

PET의 임상이용

서울대학교 의과대학 내과학교실

고 창 순

Clinical Application of Positron Emission Tomography

Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

양전자단층촬영술(Positron Emission Tomography; PET)은 핵의학 분야에서 최근에 급속히 발전하고 있는 새로운 영상기술이다. 인체내의 여러 기본 대사물질에 양전자를 방출하는 방사성동위원소를 표지하여 인체에 투여한 후 양전자와 물질간의 상호작용으로 발생하는 소멸방사선(annihilation radiation)을 체외에서 전산화 단층촬영(CT)과 유사한 방법으로 검출하여 단층촬영 영상을 만드는 것이다.

PET은 인체의 생화학적 변화를 영상화 할 수 있는 새로운 촬영 기법이다. 우리 몸 대부분의 질병은 해부학적인 형태 변화가 생기기 전에 기능적, 생화학적인 변화가 먼저 나타난다. PET은 생화학적인 변화 이상을 찾아낼 수 있어 각종 질병을 조기에 진단하고 미세한 변화를 알 수 있는 장점이 있다.

PET은 이러한 대사이용을 영상화하고 정량적으로 분석하여 뇌신경질환, 심장질환, 악성종양 등에 임상적으로 이용되고 있다.

주요 방사성의약품

PET에 사용되는 양전자방출 핵종은 어떤 대사물질이나 수용체 결합물질 등에 표지하여도 그 화학적 성질이 전혀 변하지 않거나 변해도 생리적 활성을 그대로 유지하는 경우가 많다. 따라서 PET를 이용하면 지금까지 할 수 없었던 여러 가지 대사물질과 수용체 영상을 얻을 수 있다. 현재 PET에서 많이 사용하고 있는 대표적인 방사성의약품은 Table 1과 같다.

F-18 fluorodeoxyglucose(FDG)는 현재 가장 널리 사용되는 방사성의약품으로 포도당을 많이 소모하

는 조직 즉 중추신경계, 심장, 종양 등에 섭취된 다음 그 화학구조의 특이성으로 인해 계속 대사되지 못하고 세포내부에 축적되므로 영상이 가능하다. C-11 메티오닌(methionine)은 단백질을 왕성하게 합성하는 악성종양에 축적되고 C-11 palmitic acid는 에너지원으로 지방산을 주로 사용하는 심근에 축적된다. F-18 DOPA, C-11 spiperidol 등은 도파민 수용체의 영상화에 사용되고, F-18 spiperone은 세로토닌 수용체, C-11 carfentanil은 opiate수용체에 각각 사용된다. 그외에도 수많은 수용체와 결합하는 약물들이 연구되고 있으므로 새로운 방사성 의약품들이 계속 개발될 것이다.

FDG가 암세포에 섭취되는 기전에 대한 몇가지 연

Table 1. PET에 이용되는 방사성의약품

핵종	방사성의약품	이용
F-18	FDG	당대사
	DOPA	도파민 수용체
	spiperone	세로토닌 수용체
C-11	methionine	아미노산대사
	palmitic acid	지방산대사
	acetate	산소 소비율
	thymidine	핵산대사
	spiperidol	도파민 수용체
	carfentanil	opiate 수용체
N-13	NH ₃	혈류
O-15	H ₂ O, CO ₂	혈류
	CO ₂	혈액체적
	O ₂	산소대사

구가 진행되고 있다. 세포막에서 포도당의 이동에 관여하는 운반체(glucose transporter) 농도가 악성종양에서 증가하고 특히 ras, src 암유전자 존재와 상관관계가 있다고 밝혀져 있다.

여 역동학적 모델을 분석하여 병소내 방사성핵종의 대사를 절대값으로 표시할 수 있는 방법도 이용되고 있다. 특히 이들을 간편화한 Patlak의 방법을 이용하여 임상적으로 사용한다.

