

^{99m}Tc DTPA와 ^{99m}Tc HMPAO를 이용한 뇌사결정

가톨릭대학교 의과대학 방사선과학교실

김종규 · 손형선 · 김성훈 · 양우진 · 이성용
정수교 · 박석희 · 김춘열 · 박용휘 · 신경섭

= Abstract =

Determination of Brain Death by ^{99m}Tc DTPA and ^{99m}Tc HMPAO Images

Jong Kyu Kim, M.D., Hyung Sun Sohn, M.D., Sung Hoon Kim, M.D., Woo Jin Yang, M.D.,
Sung Yong Lee, M.D., Soo Kyo Chung, M.D., Seog Hee Park, M.D.,
Choon-Yul Kim, M.D., Yong Whee Bahk, M.D. and Kyung Sub Shinn, M.D.

Department of Radiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

To evaluate availability of cerebral radionuclide imaging for diagnosis of brain death, we examined 25 patients with a suspected clinical diagnosis of brain death.

8 patients were studied by ^{99m}Tc DTPA and 15 patients were studied by ^{99m}Tc HMPAO (Hexamethyl propyleneamine oxime). Seven patients with ^{99m}Tc DTPA studies revealed absence of cerebral blood flow and sagittal sinus activity.

All of 15 patients with ^{99m}Tc HMPAO studies revealed complete absence of cerebral perfusion.

The results of the cerebral radionuclide studies of brain death correlated with other clinical conditions, such as intracranial pressure(ICP), EEG, transcranial doppler sonography(TCDS), and neurologic examination.

The ICP of 8 patients, who are confirmed by brain death with ^{99m}Tc HMPAO study are elevated in all cases.

In conclusion, cerebral radionuclide imaging for diagnosis of brain death is available.

^{99m}Tc HMPAO imaging is unequivocal, easily interpreted, well reflect the physiologic state of increased ICP, and provides adequate assessment of posterior fossa activity. In addition, the SPECT imaging with ^{99m}Tc HMPAO produces more accurate results due to its superiority of image contrast and proper localization of radiopharmaceutical distribution than conventional planar imaging.

Key Words: Brain death, ^{99m}Tc DTPA, ^{99m}Tc HMPAO

서 론

뇌사는 비가역적으로 전체 뇌기능이 정지되는 것으로, 최근 뇌사의 조기판정은 의료분쟁이나 장기이식에

서 꼭 필요하게 되었다. 일반적으로 뇌사는 주의깊은 이학적 검사와 몇 가지의 확진검사를 통하여 진단하고 있으며 "Harvard Criteria" 같은 기준들이 뇌사진단에 이용되고 있다.^{1,2)}

현재 많은 외국의 연구에 비해 아직 국내에서는 이에 대한 연구발표가 부족하지만 뇌사환자의 장기이식은 증가하는 추세에 있다. 최근 뇌사진단에 신뢰할 수 있는, 동위원소를 이용한 뇌혈류 영상의 유용성에 대

*이 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술연구 보조비로 이루어졌음.

Table 1. Results of Tc99m DTPA Study

No.	Age	Sex	Previous Condition	EEG	^{99m} Tc DTPA images	Outcome
1	26	M	Anoxic encephalopathy	Flat	No flow	Death #
2	41	M	Brain metastasis of stomach ca.	Few waves	No flow	Death #
3	65	F	Rt. MCA infarct Aspiration pneumonia	Flat	No flow	Death #
4	71	F	Cerebral infarct Aspiration pneumonia	*	No flow	Death #
5	62	F	Brain stem infarct Acute renal failure	Diffuse encephalopathy pattern	Delayed flow of Rt. carotid artery and jugular vein	Death 3 days later after study
6	61	M	Rt. MCA infarct	Few waves	No flow	Death #
7	70	F	Brain stem infarct	Flat	No flow	Death #
8	35	M	Head trauma	Flat	No flow	Death #

