밀도와 조성을 확인하고, 세포밀도가 30%이상일 경우를 골수재발로 간주하였고, 20~30%

사이일 경우를 불확실한(equivocal) 경우로, 20% 이하는 remission으로 분류하였다.

결 과

골수천자소견상 13명의 환자중 3명이 골수재발을 보였고, 1명에서 equivocal한 소견을 보였다. 그중 AML*이 1예, ALL이 3예이었다.

antimony 주사에서 4명에서 이상섭취감소를 보였는데 1예에서는 원위부 대퇴골의 섭취감소, 1예는 대퇴골, 경골의 여러곳 및 상완골에서 섭취감소가 보였고, 1예는 경골의 중앙부에서, 나머지 1예는 골반의 전반적 감소 및 상측상완골, 양측대퇴골의 섭취감소를 보였다. 이들중 1예에서는 골수천자상 림파구아세포로 구성된 세포 밀도 20~30%를 보였고, 나머지 3예는 골수재발의 소견을 보였다(Table 1). Ga-67 주사에서는 antimony 주사상에 다발성 섭취감소를 보였던 2예에서만 대퇴골 및 경골의 같은 부위에 섭취증가를 보였고 (Table 2), 그외에는 정상적인 골섭취를 보였다. antimony 주사에서 말초골수확장소견은 빈혈이 있던 12명의 환자중 5명

에서만 관찰되었다(Table 3). 이 중 1예는 골수 재발을 보인 경우인데 이때에는 골수전체의 섭취는 말초부위보다 더 이행되고 섭취감소부위는 근위부에서 관찰되었다 (Fig. 2).

Ga-67 주사의 간 섭취는 5예에서 증가되었고, 2예에서는 equivocal 하였고, 8예에서 감소되었는데, antimony 주사에서 골수재발이나, 말초골수확장과는 무관하였다(Table 4, Fig. 4). 이는 투약상황과도 무관함을 보였고 (Table 5), 혈청 transferrin, ferritin, iron의 농도

Table 1. Correlation of Antimony with Bone Marrow Aspiration

BMA antimony	Overt relapse	Equivocal	Remission
Defect	3	1	0
Normal	0	0	10

BMA: bone marrow aspiration

Table 2. Correlation of Ga-67 with Bone Marrow Aspiration

Ga67	BMA Overt relapse	Equivocal	Remission
Increased uptake	2	0	0
Normal	1	1	10

Table 3. Correlation of Bone Marrow Uptake of Antimony with Presence of Anemia

	Anemia	No anemia
Hyperfunction*	5	0
No hyperfunction	7	2

*hyperfunction: more peripheral marrow uptake than normal distribution of marrow.

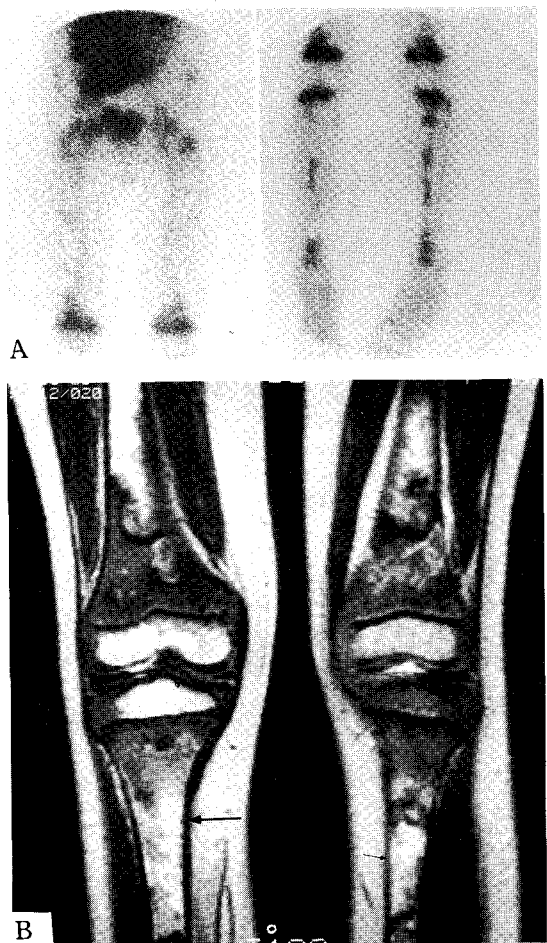


Fig. 3. 7 years old acute lymphocytic leukemia patient. A) Antimony scan show decreased uptake in entire femur. Distal tibia shows peripheral marrow expansion. B) Fast spin echo T2 weighted MR image show marrow infiltration in both distal femur and proximal tibia (arrows).