정량적 분석

PET를 사용하여 방사성동위원소 표지 화합물의 섭취 정도를 영상화하여 정량적인 분석을 할 수 있을 뿐만 아니라 몇가지 정량적인 측정도 가능하다. 간단한 반정량적인 방법으로 정상 조직과 이상 조직간의 방사성동위원소의 섭취비를 측정할 수 있고 인체내에 주입한 방사성핵종이 균등하게 퍼져 있다는 가정하에 병소내에 얼마나 평균보다 높게 섭취하는지를 아래와 같은 공식을 이용하여 SUV(Standardized Uptake Value)로 측정한다.

$$SUV = \frac{\text{병소 1 g당 집적된 방사능량}}{\text{주입한 총 방사능량 / 환자 체중 (g)}}$$

혈액내에 주입된 방사성핵종의 농도변화를 측정하면서 병소에 섭취된 방사능의 정도를 PET 영상에서 측정하

임상 이용

1. 뇌신경 질환

PET은 뇌신경계질환 중 간질, 치매, 뇌종양의 진단에 뛰어난 성능을 지니고 있음이 입증되었다. 약물로 잘 조절되지 않는 난치성 간질환자에서 간질원인병소를 찾기 위해 PET을 사용한다. 난치성 간질 환자에서 위축과 경화가 동반된 부위가 간질 원인병소라 생각하는데, 이런 위축이나 경화가 MRI에 보이는 부위는 PET에 포도당 대사가 감소되어 나타난다. 그런데 MRI에 아무런 형태학적 이상이 없는 원인 병소도 PET에 포도당 대사가 감소되어 보이며(Fig. 1), 이 부위도 형태이상이가 있을 때 처럼 간질 원인 병소이다. 형태학적 이상이 보이지 않는 잠재성 난치성 간질에서 F-18 FDG PET으로 진단할 수 있는 가능성은 60% 정도이다(Table 2).

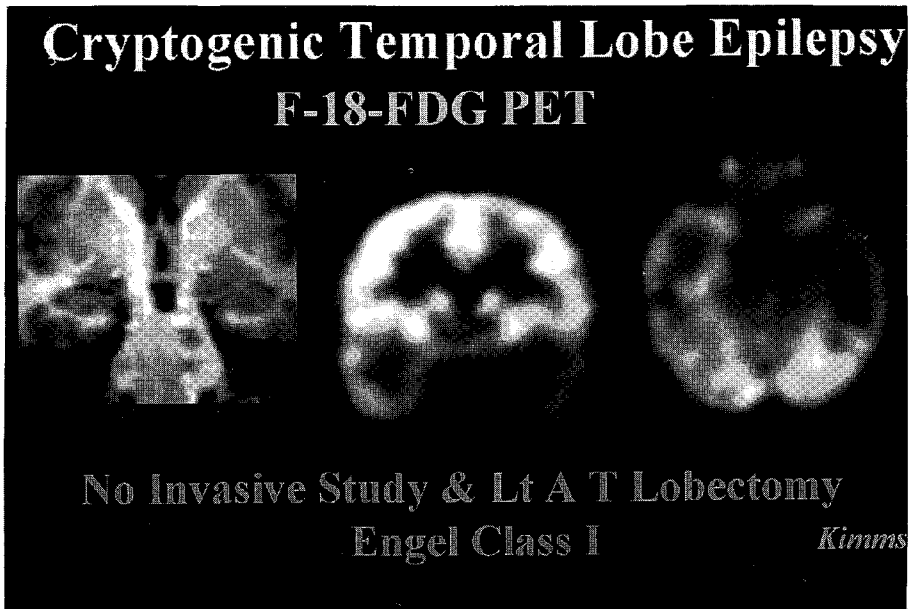


Fig. 1. 난치성 간질환자에서 F-18 FDG PET으로 찾은 간질 원인병소. MR이 정상이나 왼쪽 측두엽의 포도당 대사가 매우 감소하여 간질 원인병소임을 알 수 있다.

치매 환자는 조기에 우울증과 감별하여야 한다. 우울증 환자 중에 치매증상을 보이는 환자는 가성치매라 하여 임상상으로는 알짜이며 치매와 구별할 수 없다. MR에는 역시 뇌위축만 보이고 정상 노화와 치매가 구별되지 않는다. 측두엽과 두정엽에 특징적으로 보이는 뇌 당대사의 저하를 보고 진단할 수 있다(Fig. 2). 운동과 감각을 담당하는 전두엽과 두정엽의 부분은 특징적으로 포도당 대사가 정상에 가깝다. 고급 인지기능은 손상되었어도 기본적인 운동능력은 정상인 것과 잘 맞는 소견이다. 시각피질인 후두엽의 뇌 당대사도 정상이며 따라서 FDG섭취가 정상이다.

뇌종양 환자를 수술과 방사선 치료로 관해를 유도하

였을 때 종양 병소 재발 부위와 괴사부위를 구별하기 어렵다. 재발 부위는 포도당 대사가 항진되어 FDG 섭취가 증가되어 있으므로 쉽게 진단할 수 있다. FDG 섭취 여부로 재발을 진단하고 예후를 예측할 수 있다.

