

F-18 FDG PET/CT에서 미만성 골수 섭취증가: 골수 생검 및 혈액 검사와의 연관성 비교

전북대학교 의학전문대학원 핵의학교실¹, 사이클로트론연구소², 임상의학연구소³
강윤희¹ · 임석태^{1,2,3} · 정영진^{1,2} · 김동욱^{1,2,3} · 정환정^{1,2,3} · 손명희^{1,2,3}

Diffuse Hypermetabolism at Bone Marrow in F-18 FDG PET/CT: Correlation with Bone Marrow Biopsy and Complete Blood Cell Counts

Yun-Hee Kang, M.D.¹, Seok Tae Lim, M.D.^{1,2,3}, Young Jin Jeong, M.D.^{1,2}, Dong Wook Kim, Ph.D.^{1,2,3}, Hwan-Jeong Jeong, M.D.^{1,2,3}, and Myung-Hee Sohn, M.D.^{1,2,3}

¹Department of Nuclear Medicine, ²Cyclotron Research Center, and ³Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Purpose: Increased FDG uptake in the bone marrow has been reported in patients taking erythropoietin or granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). The aim of this study is to investigate the correlation between F-18 FDG uptake in the bone marrow and bone marrow finding, hematological parameters. **Materials and Methods:** Twenty patients who had diffuse FDG uptake at the bone marrow and received hematological examinations, bone marrow biopsy within 10 days before or after PET/CT were enrolled in this study. Among them, 11 patients were excluded; 4 patients received G-CSF or erythropoietin before PET/CT. Seven patients showed definite pathology in a bone marrow biopsy. The parameters included the measurement of WBC, hemoglobin, platelet and cellularity of the bone marrow. **Results:** Bone marrow FDG uptake was correlated with a low hemoglobin but not WBC, platelet. Histopathologic findings in marrow biopsies were various: normal finding (n=3), hyperplasia of granulocytic cells (n=2), eosinophilic hyperplasia (n=1), reactive lymphoid nodules (n=1), hypercellular marrow (n=1), hypocellular marrow (n=1). All patients except two, showed normal marrow cellularity. **Conclusion:** FDG uptake by bone marrow correlated with anemia but not WBC, platelet, bone marrow cellularity. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(1):35-39)

Key Words: Bone marrow, PET/CT, bone marrow biopsy, complete blood cell counts, FDG

서 론

포도당 유사체인 fluorodeoxyglucose (FDG)를 이용한 PET/CT는 각종 암의 진단과 병기 결정, 치료 반응 평가 등 여러 분야에 널리 사용되고 있다. FDG는 소화기계, 갑상선, 골격근, 심근, 골수, 비뇨생식계 등 다양한 조직에 생리적 섭취를 보이는데 때로는 이러한 생리적 섭취가 병적 상황과의 감별을 어렵게 만들 때도 있다.^{1,2)} 골수는 정상인에서 대부분 SUV 3이하로 중등도의 FDG 섭취를 보이는데

드물게 미만성의 섭취증가를 보이는 경우가 있고 원인으로 erythropoietin이나 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 같은 조혈 cytokines의 사용이나 최근 항암 치료 등이 보고되고 있다.¹⁻⁷⁾ 뿐만 아니라 원발성 골 종양과 골 전이에 의한 미만성 FDG 섭취증가의 증례들도 보고되고 있다.^{5,6)} 하지만 약제투여나 암세포 침윤과 관련 없는 환자에서도 미만성 FDG 섭취증가를 보일 수 있으며, 이러한 환자들에서 골수나 혈액검사와의 연관성에 대한 연구는 매우 드물다.³⁾ 따라서 본 연구에서는 PET/CT 검사에서 골수에 미만성 FDG 섭취를 보이는 환자들 중 원인을 알 수 없었던 경우의 환자들에 대한 골수 및 일반 혈액 검사 소견을 조사하여 어떤 연관성이 있는지 알아보았다.

