

Graves병 안구증에서 ^{99m}Tc-DTPA 뇌신틸그라피를 이용한 안구/뇌 방사능비에 관한 연구

국립의료원 내과

이 범 우·성 상 규·박 원
서 관 식·최 덕 주·김 종 순

= Abstract =

The Eye/Brain Radioactivity Ratio for Assessment of Graves' Ophthalmopathy

B.W. Lee, M.D., S.K. Sung, M.D., K.S. Suh, M.D.
W. Park, M.D., D.J. Choi, M.D. and J.S. Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

In Graves' disease, changes in orbital tissue and structure are caused by inflammatory infiltration, which induces increase of capillary permeability and breakdown of blood-tissue barriers. Using the uptake of ^{99m}Tc-DTPA in inflammatory lesion, Eye/Brain radioactivity ratios in brain scintigraphy were evaluated in 15 normal controls and 40 Graves' patients.

The results were as follows;

- 1) Eye/Brain radioactivity ratio was significantly higher in Graves' ophthalmopathy group than in control group ($p < 0.005$).
- 2) In Graves' ophthalmopathy, Eye/Brain radioactivity ratio was significantly higher in active (progressive) group than in inactive (non-progressive) group ($p < 0.05$).
- 3) There was no correlation between class of ATA classification of Graves' ophthalmopathy and Eye/Brain radioactivity ratio.
- 4) There was no correlation between Eye/Brain radioactivity ratio and serum activity of TBII.

In conclusion, Eye/Brain radioactivity ratio using ^{99m}Tc-DTPA brain scintigraphy may be useful to determine the activity of Graves' ophthalmopathy and whether treatment of Graves' ophthalmopathy is necessary or not.

서 론

Graves병 안구증(ophthalmopathy)은 안구에 여러가지 자각증세를 일으키고 심한 경우에는 실명까지 일으킬 수 있는데 이러한 안구증상은 갑상선기능항진증에 의해 나타나는 교감신경계의 과반응과 안와 구조물에 염증성 침윤에 의한 안구돌출등의 증상으로 구분된다¹⁾. 이러한 침윤성 안구증은 임상적으로 Graves병 환자의 약 50% 정도에서 명백히 나타나지만²⁾ 안구의 초음파 검사상

Graves병 환자의 거의 대부분에서 안와 후부조직의 변화가 있는 것으로 알려져 있다³⁾.

이와 같은 염증성 침윤은 안와 조직에 간질성 염증부종^{4,5)}, 심한 세포성 침윤⁶⁾ 그리고 기저물질에 mucopolysaccharide의 축적 등에 의해 나타난다⁷⁾.

^{99m}Tc-DTPA는 사구체 여과로 배설되는 화합물로서⁸⁾ 세포의 공간에 균질하게 분포하고 정상적으로 뇌-혈류장벽(blood-brain barrier)을 통과하지 못한다^{9,10)}. 중추신경계 질환에서 ^{99m}Tc-DTPA의 축적은 뇌-혈류장벽의 파괴로 인하여 섭취된 것이다⁸⁾. 비슷한 기전으로 염증성 반

음이 있는 곳에서 조직-혈류장벽 (blood-tissue barrier) 에 이차적 변화가 음에 따라, 장과 비장의 염증성 병소에서 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 섭취증가를 보였고 치료후 염증반응의 소실과 함께 섭취의 감소를 보였다는 보고가 있다^{11,13,14}). 저자들은 Graves병에서 침윤성 안구병변을 평가하는데 있어 이학적 소견 이외에 보다 더 객관적이고 정량적인 측정방법이 필요하다고 생각되어, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 특성을 이용하여 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 뇌신티그라피를 시행하고 안구/뇌 방사능비를 측정하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

Graves병이 있는 40명의 환자와 정상 대조군 15명을 대상으로 하였고, Graves병 환자의 평균연령은 33세(연령범위 : 15~16세)였고 여자가 30명 남자가 10명이었다. 정상 대조군의 평균연령은 30세(연령범위 : 18~45세)였고 여자가 8명 남자가 7명이었다. 또한 당뇨병이나 고혈압등의 다른 이유로 안와에 변화를 일으킬 수 있는 환자는 제외하였다.