수용체(receptor) 또는 운반체(transporter) 리간드에 표지한 화합물로 뇌의 특정한 뉴런 밀도를 영상화할 수 있다. 도파민 운반체(transporter)에 표지되는 F-18 FP-CIP 또는 F-18 WIN으로 선조체의 도파민 뉴런 밀도를 조사하여 파킨슨병의 감별진단과 조기진단에 응용한다. GABA 뉴런을 셀 수 있는 F-18-flumazenil을 이용하여 간질환자의 간질 원인 부위의 저해성 뉴런 밀도 감소를 영상화할 수 있다.

O-15 H₂O PET으로 뇌 활성화검사를 시행한다. 외부에서 뇌를 쓰는 작업을 시키면서 주사한 O-15 H₂O이 활성화된 뉴런의 활성도에 따라 혈류가 증강되는 것을 반영하여 뇌의 일정 부분에 O-15 H₂O가 많이 섭취되는 것을 보고 그 부분이 그 작업을 담당하는 것임을 입증한다

Table 2. 수술로 확인된 간질 원인 병소를 찾는 F-18 FDG PET의 예민도

기준	측두엽 간질	측두엽외 간질	보고
발작기 뇌파	88%(26명)		1995
수술 결과	87%(38명)	50% (36명)	1996

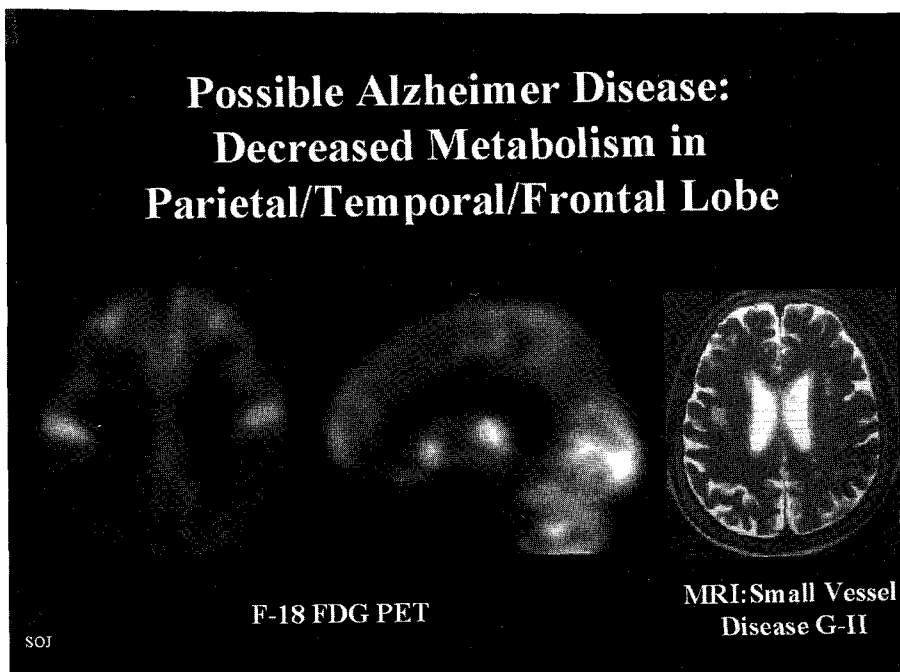


Fig. 2. 치매환자의 F-18 FDG PET 소견. 양쪽 측두엽과 두정엽, 전두엽의 포도당 대사가 매우 감소하였고, 후두엽과 운동감각 신경중추만 정상에 가깝다. MR에는 병변이 없다.