*Unchecked

#Death within 24 hours after study

Table 2. Results of ^{99m}Tc HMPAO Studies

No.	Age	Sex	Previous condition	Clinical data	^{99m} Tc HMPAO	Outcome
1	52	F	Head trauma	Neurologically brain death Barbiturate coma state	+(no perfusion)	Death
2	22	M	Head trauma	neurologically brain death	+	Death
3	39	M	Head trauma	Neurologically brain death Apnea test(+) EEG: flat	+	Death
4	42	M	ICH(intracranial hemorrhage)	Neurologically brain death	+	Death
5	40	F	ICH	Apnea test(+) Hypothermia	+	Death
6	50	M	SAH(Subarachnoid hemorrhage)	Apnea test(+) Hypothermia	+	Death
7	4	M	Head trauma	1. Neurologic response(+) 2. Neurologically brain death Apnea test(+)	1. Perfusion defect except cortical region 2. +	Death
8	39	M	Head trauma	Neurologically brain death Apnea test(+)	+	Death
9	63	M	SAH	Neurologically brain death Apnea test(+)	+	Death
10	23	M	Head trauma	TCDS: Brain death EEG flat	+	Death
11	24	M	Brain edema	TCDS: Brain death	+	Death
12	40	F	ICH	EEG flat	+	Death
13	51	F	shock	Neurologically brain death	+	Death
14	6	M	ICH	Neurologically brain death	+	Death
15	42	M	Head trauma	Apnea test(+) EEG flat	+	Death

한 여러 연구가 있었다. 뇌사때 일어나는 뇌압상승과 뇌 조직의 괴사로 인한 뇌동맥 관류의 장애는 동위원소를 이용한 뇌혈류영상으로 정확하게 평가할 수 있었

고³⁻⁶⁾ 특히 ^{99m}Tc HMPAO를 이용한 영상은 뇌혈관 장벽을 통과하는 친지질성인 추적자의 특성과 장점으로 인해 이용이 증가되고 있다.⁶⁻¹²⁾ Roine등¹²⁾이 처음

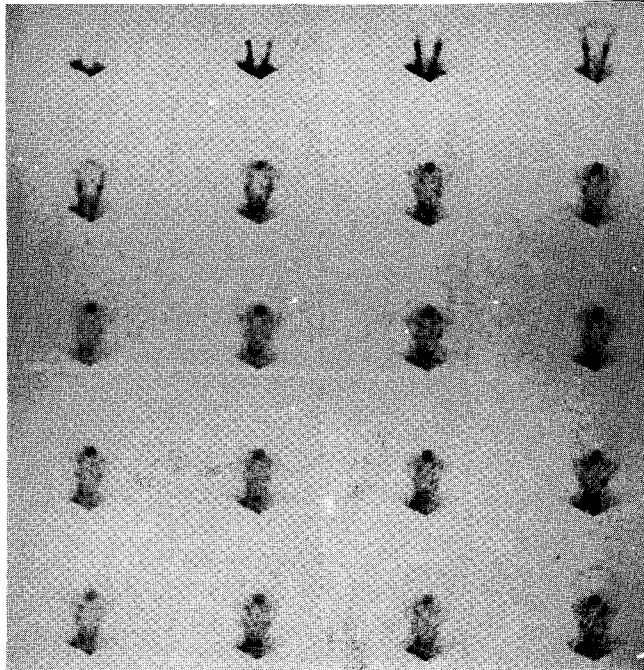


Fig. 1. ^{99m}Tc DTPA brain images of a 40 year male. Note the nonvisualization of sagittal sinus activity and lack of intracerebral uptake in the dynamin and blood pool images.