- Received: 2008. 8. 4. • Revised: 2008. 11. 26.
- Accepted: 2009. 2. 10.
- Address for reprints: Seok Tae Lim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Medical School 634-18 Keumam-dong Duckjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: 82-63-250-1172, Fax: 82-63-255-1172
E-mail: stlim@chonbuk.ac.kr

Table 1. Demographics and Characteristics of Patients

Clinical characteristics	
Age (years)	49.0±21.9
Male/Female	5/4
Disease	
Benign	
Kikuchi's disease	1
Tuberculosis	1
Thrombocytopenia	1
Langerhans cell histiocytosis	1
Castleman disease	1
Malignant	
Lymphoma	2
Cholangiocarcinoma	1
Gastrointestinal stromal tumor	1

대상 및 방법

1. 대상

2005년 5월부터 2008년 8월 사이에 F-18 FDG PET/CT 검사를 시행해 골수에 미만성의 FDG 섭취증가를 보였던 환자 중 10일 이내에 골수 생검과 혈액검사를 모두 시행한 20명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이 중 PET/CT 시행 전 G-CSF 또는 erythropoietin으로 치료한 기왕력이 있는 4명의 환자와 골수 생검에서 뚜렷한 병인을 보였던 있는 7명의 환자(골수 이형성 증후군 또는 골수 증식성 질환 2명, 골수 섬유증 2명, 백혈병 2명, 림프종 1명)를 배제하였다. 총 9명의 대상 환자(남:여=5:4, 나이 49.0±21.9세)는 다양한 질환의 평가를 위해 PET/CT를 시

행하였는데 진단명은 Kikuchi병, 결핵, 혈소판 감소증, Langerhans 세포 조직구증, Castleman병, 담관암, 위장관 간질 종양(GIST)가 각각 1예씩이었고 림프종이 2예이었다 (Table 1). 이들 9명의 환자들 중 2명은 림프종 병기 설정을 위해, 2명은 림프종이 의심되어 골수 생검을 시행하였고 1명은 일반 혈액 검사에서 혈소판 감소증을 보여 이를 평가하기 위해 실시하였다. 나머지 4명의 환자에서는 PET/CT 시행 후 골수에 미만성의 FDG 섭취증가를 보여 정확한 골수 평가를 위해 생검하였다.

2. 방법

1) PET/CT 촬영

모든 환자는 영상 촬영 전 최소한 6시간 이상의 금식과 충분한 수분 섭취(1 L 정도)를 하고 적정 혈당(180 mg/dL 이하)이 확인된 후에 검사를 시행하였다. 24,336개의 lutetium oxyorthosilicate crystals (LSO, 4.0 mm × 4.0 mm)로 구성된 PET/CT (Biograph16 Hi-Res, Siemens, Germany)를 이용해 전신 영상을 얻었다. Lasix 20 mg을 경구 섭취하고 F-18 FDG (kg당 9.25 MBq)를 정맥 내로 주입한 후 1시간 후에 먼저 CT로 투과영상(transmission image)을 얻고 이어 bed당 2분씩 5-6 bed 정도로 PET 방출영상(emission image)을 획득하였다. PET 영상은 OSEM 알고리즘(4 iterations, 8 subsets)을 이용하여 재구성하였으며, CT 영상을 이용하여 감쇠 보정하였다. 표준섭취계수(standardized