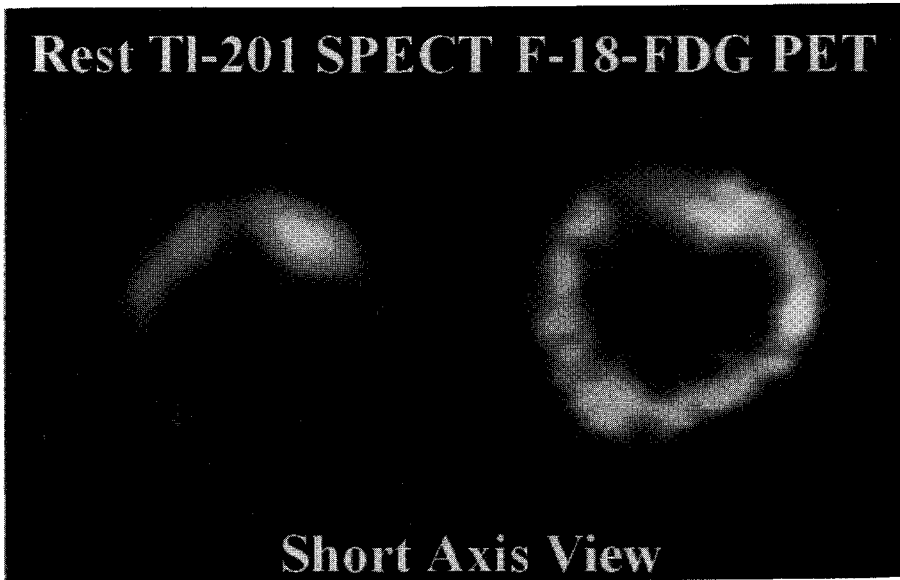


Fig. 3. 휴식기 Tl-201 SPECT와 F-18 FDG PET에 나타난 관류 대사 불일치로 찾은 생존 심근. 하벽에 관류는 감소되었지만 포도당 대사는 정상이다.

2. 심근 질환

관상동맥질환에서 심근의 생존 여부를 알아내는 금과옥조 방법으로 쓰이는 검사가 F-18 FDG와 N-13 NH₃ PET을 이용하여 혈류와 당대사의 일치/불일치를 평가하는 방법이다. 휴식기에도 심근 혈류가 감소된 부분에 포도당 대사가 살아있음을 보고 생존여부를 진단한다(Fig. 3).

허혈 심근은 지방산과 포도당 두가지 에너지원 중에 포도당을 주로 사용한다. 산소 공급 부족을 극복하기 위해 포도당대사 중에도 TCA 회로를 돌리지 않고 해당작용을 주로 한다. 혈류가 감소된 곳에 포도당대사가 유지되는 것으로 나타난다.

심근은 공복기에는 주로 지방산을 쓰고 식후에는 주로 포도당을 쓴다. PET과 심근의 포도당 사용 구획 모델을 적절히 구성하여 심근 포도당 대사율을 측정할 수 있다. FDG가 심근 조직에 거의 비가역적으로 포획된다는 장점을 이용하여 비선형적합법에 의한 추정 방식을 그래프방식으로 단순화하여 계산할 수 있다. 이렇게 계산한 정상 심근의 공복기 포도당 사용률은 0.15 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{조직g}$ 이고 식후에는 0.6 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{조직g}$ 이다. 허혈심근은 공복기나 식후나 상관 없이 0.4 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{조직g}$ 이여 찾을 수 있다.

심근은 공복기에는 형태가 뚜렷이 보이지 않아 포도당 섭취후에 PET으로 영상화한다. 당뇨병 또는 급성 심근 경색의 급성기처럼 당내인성이 있을 때는 심근의 포도당 추출능력이 떨어져 심근의 윤곽을 나타내지 못하는 수가 있다. 인슐린클램프 방법으로 조사하면 전신 포도당 사용률의 저하 즉 인슐린 저항성과 심근의 포도당 사용률 감소가 비례한다.

C-11 초산을 사용하면 TCA 회로의 유속(flux)을 직접 영상화할 수 있다. C-11 초산은 초기에 혈류에 비례하여 심근에 섭취되었다가 TCA 회로의 유속에 비례하여 심근에서 제거된다. 제거율이 정상 심근에서는 0.05/분이며 허혈심근은 감소하는데 생존심근은 산소 추출률이 상승하는 만큼 C-11 초산 제거율이 덜 감소되어 찾을 수 있다.

3. 악성종양

여러 방사성의약품중에서 F-18FDG를 가장 흔히 사용하고 있으며 일부 C-11 메티오닌을 이용하고 있다. 암세포의 특징은 산소의 존재하에서 해당작용(glycolysis)이 매우 항진되어 있다는 점이다. 인체의 세포 내에는 포도당을 분해하는 해당작용과 포도당을 합성하는 작용(gluconeogenesis)이 균형을 이루고 있으나 암세포로 변화가 되면 gluconeogenesis에 관계되는

Cancer cell glucose metabolism

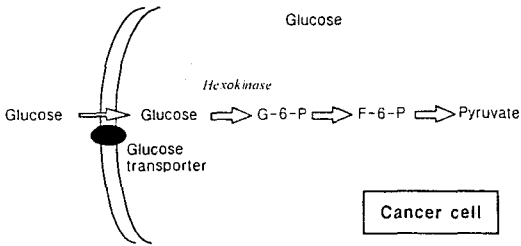


Fig. 4. 암세포에서 포도당 대사의 항진. 포도당운반체의 발현과 hexokinase의 활성이 증가되는 것으로 추측되고 있다.

