

Original Article

신장이식 공여자에서 ^{99m}Tc -DTPA를 이용한 Glomerular Filtration Rate 측정과 추정사구체여과율의 비교분석

서울아산병원 핵의학과

천준홍 · 유남호 · 이선호

Comparative analysis of Glomerular Filtration Rate measurement and estimated glomerular filtration rate using ^{99m}Tc -DTPA in kidney transplant donors.

Jun Hong Cheon, Nam Ho Yoo and Sun Ho Lee

Department of Nuclear Medicine, Asan medical Center, Seoul Korea

Purpose

Glomerular filtration rate(GFR) is an important indicator for the diagnosis, treatment, and follow-up of kidney disease and is also used by healthy individuals for drug use and evaluating kidney function in donors. The gold standard method of the GFR test is to measure by continuously injecting the inulin which is extrinsic marker, but it takes a long time and the test method is complicated. so, the method of measuring the serum concentration of creatinine is used. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) is used instead. However, creatinine is known to be affected by age, gender, muscle mass, etc. eGFR formulas that are currently used include the Cockcroft-Gault formula, the modification of diet in renal disease (MDRD) formula, and the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula for adults. For children, the Schwartz formula is used. Measurement of GFR using ^{51}Cr -EDTA (diethylenetriamine tetraacetic acid), ^{99m}Tc -DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid) can replace inulin and is currently in use. Therefore, We compared the GFR measured using ^{99m}Tc -DTPA with the eGFR using CKD-EPI formula.

Materials and Methods

For 200 kidney transplant donors who visited Asan medical center.(96 males, 104 females, 47.3 years $\pm$ 12.7 years old) GFR was measured using plasma(Two-plasma-sample-method, TPSM) obtained by intravenous administration of ^{99m}Tc -DTPA(0.5mCi, 18.5 MBq). eGFR was derived using CKD-EPI formula based on serum creatinine concentration.

Results

GFR average measured using ^{99m}Tc -DTPA for 200 kidney transplant donors is 97.27 $\pm$ 19.46(ml/min/1.73m²), and the eGFR average value using the CKD-EPI formula is 96.84 $\pm$ 17.74(ml/min/1.73m²). The concentration of serum creatinine is 0.84 $\pm$ 0.39(mg/dL). Regression formula of ^{99m}Tc -DTPA GFR for serum creatinine-based eGFR was $Y = 0.5073X + 48.186$, and the correlation coefficient was 0.698 ($P < 0.01$). Difference (%) was 1.52 $\pm$ 18.28.

Conclusion

The correlation coefficient between the ^{99m}Tc -DTPA and the eGFR derived on serum creatinine concentration was confirmed to be moderate. This is estimated that eGFR is affected by external factors such as age, gender, and muscle mass and use of formulas made for kidney disease patients. By using ^{99m}Tc -DTPA, we can provide reliable GFR results, which is used for diagnosis, treatment and observation of kidney disease, and kidney evaluation of kidney transplant patients.

Key Words

GFR, ^{99m}Tc -DTPA, eGFR

서론

신사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 단위시간당 신사구체에서 걸러지는 혈액의 양을 말하며 전반적인 신장기능 평가에 사용되는 대표적인 지표이다.¹⁾ 신장 장애의 조기검출, 말기 신장장애의 진행추적, 신장이식의 적절성 평가 및 신장에 의한 약물 제거율이 중요한 약물의 적정투여용

• Received: October 1, 2021 Accepted: October 29, 2021
• Corresponding author: Jun Hong Cheon
• Department of Nuclear Medicine, Asan medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-4573, Fax: +82-2-3010-4588
E-mail: jhcheon@amc.seoul.kr