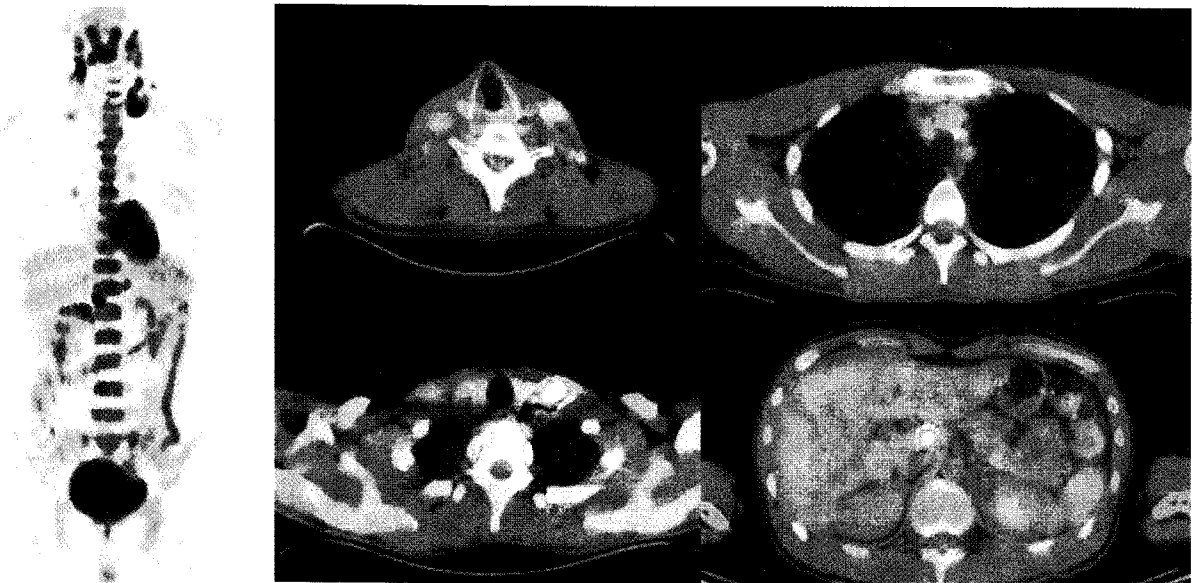


Figure 1. Whole body FDG PET/CT of a 31-year-old man with Kikuchi's disease shows increased uptake in the bone marrow (p-SUV=4.7) and multiple lymph nodes at cervical, mediastinal, retroperitoneal regions. Blood cell counts 1 day before the PET/CT were normal range. Bone marrow biopsy 5 days after the PET/CT was non specific finding. The patient underwent excisional biopsy of cervical lymph node and pathologic findings revealed Kikuchi's disease.

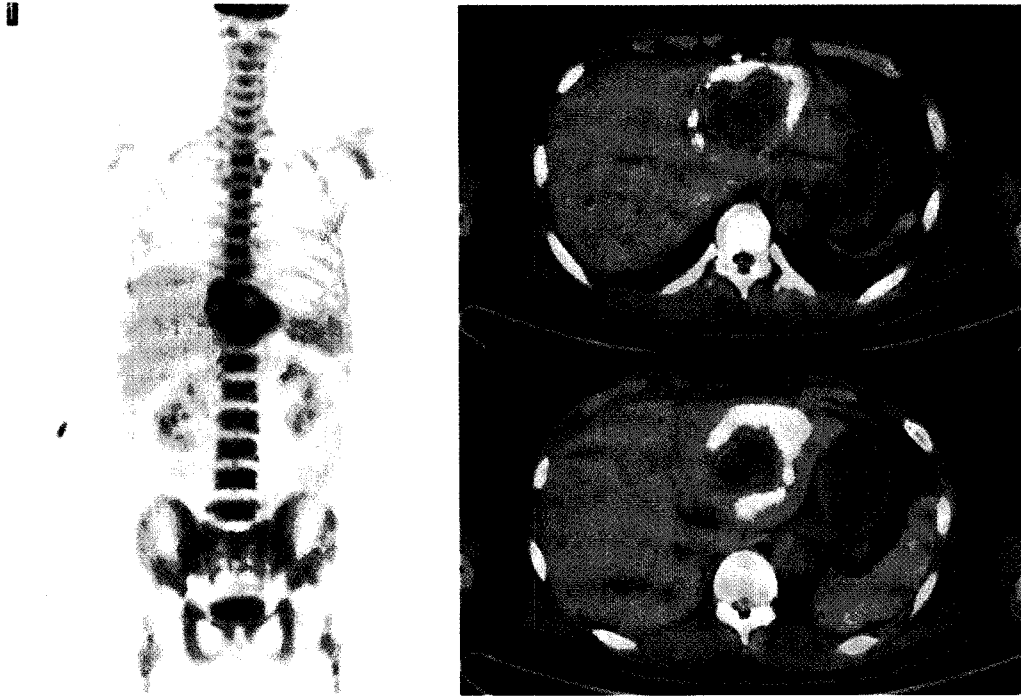


Figure 2. Whole body FDG PET/CT of a 52-year-old man with cholangiocarcinoma shows increased uptake in the bone marrow and a hepatic mass. Blood cell counts performed on the same day and were follows: WBC $27.6 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hemoglobin 11.1g/dl, platelet $413 \times 10^3/\mu\text{l}$.

uptake values, SUV)는 조직 1 g당 방출되는 방사능을 체중 1 kg당 투여된 방사능의 양으로 나눈 값으로 정의하였고 병변의 최대 표준섭취계수(peak SUV, p-SUV)를 측정하였다.