으로 HMPAO를 이용하여 뇌사를 진단하였고 다른 연구에서도 이 방법이 정확한 결과를 나타내고, 약물 중단을 하지 않아도 되며 신속하게 진단을 내릴 수 있다고 하였다.⁶⁻¹²⁾ 저자들은 ^{99m}Tc DTPA를 이용하여 뇌사를 진단한 군과 ^{99m}Tc HMPAO를 이용하여 진단한 군을 대상으로 검사한 결과들을 분석하여 비교해보았으며, ^{99m}Tc HMPAO로 검사한 군중 8명에서는 두개내압 측정을 시행하여 검사가 두개내압상승정도를 정확히 반영하는가를 알아보았다.

대상 및 방법

임상적으로 뇌사가 의심되는 23명(남: 15, 여: 8)의 환자를 대상으로 시행하였다. 9명은 교통사고나 상해를 받아 뇌손상을 입은 경우였고, 뇌혈관성 원인에 의해 뇌손상을 받은 경우가 11명이었으며, 3명은 중앙이나, 일산화탄소중독, 간질발작에 의해 2차적으로 뇌손상을 받은 예이다. 검사시 저체온상태에 있는 환자가 2명 그리고 Barbiturate 혼수상태인 환자가 1명

이 포함되었다. 8명에서는 ^{99m}Tc DTPA를 이용하여 동적, 정적영상을 얻었고 15명에서는 ^{99m}Tc HMPAO를 이용하여 검사를 수행하였다.

^{99m}Tc DTPA는 지혈대를 이마주위로 둘러 뇌외측 혈류를 차단한 후 20mCi를 정맥을 통하여 빠르게 주입하였고 주사직후 매 2초당 총 1분동안에 두부의 동적영상을 얻었고 동적검사가 끝난 직후부터 10분 이내에 정적영상을 얻었다. ^{99m}Tc HMPAO 20mCi를 5ml 식염수에 섞은후 주입하였고 소아는 체표면적에 따라 감량하였다. ^{99m}Tc HMPAO는 제조회사의 지침에 따라 준비하였고 크로마토그래피로 순도를 측정하였다. 자료는 순간주사후 30 초당 64 투사를 얻었고 64×64 매트릭스에 저장하였다. 동적영상에서 혈류가 없는 환자는 감마카메라로 측정, 시상, 관상단면을 얻어 재구성하였다. ^{99m}Tc DTPA 검사에서는 뇌내 동맥 관류가 없고 동적, 정적영상 모두에서 시상정맥동 방사능이 없는 경우 뇌사로 진단하였고 단일광자방출전산화단층촬영술(SPECT) 영상에서는 대뇌와 소뇌 모두에서 ^{99m}Tc HMPAO의 섭취가 없는 경우 뇌사로