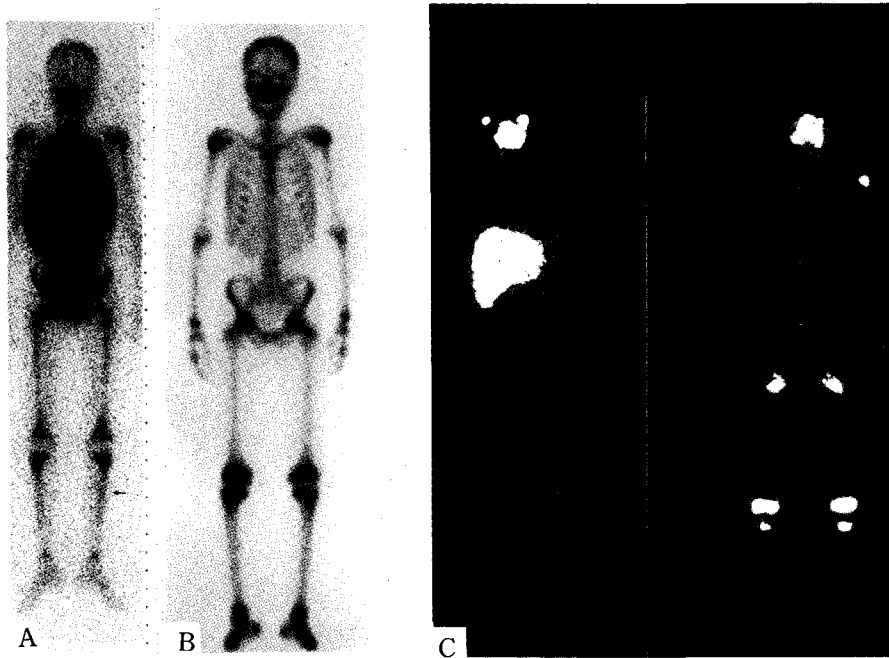


Fig. 4. 11 year old acute lymphocytic leukemia patient with remission state by peripheral blood picture and bone marrow aspiration. A) Antimony scan show peripheral marrow expansion (arrow). B) Ga-67 scan of same patient show normal appaerance. Note the decreased liver uptake compared with adjacent vertebral uptake. C) Ga-67 scintigraphy of 4 year old acute myelocytic leukemia. Right image was obtained 2 weeks after left image There were no difference in antimony scan, nor clinicopathological difference. Note the changes of liver uptakes between those two images.

Table 4. Correlation of Increased Ga-67 Uptake in Liver and Antimony Scan

Liver uptake in Ga-67	Antimony			Total
	Normal	Relapse*	Hyperfunction	
Increased	3	2	0	5
Equivocal	0	0	2	2
Decreased	2	2	3	7
Total	5	4	5	14

*relapse: abnormal defect in the area of normal marrow uptake.

Table 5. Correlation of Liver uptake in Ga-67 and Medication

Liver uptake in Ga-67	Medication					
	VCR	p-1	L-Asp	Ara-C	Idu	VP-16
Increased	2	2	1	2	2	1
Equivocal	0	0	0	2	2	0
Decreased	5	5	4	2	2	1

VCR: vincristine p-1: prednisolone L-Asp: L aspartase Idu: Idurubicin

Table 6. Correlation: Liver uptake in Ga-67 and Anemia

Liver uptake in Ga-67	Anemia		
	Normal	IDA	Chronic disease
Increased	1	1	3
Equivocal	0	0	2
Decreased	1	3	3
Total	2	4	8

IDA: iron deficiency anemia

와도 연관되지 않았으며, 철결핍성빈혈, 혹은 만성질환과 동반된 빈혈인 경우에도 연관이 없었다(Table 6).

2예의 자기공명영상에서는 autimony 주사의 섭취결손과 같은 부위에 T1 강조영상에서 저신호강도, T2 및 fast spin echo T2 강조영상에서 고신호 강도를 보였다(Fig. 3).

고 찰

망상내피계의 영상진단을 위한 방사성의약품으로는 망상내피세포에 탐식되는 colloid 제형과, monoclonal antibody를 이용한 제재, 철의 골수섭취를 이용한 Fe-52 제재가 있다. monoclonal antibody와 Fe-52는 가격이 비싸고, Fe-52는 cyclotron을 이용한 제재로 이용범위가 제한되어 있어 colloid 제형의 제재가 가장보편적이다. colloid 제재는 간과 비장에 그리고 골수에 주로 섭취되며, 신장을 통하여 배설되는데, 골수섭취 대간, 비장섭취의 비율이 colloid 입자의 크기에 따라서 달라져서 2~29 nm에서 가장 골수섭취비율이 높고, 그 이상이나 이하에서는 상대적으로 감소하는 경향이 있다²⁻³⁾ antimony colloid는 제조사에 따라 약간의 차이는 있겠으나, 대개 크기가 3~35 nm 범위에서 골수영상을 얻기에 적합한 제재이다.