2) PET/CT 영상 분석

PET/CT 영상의 판독과 분석은 2명의 숙련된 핵의학 의사가 각각 개별적으로 판독한 후 합의된 결과를 분석하였다. 환자들의 PET/CT에서 골수에 미만성 FDG 섭취증가를 보이면서 골수 측정에서 가장 면적이 넓은 요추 부위의 p-SUV를 측정하였을 때 그 값이 3이상일 경우 의미 있는 FDG 섭취증가로 생각하였다.

3) 골수 생검

골수 생검은 우측 또는 좌측 후장골능(posterior iliac crest)에서 검체를 채취하였다. 골수 조직은 모든 검체에서 Wright 염색을 시행하여 고배율로 판독하였고 골수 세포 충실도(cellularity)는 골수 생검 표본을 탈석회화한 후 파라핀 포매하여 hematoxylin-eosin 염색 후 관찰하여 지방세포 및 조혈세포를 모두 포함하는 전체 골수 내 면적에 대한 조혈세포가 차지하는 면적의 백분율로 구하였으며 골수의 세포 충실도 30% 이하를 저세포성으로, 세포 충실도 30%

초과, 70% 미만을 정상 세포충실도로, 세포 충실도 70% 이상을 고세포성으로 분류하였다.

4) 일반 혈액 검사

말초 혈액 내 백혈구, 혈색소, 혈소판 수치를 비교하였다. 각각의 정상 수치는 백혈구가 4800-10800/ μl , 혈색소가 12-16 g/dl, 혈소판이 $130-450 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이었다.

결 과

1. 일반 혈액 검사와의 연관성

혈색소 수치가 감소한 경우는 77.8% (7/9), 정상인 경우는 22.2% (2/9)이었다. 백혈구 수치는 감소한 경우가 11.1% (1/9)이었고 증가와 정상이 각각 44.4% (4례씩)이었다. 혈소판 수치는 감소와 증가, 정상의 환자가 각각 22.2%(2/9), 11.1%(1/9), 66.7%(6/9)이었다(Table 2).

2. 골수 생검 소견과의 연관성

33.3%(3/9)의 환자에서 정상 골수 소견을 보였고 그 외 과립구 증식이 22.2%(2/9), 호산구 증식, 반응성 림프구양 결절, 고세포성, 저세포성 골수 소견이 각각 11.1%(1례씩)이었다. 골수 생검에서 세포 충실도는 고세포성에서 증가,

Table 2. Laboratory and Pathologic Findings of Patients

Patients	Complete blood cell count			Bone marrow biopsy	
	WBC	Hb	PLT*	Finding	Cellularity
1	N [†]	N	N	Non-specific	N
2	N	D [§]	N	Non-specific	N
3	N	D	I [‡]	Non-specific	N
4	N	N	D	Reactive lymphoid nodules	N
5	I	D	N	Hyperplasia of granulocytic cells	N
6	I	D	N	Eosinophilic hyperplasia	N
7	I	D	N	Hyperplasia of granulocytic cells	N
8	D	D	D	Hypocellular bone marrow	D
9	I	D	N	Hypercellular bone marrow	I

*PLT: platelet, †N: within normal limit, ‡I: increase, §D: decrease

저세포성 골수에서 감소를 보였고 나머지 경우에서 모두 정상 범위를 보였다(Table 2).

고 찰

골수는 활성화 골수 또는 적색 골수(hematopoietically active, red or cellular type)와 불활성화 골수 또는 황색 골수(hematopoietically inactive, yellow or fatty type)로 나눈다. 황색 골수가 95%의 지방 세포와 5%의 비지방 세포로 이루어진 반면 적색 골수는 60%의 조혈 세포와 40%의 지방 세포로 구성되어 있고 주로 증축골과 사지골격의 근위부에 주로 존재한다. 임상적으로 골수를 평가하는 검사에는 골수 천자와 생검, 자기공명영상(MRI, magnetic resonance imaging), 골수 스캔 등이 있으며 비침습적인 영상진단 방법 중에서는 MRI가 높은 민감도를 보이며 많이 이용되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