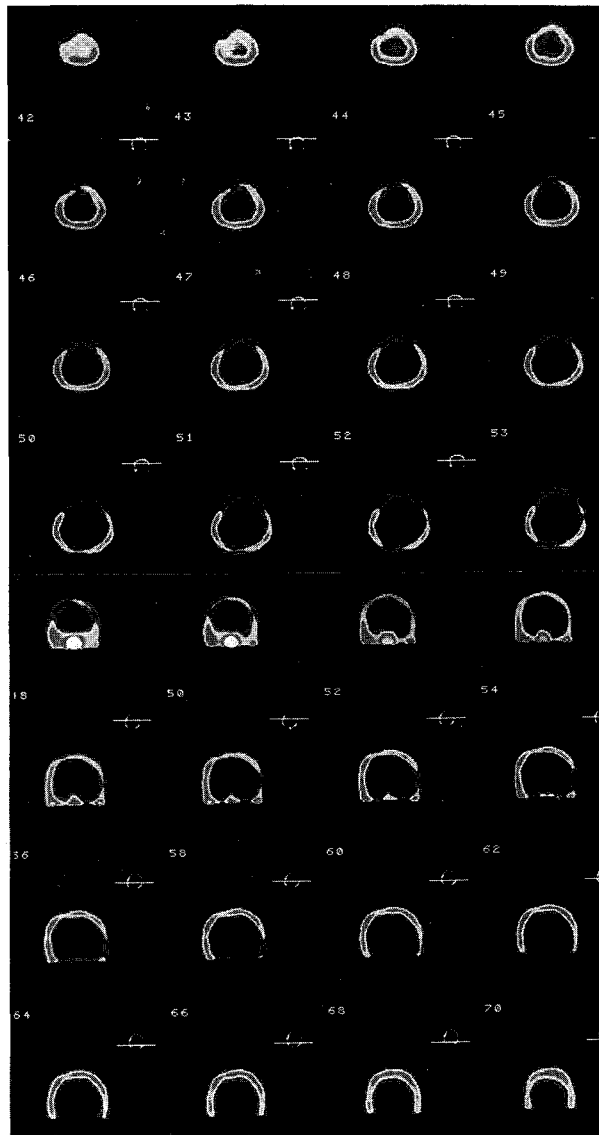


Fig. 2. ^{99m}Tc HMPAO brain images of a 22 year male. No evidence of intracerebral perfusion except cranial vault, seen on a) coronal and b) transaxial sections.

판정하였다. 각 영상소견은 임상소견, 뇌전도, 두개내압, 도플러초음파 그리고 뇌사판정 기준등과 비교하였다.

결 과

^{99m}Tc DTPA를 이용한 검사결과는 Table 1에, 99m

Tc HMPAO의 결과는 Table 2에 요약하였다. ^{99m}Tc HMPAO를 이용한 검사군중 8명에서는 두개내압을 동시에 측정하였고 Table 3에 검사결과와 비교하였다.

^{99m}Tc DTPA를 이용하여 검사를 시행한 8명중 7명에서 뇌혈류와 시상정맥동의 방사능이 없어 뇌사를 진

Table 3. Comparison of ICP and HMPAO Image

No.	Age	sex	ICP(mmHg)	Tc HMPAO image
1	52	F	32	No perfusion
2	22	M	78	No perfusion
3	39	M	40	No perfusion
4	42	M	40	No perfusion
5	40	F	116	No perfusion
6	4	M	1) 10 2) 63	1) cortical perfusion 2) No perfusion
7	39	M	47	No perfusion
8	63	M	70	No perfusion

단할 수 있었다(Fig. 1). 1명에서는 우측 경동맥과 경정맥에 혈류가 느렸지만 뇌혈류가 있었고 동시에 시행한 뇌전도에서도 전반적인 뇌병증 형태를 보였는데 환자는 검사 3일후 사망하였다. 7명의 뇌혈류가 없던 환자중 2명에서 뇌전도상 수개의 파가 있었지만 뇌사로 판정하였고 모두 검사후 24시간 이내에 사망하였다.

^{99m}Tc HMPAO를 이용하여 검사를 시행한 15명중 14명에서는 모두 측상, 시상, 관상 단면상에서 천막상부와 하부에서 뇌관류가 전혀 없어 뇌사로 판정을 하였다(Fig. 2). 모든 ^{99m}Tc HMPAO SPECT 영상의 결과는 신경학적 검사, 뇌전도 그리고 도플러 초음파 소견과 잘 일치하였다. 1명에서는 2차례 검사를 시행하였는데 처음 검사에서 뇌피질에 관류가 보였으나 두번째 검사에서 뇌전체에 관류가 되지 않는것을 확인하였다. 또한 HMPAO 검사가 뇌관류장애의 원인이 되는 두개내압상승을 잘 반영하는가를 알아보기 위하여 8명의 뇌사로 진단한 환자에서 두개내압을 측정하였고 모두에서 증가된 두개내압을 보였다. 특히 2차례에 걸쳐 HMPAO SPECT를 시행했던 4세 남아의 경우 첫번째 HMPAO SPECT상에서 대뇌피질 부위에는 관류가 지속되었고 이때 측정된 두개내압은 10 mmHg였고 4일후에 시행한 두번째 HMPAO SPECT에서는 완전한 관류결손을 보여 뇌사로 판정할수 있었는데 이때의 두개내압은 63mmHg 로 현저히 상승되어 있어 두개내압 상승에 따른 관류장애를 잘 반영해주고 있음을 알수있었다.