Graves병 안구증은 안구에서의 증상과 이학적 소견을 조사하여 American Thyroid Association의 분류방법에 따라 class 0에서 class 6까지 분류하였다(Table 1). 또한 Graves병 안구증은 임상소견의 진행양상에 따라, 최근 1개월이내에 증세의 악화가 있으면 활동성으로, 증세의 악화가 없거나 호전이 없으면 비활동성으로 구분하였다.

2. 방 법

피검자 모두에서 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 20 mCi를 정맥주사하고 2시간 후에 Siemens사의 감마카메라를 이용하여 뇌신티그라피를 시행하였다. 뇌신티그라피는 두부를 고정시킨 뒤 비강, 두개정맥동 및 이하선등과 같이 안와에 영향을 줄 수 있는 기관으로부터 안와를 최대 한도로 분리시키기 위하여 Anterior water's projection을 실시하였다. 안구의 위치가 피검자들 마다 다르기 때문에 감마카메라의 검출기를 수직으로부터 5°, 10°, 15°로 두부쪽으로 경사지게하여 관찰한 후 안와가 가장 잘 나타난 영상을 결정하여 그 각도에서 자료를 수집하였고 500,000 count의 뇌영상을 기록하였다. 그후에 첫번째 관심영역 (region of interest)을 왼쪽 안구위에, 같은 방법으로 오

른쪽 안구에 두번째 관심영역을 잡은다음, 세번째와 네번째 관심영역은 좌우 대뇌반구의 중앙에 혈관이나 상시상정맥동이 포함되지 않도록 하여 가능한 한 안구위의 이면조적을 나타낼 수 있도록 크게 그렸다(Fig. 1). 그 다음에 각개의 관심영역에 대한 count를 정량한 후 양측 뇌에 대한 각각의 동측안구의 제수비를 다음과 같이 구하였다.

$$\text{우측 안구/뇌 방사능비} = \frac{\text{우측 안구 방사능 계수}}{\text{우측 뇌 방사능 계수}}$$

$$\text{좌측 안구/뇌 방사능비} = \frac{\text{좌측 안구 방사능 계수}}{\text{좌측 뇌 방사능 계수}}$$

Table 1. American Thyroid Association Abridged Classification of Eye Changes of Graves' Disease

Class	Definition
0	No physical signs or symptoms
1	Only signs, no symptoms (signs limited to upper lid retraction, stare, lid lag, and proptosis to 22 mm)
2	Soft tissue involvement (symptoms and signs)
3	Proptosis > 22 mm
4	Extraocular muscle involvement
5	Corneal involvement
6	Sight loss (optic nerve involvement)

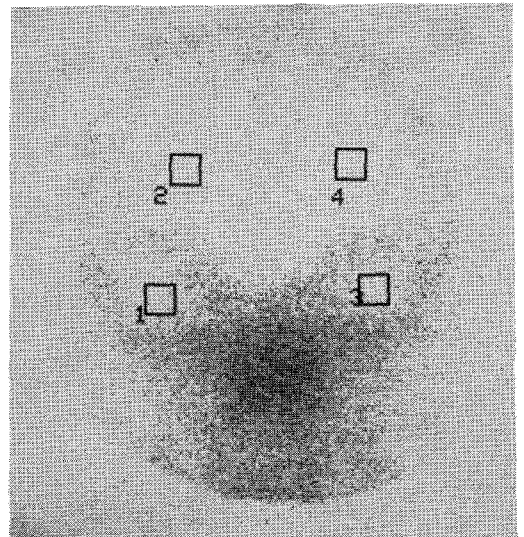


Fig. 1. Four ROIs and Eye/Brain radioactivity ratio in brain scintigraphy of normal control.
ROI 2/ROI 1 = 1.50 ROI 4/ROI 3 = 1.78

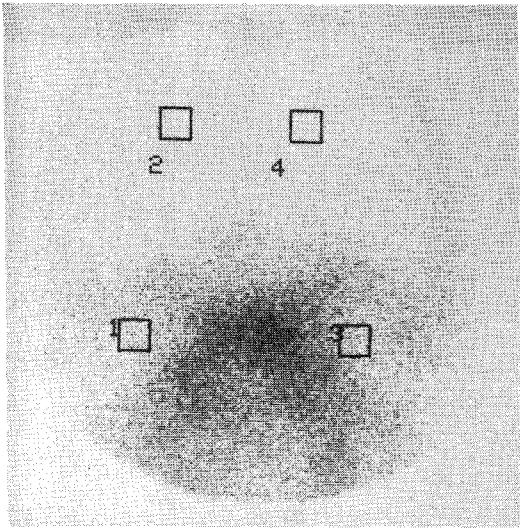


Fig. 2. Eye/Brain radioactivity ratio in brain scintigraphy of active Graves' ophthalmopathy. ROI 2/ROI 1 = 3.60 ROI 4/ROI 3 = 3.98

그의 수검당시 혈청 TBII(TSH binding inhibitory immunoglobulin)의 활성도를 검사하였고 통계처리는 student's paired t-test을 이용하였다.