세포내 효소가 없어지고 해당작용에 관여하는 효소가 증가하게 된다. 특히 hexokinase, phosphofructokinase, pyruvate dehydrogenase가 세포내에서 상당량 증가하게 된다(Fig. 4). 따라서 포도당 유도체인 F-18 FDG를 인체에 주입하게 되면 암세포 내에서 섭취가 정상세포에 비해서 증가하게 된다. 특히 요즈음은 전신 PET 촬영법이 보편화 되어 전신 각 부위에 퍼진 암의 진단에 유용하게 쓰인다. 대표적인 임상이용을 열거하면 다음과 같다.

1) 암의 검출 및 병기 결정

폐에 단일 결절이 있는 경우 FDG PET으로 악성 여부를 감별진단 할 수 있다. 악성종양에서 포도당대사가 항진되어 있어 SUV가 6.1 ± 2.9 로 양성질환 1.5 ± 1.2 보다 유의하게 증가되어 있다. 미국의 다기관 임상 연구에서 악성 종양을 예민도 96%, 특이도 90%로 감별진단 할 수 있다고 보고하였다. 우리 교실의 성적을 보면 악성 종양을 100% 예민하게 찾아낼 수 있었으나 활성도가 있는 폐결핵에서도 FDG 섭취가 증가되어 위 양성 예가 있었다(Table 3). 폐결핵에 있는 활성화된 대식세포(macrophage)에서 포도당 대사가 항진되어 있기 때문인 것으로 이해하고 있다. 그러나 음성예측도는 높아 진단에 도움을 준다. FDG 주입후 시간방사능 곡선을 얻으면 악성종양에서는 시간이 지남에 따라 FDG 섭취가 증가되나 염증 결절에서는 처음에는 섭취가 증가되어 있으나 점차 감소한다.

폐암에서 종격동 림프절 전이를 CT와 PET로 진단하고 병리학적 소견과 비교한 연구에서 예민도와 특이도가 CT는 64%, 44%이고 FDG PET은 82%, 81%로 대사영상법이 림프절의 크기만 측정하는 해부학적

Table 3. 폐결절에서 PET 검사결과와 조직 생검의 비교

생검소견	FDG PET 소견		계
	섭취증가	정상	
악성	22	0	22
양성	5	4	9
계	27	4	31

영상법보다 우수하다

유방암의 경우 기존의 방사선 유방조영술의 단점을 보완한다. 악성종양과 양성질환을 96% 이상의 예민도로 감별진단하며 유방조영술상 진한 유방(dense breast)나 유두종(papilloma) 수술후 암진단에 유용하게 이용한다. 전신 PET으로 전이 부위를 정확하게 진단하고 특히 액와 림프절 전이를 수술전에 영상화하여 치료 방침을 결정하고 예후를 판정하는데 유용하다(Fig. 6).

전이성 종양에서 원발 부위를 찾아내는데 전신 PET이 쓰인다. 전이성 뇌암이 있는 경우 전신 PET를 사용하여 원발부위를 찾고 다른 전이 병소를 찾는다.

2) 악성도 평가

FDG섭취가 많은 암세포는 대사가 항진되어 있고 따라서 암의 악성도도 증가되어 있을 가능성이 많다. 뇌암, 연조직 육종, 림프암 등에서 병리소견상 악성도가 높은 환자에서 FDG 섭취가 증가됨이 밝혀져 있다. Di Chiro는 신경교종(glioma)에서 Grade I, II에서 포도당 대사율이 0.21 ± 0.10 , Grade III에서 0.31 ± 0.15 , Grade IV에서 $0.41 \pm 0.20 \mu\text{mol}/\text{분}/\text{g}$ 으로 악성도가 증가할수록 FDG 축적이 증가하는 것을 보고하였다. 그후의 여러 보고에서 병리학적 악성도에 따라 유의한 FDG 섭취의 차이는 없으나 FDG 축적이 증가함에 따라 예후는 나쁘다고 보고하였다. 종양과 배후방사능의 비가 1.4 이상인 경우에 평균 생존율이 5개월이었으나 1.4 이하인 경우에는 19개월이었다. 특히 이들 환자의 예후는 종양의 조직학적 분류보다도 FDG 대사율에 더 밀접한 관계가 있는 것이 밝혀져 있다. 수막종(meningioma)에서도 FDG 섭취가 종양의 악성도와 관계있고 종양의 성장 속도와 반비례한다.