고 찰

뇌사는 생명유지기구나 인공호흡기로 심폐기능이 지

속되더라도 심각한 뇌조직손상과 뇌부종으로 인해 전체 대뇌와 뇌간의 기능이 비가역적으로 정지되는 상태이다. 장기이식이 날로 증가되고있고 여러가지 법적인 문제가 심각하게 대두되고 있는 상황에서 뇌사를 정확하고 신속하게 판정하는것이 필수불가결하게 되었다. 신체적으로 살아있는 상태이나 뇌사인 환자를 사망으로 인정해야하는가에 대한 논란이 오래전부터 있어왔다.¹⁵⁾ Black은^{15,16)} 뇌사를 식물인간 상태와 혼동하지 말아야 하며 전체뇌의 기능상실과 자발적인 호흡이 없으며 그리고 뇌와 뇌간반사의 소실이 있어야 한다고 하였다.

뇌사상태이면서 육체적 생명연장을 도모하기 위해서는 가족의 의료비부담이 증가하게 되고 장기이식을 위한 환자장기의 유용한 이용을 제한하게된다. 일반적으로 심장의 정지는 생명유지기구가 있어도 뇌사 1-2주 내에 일어나게 된다. 뇌사의 진단에 대하여 Harvard Criteria¹⁾나 Collaborative Study²⁾ 같은 지침들이 만들어졌고 많은 임상가들에 의해 받아들여지고 있다. 본 연구에서도 뇌사의 임상적 기준으로 하버드의과대학 위원회에서 정한 진단기준을 따랐다. Harvard Criteria에 의한 뇌사의 진단기준은 외부의 자극에 대한 무수용과 무반응, 자발적인 호흡이 없거나 움적입이 없으며, 반사가 없고 뇌전도상 반응이 없을 때이며 위의 기준들이 최소 24시간이상 지속되며 저체온이나 중독상태가 배제된 경우로 하였다.

1977년에 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke¹³⁾에서는 뇌사에 대한 신속한 확진이 필요한 모든 증례들에서 실행될 수 있는 뇌혈류와 관련한 확진검사를 제안하였다. 뇌전도에서는 증가된 Barbiturate 농도와 저 체온상태에 의하여 위양성이 나타나고 검사자의 숙련도에 따라 검사결과가 달라질 수 있어 뇌혈류 측정 영상에 대한 필요가 강조되었다. 최근까지 뇌혈류 평가를 통하여 뇌사진단을 하기 위한 여러가지 방법들이 시도되었다.¹⁷⁾ 조영제를 이용한 뇌혈관 촬영술이 과거에 많이 이용되었으나 혼수상태인 환자를 생명유지기구와 함께 검사실로 옮겨야 하는 어려움이 있었고 이식장기에 대하여 조영제가 좋지 않은 영향을 미칠수도 있다는 단점이 있었다. 도플러검사의 경우에는 검사자의 숙련도에 따라 검사결과가 달라질 수 있다는 단점이 있다. 동위원소를 이용한 뇌혈류평가는 이동식 감

마카메라를 이용할 수도 있으며 검사시간이 짧으며 조영제를 이용한 뇌혈관 촬영술의 결과와 차이가 없음이 여러 연구에서 입증되었다. 동위원소를 이용한 뇌혈류 평가는 초기에는 ^{99m}Tc glucoheptonate 나 ^{99m}Tc DTPA같은 제재를 이용하였다. 동위원소 뇌혈관 조영술에서의 뇌사판단기준은 뇌내동맥 혈류가 없거나, 동적, 정적영상 모두에서 시상정맥동의 방사능이 없을 때이다.³⁻⁶⁾