량 결정을 위하여 필수적인 검사이다.²⁾ 신장기능 평가에 있어 신사구체여과율을 측정하는 표준방법은 외인성 표지자인 inulin을 체내로 주입한 후 소변 inulin 청소율을 측정하는 것이다.²⁾ 그러나 이 방법은 검사실에서 일상적인 검사로 시행하기에는 매우 어렵기 때문에 혈청 크레아티닌 농도로 계산한 추정사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 대신 사용한다. 신사구체여과율 측정에 이용되는 외인성 표지자로는 inulin, iohexol 및 방사성의약품인 ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamate가 사용된다. 또한 내인성 표지자인 creatinine, urea, cystin C를 이용하여 다수의 추정사구체여과율 계산 공식 CG(Cockcroft-Gault), MDRD(modification of diet in renal disease), CKD-EPI(chronic kidney disease epidemiology collaboration)를 사용하여 측정한다. 방사성의약품인 ^{99m}Tc-DTPA(diethylenetriamine pentaacetic acid)를 사용하여 신사구체여과율을 측정하는 방법은 inulin을 대체하여 많은 검사실에서 시행 되고 있으며, 이는 편리성과 정밀성에 기인한다.³⁾ 이에 본 연구에서는 ^{99m}Tc-DTPA를 이용하여 측정한 신사구체여과율과 CKD-EPI 공식을 이용한 추정사구체여과율을 비교하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2020년 4월부터 2021년 2월까지 서울 아산병원을 내원한 신장이식 공여자 200명(남성 96명, 여성 104명, 47.3세±12.7세)을 대상으로 ^{99m}Tc-DTPA(0.5 mCi, 18.5 MBq)를 정맥투여 하고 획득된 plasma (Two-plasma-sample-method, TPSM)를 계측하여 신사구체 여과율을 측정하였다.

2. Serum creatinine 근거 추정사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)

혈청 내 크레아티닌 수치를 측정하고, 농도를 근거로

CKD-EPI 공식을 이용하여, 추정사구체여과율을 도출하였다(Fig. 1).

3. ^{99m}Tc-DTPA 조제 및 정도관리

냉장상태의 테크네스캔디티피에이 (TechneScan®, Mallinckrodt, Netherlands) 바이알을 약 5분정도 방치하여 실온화 한 후, 바이알 마개 제거 후 알코올 솜으로 소독한다. 바이알에 과테크네슘산나트륨(^{99m}Tc) 주사액 2~5mL(100~200 mCi)을 주입하고 공기를 제거한다. 30초 정도 천천히 바이알을 잘 흔들어서 용해시킨 후, 실온에 15분 정도 방치하여 방사성의약품인 ^{99m}Tc-DTPA 주사액을 조제한다. 조제된 방사성의약품 ^{99m}Tc-DTPA의 방사화학적 표지수율을 확인하기 위하여 ITLC-SG(instant thin layer chromatography silica gel, Agilent, USA)를 acetone으로 전개한 후 radiochromatogram scanner(Bioscan, AR2000)를 사용하여 확인 하였다(Fig. 2, 3).



Fig. 2. Radiochromatogram scanner.

ZF0103 Estimated GFR(CKD-EPI)							단위 : (mL/min/1.73m2)	
남성 : S Cr 결과값이 ≤0.90 이면 GFR = 141 x (Scr/0.9) ^{-0.411} x (0.993) ^{Age} / S Cr 결과값이 >0.90 이면 GFR = 141 x (Scr/0.9) ^{-1.209} x (0.993) ^{Age}								
Work No.	S Cr (mg/dL)	나이 (Age)	성별 (M/F)	MF fx	S Cr fx	eGFR(CKD-EPI)		일치여부 (Y, N)
						LIS 결과값	계산값	
20190301-C30-E-073	0.76	45	1	141	-0.411	110	110	
20190301-C30-E-467	2.84	64	1	141	-1.209	22	22	
여성 : S Cr 결과값이 ≤0.70 이면 GFR = 144 x (Scr/0.7) ^{-0.329} x (0.993) ^{Age} / S Cr 결과값이 >0.70 이면 GFR = 144 x (Scr/0.7) ^{-1.209} x (0.993) ^{Age}								
20190302-C30-I-494	0.52	78	2	144	-0.329	92	92	
20190302-C30-E-735	2.07	56	2	144	-1.209	26	26	

Fig. 1. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the CKD-EPI equation.

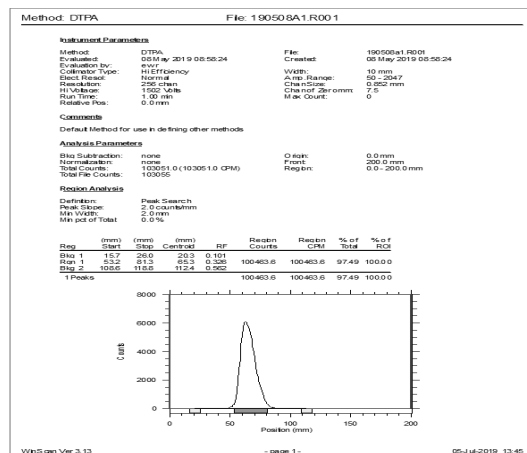


Fig. 3. Result of ^{99m}Tc -DTPA ITC.