연조직 육종에서도 종양의 병리학적 악성도에 따라 FDG 섭취가 증가되는 것이 보고되어 있다. 림프종에서도 종양의 증식정도를 반영하는 Ki-67 발현정도와

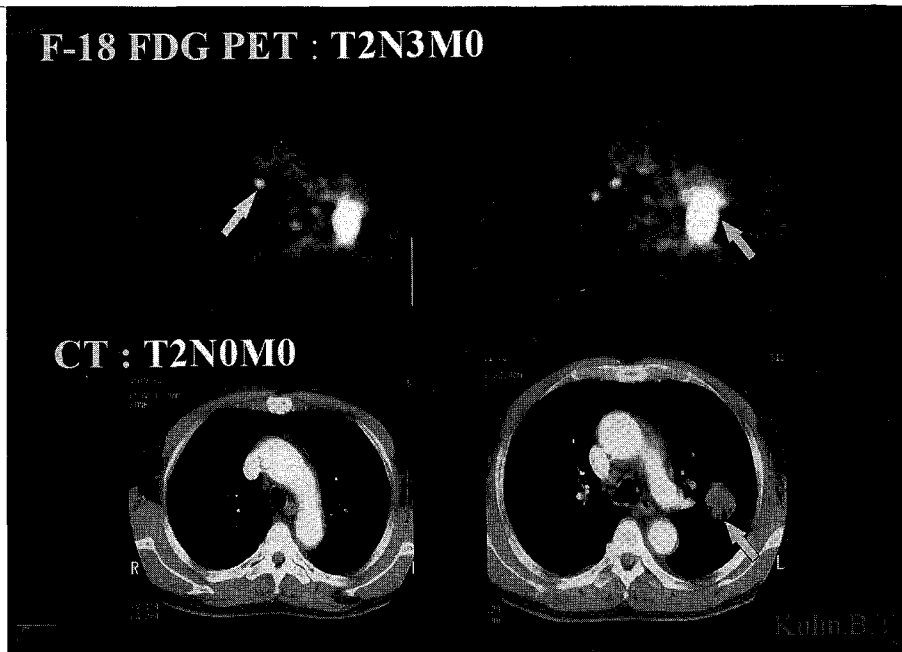


Fig. 5. 폐암환자의 FDG PET와 CT 소견 비교. CT 에서 왼쪽 폐에 결절이 있으나 림프절의 비대는 관찰되지 않았다. PET에서 폐결절에 FDG 섭취가 증가되어 있고 반대쪽 림프절에도 FDG 섭취가 증가되어 있었다. 수술소견상 반대쪽 림프절에 폐암의 전이가 확인되었다.

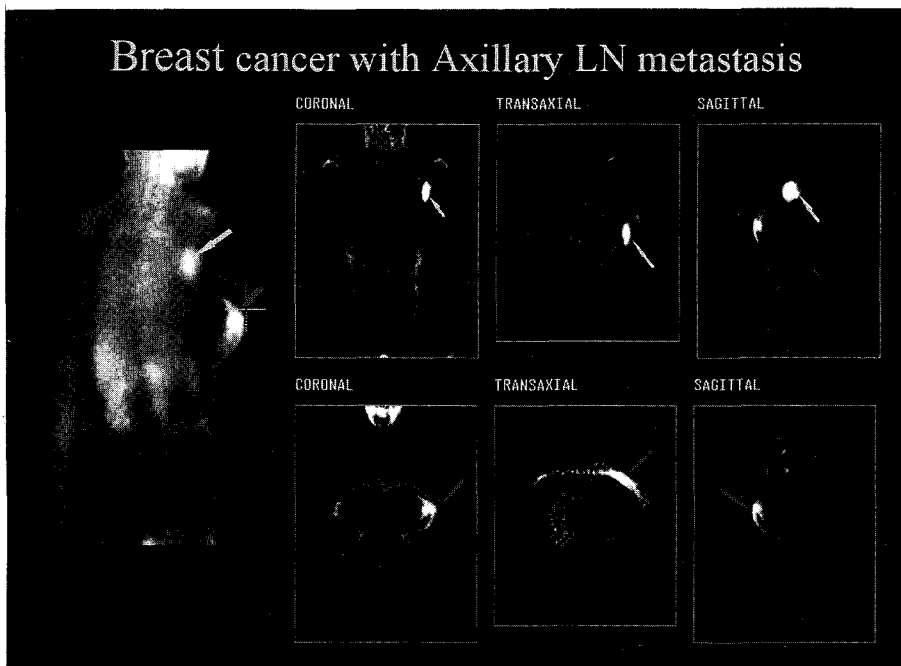


Fig. 6 유방암환자의 FDG PET 소견. 왼쪽 유방과 왼쪽 액와절에 FDG 섭취가 증가되어 있고 수술로 유방암의 전이가 확인되었다.