결 과

정상대조군과 Graves병 환자군과의 안구/뇌 방사능비를 비교하였을 때, 정상대조군에 비해 $p < 0.005$ 로 Graves병 환자군의 평균 안구/뇌 방사능비가 의미있게 높았다(Table 2).

40명의 Graves병 환자에서 활동성안구증(active ophthalmopathy, Fig. 2) 즉 임상소견의 악화가 최근 1개월 이내에 있는 경우가 22명 이었고, 비활동성 안구증(inactive ophthalmopathy) 즉 임상소견의 악화가 없거나 호전이 없는 경우가 18명 이었다. 활동성 안구증과 비활동성 안구증을 비교하였을 때, 비활동성 안구증에 비해 활동성 안구증에서 안구/뇌 방사능 비율이 $p < 0.05$ 로 의미있게 높았다(Table 3).

Graves병 안구증을 각 class별로 분류하여 평균 안구/뇌 방사능비를 측정하였으나, class가 증가함에 따라서 방사능비가 증가하는 양상을 보였지만 통계적의미는 없었다(Table 4).

Table 2. E/B Ratio in Graves' Disease and Control

Group	No. of eyes	E/B ratio (Mean \pm SD)
Graves' disease	80	2.29 \pm 0.60
Control	30	1.76 \pm 0.13
E/B : Eye/Brain radioactivity ratio		P < 0.005

Table 3. E/B ratio in Active and Inactive Graves' Ophthalmopathy

Activity	No. of eyes	E/B ratio (Mean \pm SD)
Active (progressive)	44	2.62 \pm 0.56
Inactive (non-progressive)	36	1.91 \pm 0.43
P < 0.05		

Table 4. Summary of Patients in Each Class

Class	No. of patients	No. of eyes	Mean of E/B ratio	SD
Control	15	30	1.75	0.13
0	3	6	1.93	0.65
1	9	18	2.22	0.23
2	13	26	2.40	0.74
3	12	24	2.34	0.61
4	3	6	2.15	0.52
5	0	0	—	—
6	0	0	—	—
Total	55	110		

또한 22명의 Graves병 환자에서 혈청 TBII의 활성도를 측정하여 Graves병 안구증의 안구/뇌 방사능비와의 상관관계를 살펴보았지만 의미있는 상관관계는 없었다(Fig. 3).

고 안

Graves병 안구증은 안와조직에 간질성염증성 부종^{4,5)}, 심한 세포성 침윤⁶⁾ 그리고 기저물질에 mucopolysaccharide의 축적⁷⁾ 등에 의해 나타난다. 이러한 안구증은 실명을 일으킬 수도 있는데 이것은 주로 시신경 염증으로 인해서 나타날 수 있다¹²⁾. 이와 같은 침윤성 안구증

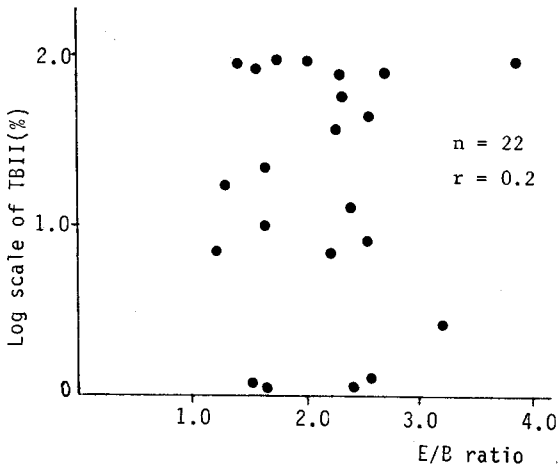


Fig. 3. Correlation between Eye/Brain radioactivity ratio and activity of serum TBII.