4. ^{99m}Tc -DTPA GFR 측정검사

조제된 방사성의약품 ^{99m}Tc -DTPA 바이알에서 주사기를 이용하여 0.5 mCi(18.5 MBq)를 덜어 낸 후 생리식염수 약 6mL로 희석한다. W1 무게(방사성의약품을 생리식염수 6mL로 희석한 주사기 무게; 주사기+ ^{99m}Tc -DTPA 0.5 mCi+생리 식염수 6mL)를 측정한 후 200 mL volumetric flask에 주사기(W₁) 중 1 mL을 옮기고 200 mL 눈금까지 증류수를 채운다. 200 mL volumetric flask에서 0.3mL을 덜어 낸 후, 100배 희석하여 표준액 으로 사용한다. W₂ 무게(W₁ 무게에서 표준액 제조로 1mL을 사용한 후 주사기 무게; 주사기+정맥주사용 volume 5 mL)를 측정한다. 생리식염수 5 mL이 든 주사기에 나비바늘을 연결하여 피검자의 정맥로를 확보하고 고정한다. 고정된 정맥로를 통해 남은 방사성의약품 (^{99m}Tc -DTPA)을 모두 투여하고, 생리식염수 5 mL을 주사기를 재차 연결하여 flushing 과정을 시행한 후 W₃ 무게(피검자에게 방사성의약품 정맥주사 후 주사기 무게)를 측정한다. 피검자에게 ^{99m}Tc -DTPA를 정맥 투여한 시간(T₁)을 기재하고, 2시간 간격으로 2회 채혈을 수행한 후 각각의 채혈시간(T₁, T₂)을 기록하였다. 채혈은 방사성의약품이 투여된 반대 팔에서 실시하였으며, EDTA tube를 사용하여 채혈하였다. 채혈된 검체는 원심분리(1753g, 4mins)과정을 거쳐 2개의 test tube에 분리된 혈장을 각각 1 mL씩 취하고, 제조된 표준액과 함께 gamma counter(packard Cobra II E5003, GMI, Ramsey, MN)로 5분 계측한다. 계측값과 피검자의 신장, 체중, W₁, W₂, W₃, T₁, T₂, T₃ 등을 GFR worksheet에 기재하고 함수식에 각 결과값 입력하여 결과를 도출한다(Fig. 4). 여과율은 BSA(body surface area) 1.73m² 을 기준으로 보정하였으

며 Haycock's 공식을 이용하였다.⁴⁾

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.024265 \times \text{height}^{0.3964}(\text{cm}) \times \text{weight}^{0.5378}(\text{kg})$$

5. Renal Scan(^{99m}Tc -DMSA)

^{99m}Tc -DMSA(dimercaptosuccinic acid)는 신장의 피질(renal cortex)에 주로 섭취되며 신실 질(renal parenchyme)을 영상화할 수 있고, 방사능의 좌우 신장 섭취비를 구하여 좌우 신장의 기능을 비교할 수 있는 방사성의약품이다. ^{99m}Tc -DMSA 2mCi를 정맥주사 하고 일정시간(2 - 3시간)후 30분 정도 영상을 획득 하여 신장의 이상 유무를 평가 하였다.

6. 자료처리 및 분석

모든 통계학적 처리는 SPSS for windows 18.0 (IBM SPSS® IBM inc, Armonk, NY, USA)프로그램을 사용하였고, 유의 수준 0.05 미만(P<0.05)을 통계학적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

신장이식 공여자 200명(남성 96명, 여성 104명, 47.3세 ±12.7세)을 대상으로 ^{99m}Tc -DTPA를 사용하여 측정된 신사구체여과율 평균값은 97.27±19.46 (GFR, mL/min/1.73m²)이고 CKD-EPI 공식을 이용한 추정사구체여과율 평균값은 96.84±17.74(CKD-EPI, mL/min/1.73m²), 혈청 크레아티닌의 농도는 0.84±0.39 (mg/dL)이다(Fig. 5). 혈청 크레아티닌 근거 추정사구체여과율에 대한 ^{99m}Tc -DTPA 신사구체여과율의 회귀식은 Y= 0.5073X+48.186, 상관계수는 0.698이다(P<0.01)(Fig. 6). 혈청 크레아티닌 근거 추정사구체여과율에 대한 ^{99m}Tc -DTPA 신사구체여과율의 Difference(%)는 1.52±18.28 이다(Fig. 7). ^{99m}Tc -DMSA을 이용한 renal scan에서 좌우 신장의 모양과 크기, 그리고 신장 기능에 대한 정상 판정 비율은 97%(197/200)을 보였다.