FDG 섭취정도가 정비례하는 것이 보고되어 있다. 대장암에서 세포역동(cell kinetic)을 측정하여 FDG 섭취가 높은 세포에서 doubling time이 증가되는 사실이 보고되어 있다.

3) 치료효과 판정

방사선이나 항암제 치료시 FDG-PET을 이용하면 치료에 대한 반응을 초기에 예측할 수 있다. 즉 종양에서 포도당대사가 떨어져 FDG 섭취가 감소하기 시작하면 치료효과가 있다는 증거가 된다. 영국의 Young 등은 대장암에서 5-FU 투여후 4-5주에 PET를 시행하여 FDG 섭취가 감소하면 나중에 치료효과가 나타남을 의미한다고 하였다. 폐암과 두경부 종양에서 항암제 치료 직후에 FDG 섭취 변화가 수개월 후의 해부학적 종괴 크기 변화를 잘 반영시켜 주는 것이 알려져 있다.

원발성 간암에서 FDG의 섭취정도는 치료효과와 관련이 있어 Lipiodol치료를 받은 환자에서 암부위에 FDG 섭취가 떨어지면 암의 괴사가 일어난 것으로 해석할 수가 있다.

4) 재발 판정

소화기암은 수술후 많은 환자에서 재발이 나타나며

이러한 재발과 수술후 생기는 연조직과의 감별이 중요하다. 지금까지 흔히 쓰이고 있는 CT나 MRI로는 많은 경우에 감별진단이 어려우나 FDG 섭취로 이러한 경우를 쉽게 감별 진단할 수 있다. Pounds은 대장암 수술후 재발된 암부위를 CT로 53%에서 찾아내는데 비하여 PET로는 96%에서 찾아낼 수 있다고 보고하였다. 또한 수술후 재발 여부를 혈청 CEA로 추적 검사하나 대부분의 경우 혈청 CEA가 상승되어 있어도 임상적으로나 기존의 촬영방법으로는 재발조직을 확인하지 못하는 경우가 빈번하다. 이러한 경우에 FDG PET로 다른 어떠한 검사법 보다 초기에 재발암을 영상화할 수 있다.

난소암에서 수술후 재발의 진단은 수술 자체에 의한 유착, 육아종 형성 등과 조음과, CT, MRI로 감별하기가 힘들다. FDG PET으로 이런 병변을 감별진단할 수 있다(Fig. 7). 그러나 아직도 작은 재발암은 진단 못하는 경우가 있기 때문에 second look operation을 완전히 대체하지는 못하고 있다. 본 교실에서 소화기암, 두경부암, 난소암, 갑상선암 등에서 수술후 재발 여부를 PET로 92% 이상 정확하게 진단하여 기존의