F-18 FDG PET 또는 PET/CT는 최근 핵의학 분야에서 급속히 발전하고 널리 이용되고 있는 기능 영상 검사로서, 특히 종양 분야에서의 활용이 확대되고 있다. CT나 MRI 등 해부학적 구조를 반영하는 영상과는 달리 PET은 인체 각 장기의 생리화학적 반응에 대한 정보를 제공하는데 이는 대개의 종양 세포에서 당 대사가 증가한다는 이론에 근거한다. 또, 대부분의 질병에서 생화학적 변화가 해부학적 변화에 앞서서 나타나므로 PET은 해부학적 변화가 생기기 전에 기능적 이상을 발견하여 조기에 질환을 진단할 수 있다는 장점이 있다. PET 영상을 판독할 때 FDG의 다양한 생리적 섭취를 이해하는 것이 병적 상황과의 감별에서 중요한데 이는 소화기계, 갑상선, 골격근, 심근, 골수, 비뇨생식계 등에서 볼 수 있다. 이 중 정상 골수에서는 조혈 기능의 활성화에 의해 FDG 섭취가 일어난다고 생각되어지며 그 양상은 PET 검사 시행 시점의 골수 기능과 나이에 따라 다양하다. 정상인의 골수는 일반적으로 중등도의 FDG 섭취

를 보이고 FDG가 특이적인 표지자는 아니지만 다양한 양성 및 악성 원인들에 의한 미만성 섭취 증가가 보고되고 있다.^{1,2,8)}

본 연구에서 골수의 미만성 FDG 섭취 증가를 보인 환자들 중 원인을 알 수 없었던 환자의 골수 생검과 혈액 검사 소견을 조사한 결과 혈액 검사에서 혈색소의 감소를 보인 경우가 많았고 백혈구와 혈소판 수치는 연관성을 보이지 않아 빈혈 환자와의 연관성을 생각해 볼 수 있었다. 현재까지 FDG PET에서 골수의 미만성 섭취 증가를 보인 환자의 혈액 검사에 대한 보고는 많지 않다. Murata 등³⁾은 48명의 환자를 대상으로 골수의 FDG 섭취를 혈액학적 지표와 비교하였고 백혈구와 중성구가 적혈구, 혈소판, 림프구와 달리 연관성이 있었다고 보고하여 본 저자들의 연구 내용과 차이를 보였다. 하지만 두 연구 모두 대상 환자의 수가 많지 않고 본 연구에서는 일반 혈액 검사 뿐 아니라 골수 생검까지 시행한 환자들로 대상을 제한하였기 때문에 두 문간에 결론을 비교하기는 어렵다.

골수 판독은 세포 충실도와 세포 형태에 의해 주로 결정되는데 특히 세포 충실도는 조혈 정도를 판정하는데 지표로 이용된다.¹¹⁾ 본 연구에서 골수 생검 시 세포 충실도는 대부분 정상 범위이면서 골수 소견은 정상 또는 과립구나 호산구의 증식같은 다양한 양성 소견을 보였는데 이는 조혈 cytokines과 여러 골수 병인 외에 정상 또는 다양한 양성 골수 소견일 때에도 골수의 미만성의 FDG 섭취증가를 보일 수 있음을 의미한다. 하지만 골수의 병적 또는 생리적 원인간의 FDG 섭취 기전은 밝혀지지 않았으며 미만성 골수 섭취를 보인 환자의 골수 소견에 대한 연구 또한 아직 보고된 바가 없다. 하지만 저자들은 골수에 FDG 섭취는 세포의 수 즉, 세포 충실도 이외의 다른 인자들이 작용할 것으로 짐작할 수 있으며 정상 범위의 세포 충실도를 보이는 여러 조혈 세포의 과활성도 또는 조혈 세포 이외의 호산구나 과립구 같은 다른 세포들에 FDG 섭취 증가 등을 고려

해박야 할 것으로 생각된다.

하지만 본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 골수 생검 시 골수 채취 부위마다 판독 소견이 다를 수 있고 생검 조직 표본 내에서조차도 심한 차이를 보이는 경우가 있어 본 연구에서의 골수 생검 결과가 골수 전체를 반영하는 것은 아니라는 한계가 있었다.¹¹⁾ 둘째, 대상 환자를 PET/CT 결과 골수에 FDG 섭취증가를 보인 환자들에 대한 전향적 연구가 아니라 이들 중 골수 생검을 시행한 소수의 경우로 환자를 제한하여 대상 환자 수가 적었고 환자 선정에 치우침(bias)이 있을 수 있다는 점이다.