은 1) 안와 내용물의 부종 2) 안구의 돌출 3) 외안근의 염증성 침윤 4) 시신경염 5) 안내압의 증가 등을 일으킬 수 있다¹¹⁾. 이상과 같은 변화는 침윤성 염증 부위의 조직-혈류장벽(blood-tissue barrier)의 붕괴를 수반하고 있어 ^{99m}Tc-DTPA의 섭취가 일어난다^{13,14)}. Kadir 등은 1979년에 궤양성대장염(ulcerative colitis), 국한성장염(regional enteritis) 그리고 다른 장결장염(enderocolitis) 등의 질환에서, 염증이 있는 부위에 ^{99m}Tc-DTPA의 섭취가 있다는 것을 보고하였다¹³⁾.

또한 Maria 등은 1985년에 Graves병 안구증과 경골 전점액수종(pretibial myxedema)에서 각각 안와주위부와 전경골 부위에 ^{99m}Tc-DTPA의 섭취를 관찰하였고, 스테로이드 투여후 스캔을 실시한 결과 치료전에 비해 ^{99m}Tc-DTPA의 섭취가 감소됨을 보고하였다¹⁴⁾.

^{99m}Tc-DTPA는 사구체 여과에 의해 배설되는 화합물이며 혈액에서 t_{1/2}은 약 25분으로 제거율은 36.1 ml/min·1.73m²이다¹⁵⁾. ^{99m}Tc-DTPA는 정상적으로 세포외 공간에 균질하게 분포되고 정상적으로 조직-혈류장벽을 통과하지 못한다⁷⁾.

아직까지 ^{99m}Tc-DTPA의 국소섭취의 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 아마도 이는 뇌종양이나 염증이 있는 경우에 나타나는 뇌-혈류장벽의 붕괴와 비슷한 기전으로 생각된다¹³⁾. 현재 가장 많이 인정되고 있는 기전으로서, 부종에 관계되는 모세혈관벽의 투과성변화, 조직-혈류장벽의 붕괴 그리고 세포외액의 저류등의 과정으로, 염증성 침윤이 있는 곳에서의 ^{99m}Tc-DTPA의 섭취를 설

명해준다¹⁶⁾. 마찬가지로 현상에 의해 Graves병 안구증에서 침윤성 염증반응과 mucopolysaccharide의 침착 및 세포외공간의 증가가 있는 부위에 ^{99m}Tc-DTPA의 섭취가 나타난다¹¹⁾.

비슷한 현상으로 Asthon(1965년)과 Cunha-Vaz(1966년) 등은 당뇨병망막증의 초기변화로 망막-혈류장벽의 붕괴가 일어난다고 보고하였으며¹⁷⁾, 당뇨병망막증의 혈액-망막장벽의 붕괴로 인해 ^{99m}Tc-DTPA 망막신티그라피에서 정상대조군에 비해 당뇨병 환자군에서 높은 망막섭취를 보였다고 보고하였다¹⁰⁾.

이상과 같은 연구결과를 바탕으로 저자들은 ^{99m}Tc-DTPA 뇌신티그라피를 이용하여 안구/뇌 방사능비를 측정하였다. 본 연구의 결과를 보면 정상대조군에 비해 Graves병이 있는 경우에 안구/뇌 방사능비가 의미있게 높았으며 이는 Graves병에서는 안와 구조물에 염증성 변화가 있다는 것을 암시한다.

또한 본 연구에서는 병리조직학적인 검사의 뒷받침이 없이 단지 임상소견의 악화여부만으로 안구증의 활동성 여부를 판단 하였지만, 활동성 안구증(active ophthalmopathy)으로 판단된 환자군에서 보다 높은 안구/뇌 방사능비를 보인 것은 현재 안와구조물에 진행중인 침윤성 염증반응이 존재한다는 것을 보여주는 것으로 생각된다.

TSH 수용체 항체인 TBII는 치료하지 않은 Graves병 환자의 약 70~90%에서 검출되는데¹⁸⁾, 본 연구에서는 TBII 활성화도의 정도와 안구/뇌 방사능비와의 상관관계는 없었다. 이는 TSH 수용체 항체농도와 Graves병 안구증의 정도와 일정한 상관관계가 없다는 것을 말해주는 것이 되기도 한다.

Graves병 안구증의 class정도와 안구/뇌 방사능비의 크기와는 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었는데, 이것은 Graves병 안구증의 안구/뇌 방사능비가 안구증의 활동성여부에 의해 주로 좌우되기 때문으로 생각된다.