때로는 뇌동맥내 혈류는 보이지 않지만, 시상정맥동에 방사능이 나타나는 경우가 있는데 외경동맥 순환을 통해 오는것으로 생각하고 있다.¹⁸⁾ 그외에도 경정맥혈류 역류¹⁹⁾ 같은 다양한 혈류형태가 보고되었고 두부혈종이나 외상이 있는 환자에서의 두개외활성도에 대하여도 보고되었다. 이러한 동위원소를 이용한 뇌혈관 조영술은 비침습적이고, 믿을 수 있으며 민감하고 정확한 검사방법이며 본 연구에서도 ^{99m}Tc DTPA를 이용하여 시행한 8명에서 높은 진단율을 보였다. 그렇지만 시상정맥동의 방사능이 존재하는 경우에 대한 논란의 여지가 있고 제재 투여시 적절한 기술이 필요한 단점이 있다. 최근에 개발된 ^{99m}Tc HMPAO는 지용성관류 추적자로서 혈뇌장벽을 자유롭게 통과하여 뉴런과 신경교세포에 섭취 축적되는 핵 제재로서 이 세포내 저류가 세포 생존능을 나타내는 특성때문에 뇌사판정에 적합한 핵제재로서 받아들여지고 있다.

관류 추적자로서 HMPAO의 다른 장점은 몸 전체 어디에나 편재하며 바로 심박출량이나 각 조직의 국소 관류비와 직접 관련되어 뇌사의 진단 뿐만 아니라 다른 심장, 간, 폐, 신장 같은 내부 장기의 생활력(Viability)의 결정이 감마 카메라의 미측이동을 통해서 쉽게 알수있다는 것이다.

^{99m}Tc HMPAO는 지용성복합물이 빠르게 수용성 복합물로 변형되는 화학적 불안정성때문에 검사시 ^{99m}Tc HMPAO의 정성분석은 꼭 필요한것으로 알려져 있다.⁶⁻¹²⁾ 추적자의 생체내 분포를 평가하여 ^{99m}Tc HMPAO의 순도측정에 이용할수 있는데 갑상선의 방사능이 나타나지 않으면 제재내 유리된 pertechnetate가 없다는것을 증명하며 간, 심장, 폐에 섭취는 이 장기들의 생활력뿐만 아니라 추적자의 화학적 안정성을 나타낸다. 뇌혈액 순환진단을 위한 HMPAO 관류스캔의 잇점은 다양하다. 검사결과는 병적상태의 정도와 비례적으로 관류소전을 보이며 뇌사

결정을 위하여 표준기준에서는 치료를 위한 barbiturate 혼수나 저체온 상태를 중단하여야 하지만 HMPAO 검사의 경우에는 중단없이 수행할 수 있다. 본 연구에서도 Barbiturate 혼수인 환자 1명과 저체온 상태인 환자 2명에서 HMPAO 검사를 치료중단없이 시행하여 뇌사로 진단할 수 있었다. 또한 ^{99m}Tc HMPAO는 이전에 사용되었던 다른 ^{99m}Tc 제재에 비해 기술적인 문제에서 덜 영향을 받으며 쉽게 관독할 수 있으며 후두와 혈류 평가에 좋다고 보고되었다.⁶⁻¹²⁾ 특히 ^{99m}Tc HMPAO SPECT 영상은 평면(Planar) 영상에 비해 영상대조도가 뛰어나고 핵제재 분포의 3차원적 평가를 할수 있어 보다 정확한 평가를 가능하게 한다. 본 연구에서도 ^{99m}Tc HMPAO SPECT로 검사한 환자 모두에서 쉽게 정확한 판정을 내릴수 있었다.

결론적으로 뇌사평가에 확진이 될 수 있는 뇌혈류상태를 보기위하여 동위원소를 이용한 혈류평가는 유용했으며 특히 HMPAO를 이용한 검사는 간편하고 쉽게 관독할 수 있었고, 두개내압상승으로 인한 뇌관류장애의 생리적 변화를 잘 반영하였으며 뛰어난 영상대조도와 3차원적인 핵제재 분포의 평가로 정확한 뇌사진단을 할수있었다.