백혈병에 있어서 골수영상소견은 주로 말초골수확장소견이 주로 보고되고 있고, 간혹 전반적인 혹은 국소적인 섭취감소가 보고된 바 있다⁴⁻⁶⁾. 말초골수확장은 조혈기능증가에 기인한 것으로, 체운의 증가나 체내산소분압의 저하, erythropoietin의 증가에 의하여 유발되는 것으로 알려져 있으며, 백혈병에서는 빈혈과 패혈증등에 의해 유발되는 것으로 생각된다⁵⁾. 국소섭취감소는 골수내 아세포가 증가하면서 보이는 소견으로 되어있

다⁷⁾. 본 연구에서는 말초골수확장은 13명중 빈혈을 보인 5명에서 보였으나, 골수 천자에서 재발을 보인 4예중에서는 1예에서만 관찰된 반면, 오히려 국소섭취결손이 4예 모두에서 보여 더 특이도가 높은 것으로 생각된다. 더우기 이들 4예에서 그 당시에는 말초혈액검사나 임상적으로는 재발을 의심할 이상소견이 발견되지 않아서, 재발을 예측하는데 골수천자와 비교될 수 있는 예민도를 가진 영상진단법으로 생각된다.

2예에서는 자기공명영상을 시행하였는데(Fig. 3), 실험적으로 골수내 아세포가 증가하는 비율에 따라 T1 relaxation time이 길어져 T1 강조영상에서 약한 신호강도를 보이는 것으로 보고된바 있으나⁸⁾, 이 경우에 다른 양성질환과의 감별이 어려워 특이도가 떨어지는 것으로 되어 있다.

Ga-67은 대개는 혈액내에서 transferrin에 결합되어 운반되고, 혈액외에서는 백혈구내의 lactoferrin, siderophore, transferrin수용체가 있는 종양에 섭취되는 것으로 되어있다⁹⁾. 종양조직은 대부분 혈관의 투과성을 높고, 세포외액구획의 분포가 많아 Ga-67의 섭취가 용이한 배경을 지니고 있다는 데에는 어느정도 일치가 있다⁹⁾. 백혈구에서는 lactoferrin이 풍부하여 Ga-67이 쉽게 결합할 수 있고, 종양조직에도 주위에 산재한 백혈구에서의 섭취를 생각해 볼 수 있다. iron binding chelator인 Desferal을 이용한 연구에서 Ga-67은 종양 또는 농양조직에서 비교적 약한 초기의 결합과 강한 세포내 결합을 보이는 후기결합으로 나누어 진다고 하였다⁹⁾. 또한 HL60 cell에서 transferrin 수용체를 통한 Ga-67의 섭취가 증명되었고¹⁰⁾, antitransferrin receptor antibody에 의해 억제되며¹⁰⁾, 그의 transferrin 비의존성으로 immunoprecipitation ferritin 의존성의 세포내 결합이 있다는 보고가 있다¹⁰⁾. 또한 transferrin-gallium 복합체가 백혈병세포인 HL60 cell에서 ribonucleotide reductase의 M2 subunit의 tyrosyl radical에 결합하여, HL60 cell의 성장을 둔화시킨다는 보고가 있었다¹¹⁾.

골수에서 아세포가 75% 이상으로 증가할 경우, 76%에서 골수섭취가 증가한다는 보고가 있었는데¹²⁾, 본 연구에서는 13명의 환자중 3명에서 무릎과 대퇴골에 Ga-67 섭취가 증가하였는데, 2예는 급성림파구성 백혈병의 재발환자에서 증가하였으나 1예에서는 말초골수확장을 보였던 경우로 나타나서 특이성이 antimony에 비해서는

낮음을 알 수 있었다. Ga-67이 골에 섭취되는 것은, 골 자체보다는 골수에 섭취되는 것으로 알려져 있으나, Ga-67이 초기에는 bone scan agent로 쓰여졌었고, 골형성을 보이는 골간단과 같은 조직에서도 섭취되며, 역시 골형성을 보이는 이소성골형성에서도 섭취된 것으로 보고된 바 있으므로¹³⁾, 골자체와 골수의 이상소견을 감별하기는 어렵다고 생각된다.