결론적으로 본 연구를 통해 조혈 cytokines과 다양한 골수 병인 외에 골수 생검에서 정상 또는 다양한 양성 소견을 보인 경우에 골수의 미만성 FDG 섭취증가를 보일 수 있다는 것을 확인할 수 있었고 일반 혈액 검사상 빈혈 환자와의 연관성이 높음을 알 수 있었다. 하지만 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구를 통해 FDG의 미만성 골수 섭취의 원인과 기전에 대한 이해가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: F-18 FDG를 이용한 PET/CT에서 골수를 따라 미만성의 섭취증가는 드물게 보이는 소견으로 erythropoietin이나 G-CSF 같은 조혈 cytokines에 의한 섭취증가가 보고되고 있다. 하지만 이러한 기왕력이 없는 환자에서도 미만성 FDG 섭취를 보이는 경우들이 볼 수 있었고 따라서 본 연구에서는 PET/CT 검사에서 밝혀진 원인 없이 골수에 미만성의 섭취를 보이는 환자의 골수 생검과 일반 혈액 검사 소견을 조사하였다. **대상 및 방법:** PET/CT 검사를 시행한 환자들 중에서 골수에 미만성의 FDG 섭취증가를 보였던 환자 중 10일 이내에 골수 생검과 혈액검사를 모두 시행한 20명의 환자를 대상으로 하였다. 이 중 PET/CT 시행전 G-CSF 또는 erythropoietin으로 치료한 기왕력이 있는 4명의 환자와 골수 생검에서 뚜렷한 병인을 보였던 있는 7명의 환자를 배제하였다. 일반 혈액 검사에서 백혈구, 혈색소, 혈소판 수치를 비교하였고 골수 생검의 비정상적인 소견과 세포 충실성을 알아보았다. **결과:** 총 9명의 대상 환자(남:여=5:4, 나이 49.0±21.9세)에서 일반 혈액 검사 결과 혈색소 수치가 감소한 경우는 7예, 정상인 경우는 2예이었고 백혈구와 혈소판 수치는 감소와 증가, 정상인 환자가 각각 1예, 4예, 4예와 2예, 1예, 6예이었다. 골수 생검에서는 3예에서 정상 소견을 보였고 그 외 과립구 증식이 2예, 호

산구 증식, 반응성 림프구양 결절, 과세포성, 저세포성 골수 소견이 각각 1예씩 이었다. 골수 생검에서 세포 충실성은 과세포성에서 증가, 저세포성 골수에서 감소를 보였고 나머지 경우 모두 정상 범위를 보였다. **결론:** PET 에서 미만성 골수 섭취증가를 보인 환자에서 골수 생검 및 혈액 검사 결과와 비교시 세포 충실성, 백혈구, 혈소판 수치 보다는 혈색소의 감소와 연관성이 높았다. 따라서 혈색소 감소와 미만성 골수 섭취증가에 관련 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77.
2. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *RadioGraphics* 2004;24:1411-31.
3. Murata Y, Kubota K, Yukihiko M, Ito K, Watanabe H, Shibuya H. Correlations between F-18-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nucl Med Biol* 2006;33:999-1004.
4. Takahashi S, Kuwabara K, Sawafuji M, Akiduki S, Ishizaka A. F-18 FDG PET imaging in a patient with granulocyte colony stimulating factor producing pulmonary pleomorphic carcinoma. *Clin Nucl Med* 2008;33:555-7.
5. Blodgett TM, Ames JT, Torok FS, McCook BM, Meltzer CC. Diffuse bone marrow uptake on whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient taking recombinant erythropoietin. *Clin Nucl Med* 2004;29:161-3.
6. Chiang SB, Rebenstock A, Guan L, Alavi A, Zhuang H. Diffuse bone marrow involvement of Hodgkin lymphoma mimics hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake on FDG PET imaging. *Clin Nucl Med* 2003;28:674-6.
7. Kazama T, Swanston N, Podoloff DA, Macapinlac HA. Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1406-11.
8. Blebea JS, Houseni M, Torigian DA, Fan C, Mavi A, Zhuge Y, et al. Structural and functional imaging of normal bone marrow and evaluation of its age-related changes. *Semin Nucl Med* 2007; 37:185-94.
9. Kim YA, Ha DH. Age-related contrast enhancement study of normal bone marrow in lumbar spinal MR imaging. *J Korean Radiol Soc* 1999;41:995-8.
10. Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988;168:679-93.
11. Kim JY, Kim MS, Lim JH, Kim YG, Han KJ, Kang CS. Analysis of the bone marrow aspirates with automated hematology analyzer for assessment of the bone marrow cellularity and effective hematopoiesis. *Korean J Lab Med* 2004;24:149-54.