GFR Worksheet

Name : _____ Unit # : _____
 Date : ____/____/____ Date of Birth : ____/____/____
 Pregnancy Yes() No() Abnormal drug reaction/etc : Yes() No()
 Has the pt had any nuclear medicine procedure recently? Yes() No()
 Wt : _____ lbs Ht : _____ in
 Wt : _____ kg Ht : _____ cm

Body Surface Area(BSA) = $(\text{kg}^{0.5378} \times \text{cm}^{0.3964} \times 0.024265) = \text{_____ m}^2$ (Haycock formula)

(1) Weight

Wt of syringe + dose + std W₁ = _____ g
 Wt of syringe after taking std W₂ = _____ g
 Wt of post injection syringe W₃ = _____ g
 Std mass W_s = W₁ - W₂ = _____ g
 Injection mass W_i = W₂ - W₃ = _____ g

(2) Time

	Time of Day (24hr:min)	t post injection (min)
Injection	T _i = _____	0
1-st blood sample	T ₁ = _____	t ₁ = T ₁ - T _i = _____
2-nd blood sample	T ₂ = _____	t ₂ = T ₂ - T _i = _____
Time difference		Δt = t ₂ - t ₁ = _____

(3) Well Counter Counts

Background	BKg _____	
1st plasma sample	C _{1a} _____	C _{1b} _____
2nd plasma sample	C _{2a} _____	C _{2b} _____
Standard (aliquot)	S _a _____	S _b _____
Average 1st plasma sample Cts	C ₁ = (C _{1a} + C _{1b})/2 - BKg = _____	
Average 2nd plasma sample Cts	C ₂ = (C _{2a} + C _{2b})/2 - BKg = _____	
Average Standard Cts	S = (S _a + S _b)/2 - BKg = _____	

(4) Calculations for GFR

$$GFR_{SI-corr} = \frac{W_1 \times S \times 200 \times \ln \left(\frac{C_1}{C_2} \right) \times \left(\frac{t_2}{t_1} \right)^{1.73}}{W_2 \times BSA \times \ln \left(\frac{C_1}{C_2} \right)} \times \frac{1.73}{BSA}$$

$$GFR \text{ (adult, 2 sample)} = (0.9908 \times GFR_{SI-corr} - 0.001218 \times GFR_{SI-corr}^2) \times BSA / 1.73$$

$$GFR \text{ (pediatric, 2 sample)} = (1.01 \times GFR_{SI-corr} - 0.0017 \times GFR_{SI-corr}^2) \times BSA / 1.73$$

$$GFR \text{ (pediatric, 1 sample)} = \frac{W_1 \times S \times 2.602}{5 \times W_2 \times C_1 \times \exp(0.0011 \times (t_1 - 120))} - 0.273, (110 < t_1 < 130 \text{ min})$$

$$GFR \text{ corrected for pt's BSA} = GFR \times 1.73 / BSA$$

	GFR (ml/min)	GFR (ml/min/1.73m ²)
Adult, 2 sample		
Pediatric, 2 sample		
Pediatric, 1 sample		

주사 간호사 : _____

검사자 : _____

Fig. 4. Worksheet used in ^{99m}Tc-DTPA GFR test.

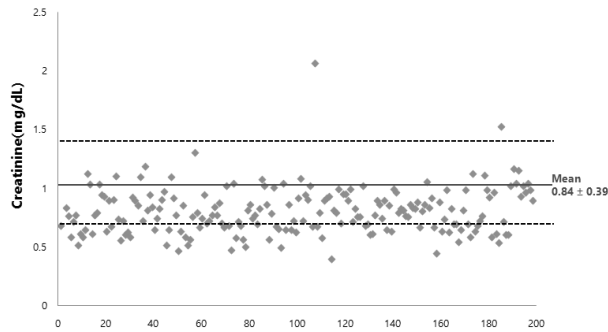


Fig. 5. Distribution of blood creatinine concentration.