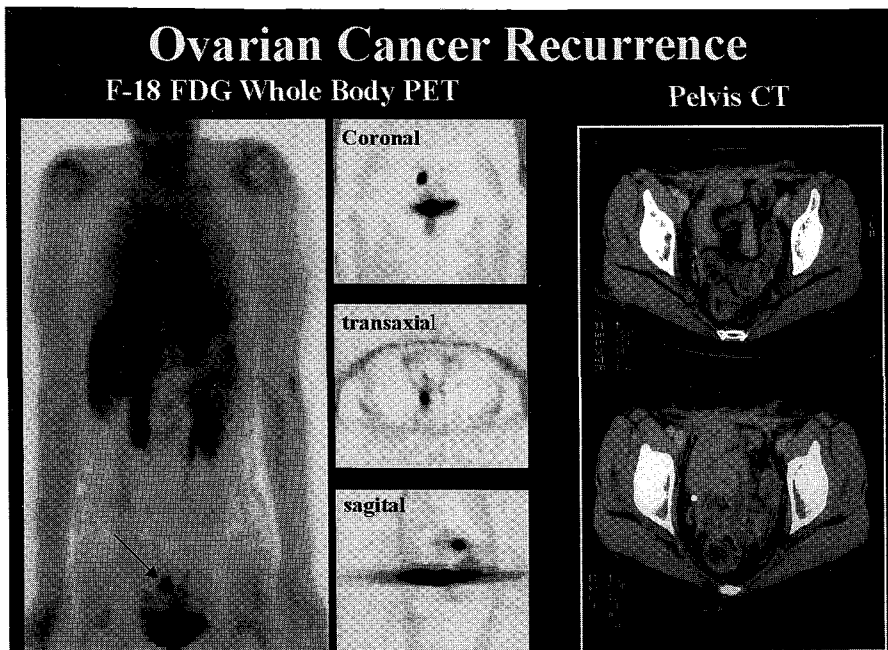


Fig. 7. 수술을 받은 난소암환자의 FDG PET 소견. CT에 이상소견이 없으나 PET에서 방광위에 작은 FDG 섭취부위가 관찰되었다. 두번째 수술에서 이 부위에 암의 재발이 확인되었다.

Table 4. 암환자에서 수술후 재발의 진단 성적

	재 발	
	+	-
방사선과 영상*		
+	48	12
-	16	22
PET		
+	63	4
-	4	33

*: 초음파, CT, MRI 등 기존 영상법
 **: 방사선과 영상: 예민도 75%, 특이도 64%
 PET: 예민도 94%, 특이도 89%

방사선과적 영상보다 더 우수한 것을 알 수 있었다 (Table 4).

맺 는 말

앞서 기술한 바와 같이 PET는 생화학적인 영상을 얻어 각종 질병에서 유용하게 쓰이고 있을 뿐만 아니라 정상 및 질병상태에서의 대사변화를 정량적으로 분석할 수 있어 기초의학 연구에서도 활발히 이용되고 있다. 단지 스캐너와 사이크로트론을 포함하여 500만 불을 호가하는 비싼 가격 때문에 의학계에서 아직은 널리 사용되지 못하고 있다. 그러나 현재 전세계적으로 약 200여개의 PET 센터가 운영되고 있고 우리나라에서도 현재 3개의 병원에서 PET를 사용하고 있어 바야흐로 PET 영상시대가 도래하였다. 이러한 PET의 이용은 임상의학은 물론이고 기초의학분야에 새로운 영역을 열어주는 획기적인 것으로 각종 질병의 연구 및 진료분야에 넓고 깊게 응용되어 세계적인 의학수준에 발을 맞추어 우리나라의 독자적인 의학을 발전시키는 데 크게 기여하리라 기대한다.

참 고 문 헌

1) 이재성, 이동수, 곽철은, 이상건, 박광석, 정재민, 정준기, 이명철, 고창순: O-15-H₂O PET을 이용한 언어성 기억과 비언어성 기억의 뇌기능지도화. 대한핵의학회지(초록) 1997;31:211
 2) Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E: Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by Positron

Emission Tomography using 2-[F-18]-deoxyglucose. *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204
 3) Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T, Sakuma S: Recurrent rectal cancer and scar: Differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* 1992;182:549-552
 4) Lee DS, Lee SK, Chung J-K, Kim HJ, Lee MC, Koh C-S: Predictive values of F-18-FDG PET and ictal SPECT to find epileptogenic zones in cryptogenic neocortical epilepsies. *J Nucl Med (Abstract)* 1997. 6
 5) Lee DS, Chung J-K, Chae IH, Oh BH, Lee MC, Seo JD, Koh C-S: Various coupling between glucose metabolism and contraction in stunned myocardium after acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol(Abstract)* 1997. 7
 6) Lee DS, Yoon SN, Lee WW, Kim YJ, Park JH, Chung J-K, Lee MC, Koh C-S: Insulin resistance in remote myocardium and whole body using hypersinsulinemic euglycemic insulin clamp and F-18-FDG PET in canine myocardial infarction model. *European J Nucl Med (Abstract)* 1997. 8
 7) Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Shishido F, Uemura K: Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. *Cancer* 1994;73:2386-2394
 8) Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Unok K, Itami J, Kuyama J, Mikata A, Arimizu N: Positron Emission Tomography using Fluorine-18 fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 1992;33:325-329
 9) Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, Goodman PC: Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993;188:487-490
 10) Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME: Use of Positron Emission Tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994;73:3047-3058
 11) Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE: Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991;179:756-770
 12) Weber G: Enzymology of cancer cell. *New Eng J Med* 1977;296:541-551