결론적으로 Graves병 환자에서 뇌신티그라피를 이용한 안구/뇌 방사능비는 Graves 안구증을 좀더 정량적으로 또한 객관적으로 측정 할 수 있는 것으로 사료되나, 활동성 안구증을 스테로이드로 치료한 후 안구/뇌 방사능비의 변화에 대한 연구등이 추가되어야 할 것으로 보인다.

결 론

Graves병에서 안구병변의 변화는 침윤성 염증에 의한

며 이러한 염증반응은 조직-혈류장벽의 붕괴를 가져오고 여기에 ^{99m}Tc -DTPA의 섭취가 증가됨을 이용하여 정상 대조군 15명과 Graves병 환자 40명을 대상으로 안구/뇌 방사능비를 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 안구/뇌 방사능비는 Graves병 환자군에서 대조군보다 유의하게 증가 되었다($p < 0.005$).

2) Graves병 환자에서 안구/뇌 방사능비는 활동성(진행성)안구증군이 비활동성(비진행성)안구증군보다 유의하게 증가 되었다($p < 0.05$).

3) 안구/뇌 방사능비는 Graves병 안구증의 임상적 분류(ATA classification)의 정도와 상관관계가 없었다.

4) 안구/뇌 방사능비는 혈청 TBII의 활성도와는 서로 상관관계가 없었다.

결론적으로 ^{99m}Tc -DTPA를 이용한 뇌스캔상 안구/뇌 방사능비는 Graves병 안구증의 활동성 판정과 치료여부의 결정에 도움을 줄 수 있다고 생각된다.

REFERENCES

- De Groot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB: *The thyroid and its disease. 5th ed. p 458-464, New York, Wiley Medical 1984*
- Wilson JD, Foster DW: *Textbook of endocrinology 7th ed, p 756, Philadelphia. WB Saunders Company 1985*
- Forrester JV, Sutherland GR, Mc Dougall IR: *Dysthyroid ophthalmopathy Orbital evaluation with beta ultrasonography. J Clin Endocrinol Metab 45:221, 1977*
- Dobyns BM: *Present concepts of the pathologic physiology of exophthalmos. J Clin Endocrinol Metab 10:1202, 1950*
- Trokel SL, Jakobiec FA: *Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. Ophthalmology (Rochester) 88:553, 1981*
- Rieley FC: *Orbital pathology in Graves' disease. Mayo Clin Proc 47:975, 1972*
- Wegelius O, Asboe-Hansen G, Lamberg B-A: *Retrobulbar connective tissue changes in malignant exophthalmos. Acta Endocrinol 25:452, 1957*
- Hauser W, Atkins HL, Nelson KG, et al: *Technetium 99m-DTPA: A new radiopharmaceutical for brain and kidney scanning. Radiology 94:679-684, 1970*
- Freeman M, Barnes W, Evans L, et al: *Radionuclide detection of blood-retinal barrier disruption in diabetes mellitus. Seminars in Nuclear Medicine 14:16-20, 1984*
- 이형호, 최승환, 이상우 : 당뇨병 망막증에서 방사형 핵종 망막신티그라피의 이용에 관한 연구. 당뇨병 제9권 1호 51-57, 1985
- Maria AH, Calliopi A, Evangelos G, Charalampos P, Denis I: *Increased ^{99m}Tc -DTPA uptake in active Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. J Nucl Med 24:174-176, 1983*
- Igersheimer J: *Visual changes in progressive exophthalmos. Arch Ophthalmol 53:94, 1955*
- Kadir S, Strauss HW: *Evaluation of inflammatory bowel disease with ^{99m}Tc -DTPA. Radiology 130:443-446, 1979*
- Peddel L, Fink-Bennet D: *Technetium 99m-DTPA splenic uptake. J Nucl Med 22:798-799, 1981*
- Haynie TP, Konikowski T, Glenn HJ: *The kinetics of ^{99m}Tc , ^{131}I and ^{169}Yb -DTPA compounds in brain sarcoma and Kidneys of mice. J Nucl Med 13:205-210, 1972*
- Bockus HL ed: *Gastroenterology. Philadelphia, Saunders 3rd Ed Vol 2, p 550-749, 1976*
- Cunha-Vaz JG, Abrew JF, Campos AJ, et al: *Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br J Ophthalmol 59:649-656, 1975*
- 조보연 : 자가면역성 갑상선 질환. 대한내분비학회지 2:101, 1987