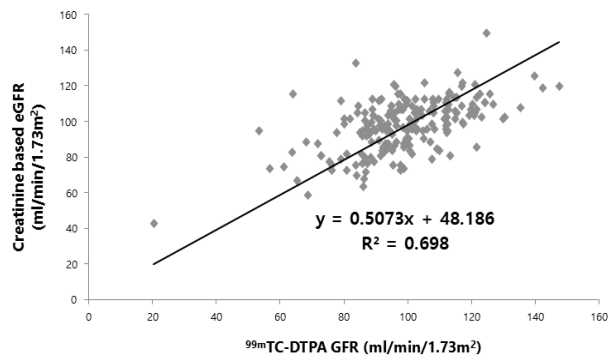


Fig. 6. Correlation between creatinine based eGFR and ^{99m}Tc -DTPA GFR.

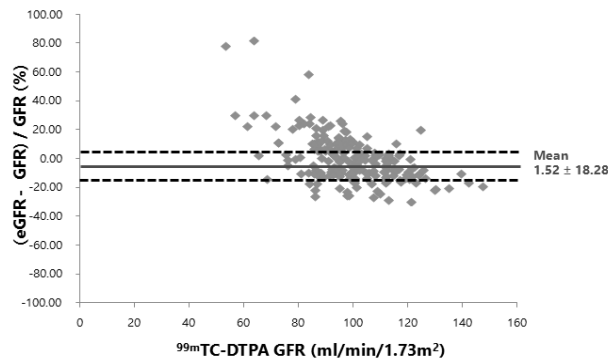


Fig. 7. Percentage difference between the eGFR and against ^{99m}Tc -DTPA GFR.

고찰 및 결론

사구체여과율은 신장 장애의 조기검출, 말기 신장장애의 진행추적, 신장이식의 적절성 평가에 매우 중요하기 때문에 정확한 사구체여과율의 측정을 위한 여러 가지 방법들이 사용되어 왔다. 그 중에서 가장 정확한 방법은 inulin을 이용하는

방법이지만 측정상의 여러 제약점들로 인해 좀더 용이한 방법을 이용하여 사구체여과율을 측정하거나 산출하고 있다. 대부분의 검사실에서는 혈청 크레아티닌 농도로 계산한 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 inulin방법 대신 사용한다. 그러나 혈청 크레아티닌 농도는 크레아티닌 이외의 다양한 요인(예: 성별, 나이, 인종, 근육량 등)에 의해 영향을 받기 때문에 신기능을 정확하게 평가하는 데 제한점이 있다.¹⁾ 2012년 KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)지침에서 혈청 크레아티닌을 측정하는 검사실에서는 추정사구체여과율을 계산하여 크레아티닌 농도와 함께 보고할 것을 권고하고 있으며 권장하는 성인의 추정사구체여과율 계산공식은 CKD-EPI 공식이다.⁵⁾ 신사구체여과율을 측정하는 표준방법에 사용되는 inulin을 대신하여 ^{51}Cr -EDTA, ^{99m}Tc -DTPA, ^{125}I -Iothalamate 같은 방사성의약품이 이용되어지나 ^{99m}Tc -DTPA는 정맥주사시 신장에 섭취되어 사구체여과로 재빨리 배설되는 특성과 반감기가 6시간으로 상대적으로 낮은 방사능 피폭량으로 용이하게 사용된다. 그러나 방사성의약품인 ^{99m}Tc -DTPA 조제과정 및 정도관리, 정맥투여, 채혈, 혈장분리, 계측, data 처리 등 여러 가지 과정을 통해 신사구체여과율이 측정되기 때문에 현실적으로 많은 핵의학 검사실에서 수행하기에는 제약이 있다. 또한 방사성의약품을 사용한 핵의학 영상검사 이력과 CT검사, 투석 등 GFR검사에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 요인을 확인하여 시행해야 정확하고 신뢰성이 높은 결과를 제공할 수 있다. 신장이식 공여자 200명을 대상으로 방사성의약품인 ^{99m}Tc -DTPA를 이용해서 측정된 신사구체여과율과 혈청 크레아티닌 농도에 기반하여 도출된 추정사구체여과율에 대한 상관계수는 0.698로 중등도 정도의 상관성을 확인할 수 있었다. 이는 추정사구체여과율은 연령, 성별, 근육량 등 신장 외적인 요소에 영향을 받고 신장질환자를 대상으로 만든 공식을 사용하는 원인에 기인하는 것으로 추정된다. 신장 질환의 진단, 치료 및 추적 관찰, 신장이식 공여자의 신장 평가 등에 사용되는 신사구체여과율 측정에 ^{99m}Tc -DTPA를 사용함으로써 신뢰성 있는 결과를 임상에 제공할 수 있을것으로 생각된다.