Ga-67 주사에서 간섭취는 정상적으로 간에 섭취가 되나, 철 결핍성 빈혈에서는 증가되며¹⁴⁾, 혈청내 철 농도의 증가나 unsaturated iron binding capacity(UIBC)의 감소가 있을 경우에, 간의 섭취가 감소되며, vincristine은 투여후 24 시간내에 혈청 철농도를 증가시키고, UIBC를 감소시켜 간섭취를 감소시키고, hemochromatosis의 경우에도 간 섭취가 감소되는 것으로 보고되었다¹⁵⁾. 본 연구에서는 추적검사를 포함한 14예의 Ga-67주사 중 8예에서 간 섭취의 감소를 보였는데, 골 섭취가 증가된 3예에서는 모두 간 섭취가 감소되었으나, 나머지 5예에서는 골 섭취의 정도와 무관하였으며, 혈청 철 농도, 혈청 UIBC, transferrin 농도와도 관련이 없는 것으로 나타났고, 투약된 항암제나 항생제들과도 무관한 결과를 보여서 간섭취가 감소된 뚜렷한 원인을 발견하기 어려웠다. 이는 추후 연구에서 더 규명되어야 할 것이다.

결론적으로 ^{99m}Tc antimony sulfide colloid 주사는 급성 백혈병환자에서 골수의 성상을 잘 반영하며, 골수 천자나 말초혈액검사보다 훨씬 예민한 결과를 보였고, Ga-67 주사는 antimony 주사에 비하여 낮은 예민도를 보였다. Ga-67이 전반적 골 섭취의 증가는 백혈병의 골수재발과는 관계가 없었다.

REFERENCES

- 1) Siddiqui AR, Oseas RS, Wellman HN, et al: *Evaluation of bone marrow scanning with technetium-99m sulfur colloid in pediatric oncology. J Nucl Med* 20: 379-386, 1979
- 2) Kalin B, Sellin P, Krusenstierna S, et al: *Effect of size fractionation on the distribution of an albumin colloid in the reticuloendothelial system of the mouse. Nucl Med Biol* 18:817-820, 1991
- 3) Kalin B, Axelsson B, Jacobsson H: *Quantitative evaluation of four ^{99m}Tc colloids for bone marrow scintigraphy using single photon emission computed tomography. Nucl Med Comm* 12:135-145, 1991
- 4) Datz FL, Taylor A: *The clinical use of radionuclide bone marrow imaging Sem Nucl Med* 15:239-259, 1985
- 5) Reske SN: *Recent advances in bone marrow scanning. Eur J Nucl Med.* 18:203-221, 1991
- 6) Ishino Y, Nakayama C, Shiozaki H, et al: *Unusual bone scintigraphy in chronic myelogenous leukemia-report of a case showing extensive uptake defect. Eur J Nucl Med* 14:209-210, 1988
- 7) Widding A, Smoriorz J, Franke M, et al: *Bone marrow investigation with ^{99m}Tc-microcolloid and magnetic resonance imaging in patients with malignant myelolymphoproliferative diseases. Eur J Nucl Med* 15:230-237, 1989
- 8) Jensen KE, Thomsen C, Henriksen O, et al: *Changes in T1 relaxation processes in the bone marrow following treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Ped Radiol* 20:464-468, 1990
- 9) Hoffer P: *Gallium: Mechanisms. J Nucl Med* 21: 282-285, 1980
- 10) Chitambar CR, Zivkovic Z: *Uptake of Gallium-67 by Human Leukemic Cells: Demonstration of Transferrin receptor-dependent and Transferrin-independent Mechanisms. Cancer Research* 47:3929-3934, 1987
- 11) Chitambar CR, Matthaeus WG, Antholine WE, et al: *Inhibition of leukemic HL 60 cell growth by transferrin-gallium: Effects on ribonucleotide reductase and demonstration of drug synergy with hydroxurea. Blood* 72:1930-1936, 1988
- 12) Milder MS, Glick JH, Henderson ES, et al: *⁶⁷Ga scintigraphy in acute leukemia. Cancer* 32:803-808, 1973
- 13) Cardaci, Surveyor I: *⁶⁷Ga uptake at sites of heterotopic calcification: Report of three cases. Nucl Med Comm* 13:440-444, 1992
- 14) Hayes RL, Rafter JJ, Carlton JE, et al: *Studies of the in vivo uptake of Ga-67 by experimental abscess: Concise communication. J Nucl Med* 23:8-14, 1982
- 15) Bradley WP, Alderson PO, Weiss JF: *Effect iron deficiency on the biodistribution and tumor uptake of Ga-67 citrate in animals: Concise communication. J Nucl Med* 20:243-247, 1979