REFERENCES

- 1) A definition of irreversible coma: *Report of the Ad Hoc committee of the Harvard medical School to examine the definition of brain death.* JAMA 1968; 205:337
- 2) An appraisal of the Criteria of Cerebral death: *A summary statement: A collaborative study.* JAMA 1976; 237:982
- 3) Goodman JM, Heck LL: *Confirmation of brain death at bedside by isotope angiography.* JAMA 238:966, 1977
- 4) Schwartz JA, Baxter J, Brill D, Burns JR: *Radionuclide Cerebral imaging Confirming brain death.* JAMA 249:246, 1983
- 5) Goodman JM, Heck LL, and Moore MD: *Confirmation of brain death with portable isotope angiography: A review of 204 consecutive cases.* Neurosurgery 16:492, 1985
- 6) Patel YP, Gupta SM, Batson R Herrera NE:

- Brain Death: Confirmation by Radionuclide Cerebral angiography. Clin Nucl Med 13 : 438-442, 1988*
- 7) Wieler H, Marohl K, Kaiser KP, Klawki P, and Fross Qer H: ^{99m}Tc HMPAO Cerebral Scintigraphy: A Reliable, Noninvasive Method or Determination of Brain Death. *Clin Nucl Med 18: 104-109, 1993*
 - 8) Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR: *Clinical Use of Technetium-99m HMPAO for Determination of Brain Death. J Nucl Med 30:1621-1626, 1989*
 - 9) Wilson K, Gordon L, Selby JB: *The Diagnosis of Brain Death with ^{99m}Tc HMPAO. Clin Nucl Med 18:428-434, 1993*
 - 10) Riva A, Gonzalez FM, Llamas-Elvira JM, Latre JM, Jimenez-Heffrnan A, Vidal E, Martinez M, Torres M, Guerrero R, Alvarez F and Mateo A : *Diagnosis of Brain Death : Superiority of Perfusion Studies with ^{99m}Tc HMPAO over Conventional Radionuclide Cerebral Angiography. The British Journal of Radiology 65 : 289-294, 1992*
 - 11) Laurin NR, Driedger AA, Hurwitz GA, Mattar AG, Powe JE, Chamberlain MJ, Zabel PL, Pavlosky WF: *Cerebral Perfusion Imaging with Technetium-99m HMPAO in Brain Death and Severe Central Nervous System Injury. J Nucl Med 30:phy. 1627-1635,1989*
 - 12) Roine RO, Launes J, Lindroth L, Nikkinen P : ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime scans to confirm brain death. *Lancet 1986; 2:1223-1224*
 - 13) National Institute of Neurological and Communicative Disorders and stroke : *An Appraisal of the Criteria of Cerebral Death. JAMA 237 : 982-986, 1977*
 - 14) Joint RJ : *A New Look at Death. JAMA 252 : 680-682, 1984*
 - 15) Black PM : *Brain Death First of Two parts. The New England Journal of Med 299 : 338-344, 1978*
 - 16) Black PM : *Brain Death Second of Two Parts. The New England Journal of Med 299 : 393-401, 1978*
 - 17) Glasier CM, Seibert JJ, Chadduck WM, Williamson SL, Leitheiser, J RE : *Brain Death in Infants : Evaluation with Doppler US. Radiology 172 : 377-380, 1989*
 - 18) Lee VW, Hauck RM, Morrison MC, Peng TT, Fischer E, Carter A : *Scintigraphic Evaluation of Brain Death : Significance of Sagittal Sinus Visualization. J Nucl Med 28 : 1279-1283, 1987*
 - 19) Shore RM, Rao BK, Bery OB : *Massive Jugular and Dural sinus Reflux associated with Cerebral Death. Pediatric 18 : 164-166,1988*