요 약

신사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 신장 질환의 진단, 치료 및 추적 관찰에 중요한 지표이며, 건강인에서도 약제사용, 신장이식 공여자의 신장 평가 등에 사용된다. GFR 검사의 표준방법은 외인성 표지자인 인슐린(inulin)을 연

속 주입하여 측정하는 방법이나, 시간이 많이 소요되고 검사 방법이 복잡하기 때문에, 혈청 크레아티닌 농도로 계산한 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 대신 사용한다. 그러나 크레아티닌은 연령, 성별, 근육량 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 현재 많이 사용되는 추정사구체여과율 공식에는 성인의 경우 Cockcroft-Gault 공식, Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) 공식, Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 공식 등이 있고, 소아의 경우 Schwartz 공식을 사용하고 있다. ^{99m}Tc diethylenetriaminepentaacetic acid(^{99m}Tc -DTPA)를 사용한 신사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR) 측정은 이눌린을 대체 할 수 있어 현재 사용되고 있다. 이에 ^{99m}Tc -DTPA를 이용하여 측정된 신사구체 여과율과 CKD-EPI 공식을 이용한 추정사구체여과율을 비교하여 보았다.

서울 아산병원을 내원한 신장이식 공여자 200명(남성 96명, 여성 104명, 47.3세 $\pm$ 12.7)을 대상으로 ^{99m}Tc -DTPA(0.5 mCi, 18.5 MBq)를 정맥투여 하고 획득된 plasma (Two-plasma-sample-method, TPSM)를 계측하여 신사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)을 측정하였다. 혈청 크레아티닌 농도를 근거로 chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 공식을 이용하여, 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 도출하였다.

신장이식 공여자 200명(남성 96명, 여성 104명, 47.3세 $\pm$ 12.7)을 대상으로 ^{99m}Tc -DTPA를 사용하여 측정된 신사구체여과율 평균값은 97.27 $\pm$ 19.46 (GFR, ml/min/1.73m²)이고 CKD-EPI 공식을 이용한 추정사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 평균값은 96.84 $\pm$ 17.74(CKD-EPI, ml/min/1.73m²), 혈청 크레아티닌의 농도는 0.84 $\pm$ 0.39 (mg/dL)이다. 혈청 크레아티닌 근거 추정사구체여과율에 대한 ^{99m}Tc -DTPA 신사구체여과율의 회귀식은 $Y=0.5073X+48.186$, 상관계수는 0.698이었다.($P<0.01$)혈청 크레아티닌 근거 추정사구체여과율에 대한 ^{99m}Tc -DTPA 신사구체여과율의 Difference(%)는 1.52 $\pm$ 18.28 이었다.

^{99m}Tc -DTPA를 이용해서 측정된 신사구체여과율과 혈청 크레아티닌 농도에 기반하여 도출된 추정사구체여과율에 대한 상관계수는 0.698로 중등도 정도의 상관성을 확인할 수 있었다. 이는 추정사구체여과율은 연령, 성별, 근육 양 등 신장 외적인 요소에 영향을 받고 신장질환자를 대상으로 만든 공식을 사용하는 원인에 기인하는 것으로 추정된다. 신장 질환의 진단, 치료 및 추적 관찰, 신장이식 공여자의 신장 평가 등에 사용되는 신사구체여과율 측정에 ^{99m}Tc -DTPA를 사용함으로써 신뢰성 있는 결과를 임상에 제공할 수 있다.

참고문헌

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
2. Lamb EJ, Jones GR. Kidney function tests. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2018;479-517
3. Aras S, Varli M, Uzun B, Atil T, Keven K, Turgay M. Comparison of difference glomerular filtration methods in the elderly: which formula provides better estimates? *Ren Fail* 2012;34:435-441
4. Haycock GB, Schwantz GJ, Wisotsky DH, Giometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978;93:62-6
5. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann intern Med* 2013;158:825-30.