

연령 증가에 따른 전두엽 포도당대사 저하의 남녀 차이

이은주*, 조상수, 윤은진, 김유경, 이원우, 김상은
서울대학교 의과대학, 핵의학교실(imfedra@korea.com)

Gender differences in age-related decline of regional cerebral glucose metabolism: implications for the gender differences in frontal function

Eun Ju Lee*, Sang Soo Cho, Eun Jin Yun, Yu Kyeong Kim
Won Woo Lee, and Sang Eun Kim
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of
Medicine(imfedra@korea.com)

연령의 증가에 따른 신경원의 활성화도 변화는 기억 및 집행기능 등의 인지기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 왔다. 그러나 어떠한 뇌 영역의 기능적 저하가 연령증가에 따라 남자와 여자에서 차별적으로 인지기능의 변화를 가져오는지에 대해서는 거의 알려진 바가 없다. F-18 FDG PET을 이용하여 78명의 정상 성인 남녀를 대상으로 뇌 포도당 대사량을 조사하였다. 남녀가 공통적으로 연령증가에 따라 뇌 포도당 대사량의 저하를 보이는 영역은 frontal lobe과 left insula, right anterior cingulate gyrus, bilateral caudate body, thalamus, right corpus callosum 이었다. 여성의 경우 남성과 달리 추가적으로 right caudate와 bilateral thalamus에서 연령과 뇌 포도당대사량 간에 부적 상관을 보이고 있었다($P < 0.001$ uncorrected). 남녀 모두에서 연령이 증가하면서 포도당 대사 저하를 보이는 right inferior frontal gyrus는 여자에게서만 포도당대사 감소비율이 유의하게 컸다. 남녀에서 보이는 이러한 노화 과정 동안의 뇌 포도당 대사의 저하율의 차이가 여성과 남성의 연령증가에 따른 인지적 기능의 차별적 저하에 대한 설명을 제시할 수 있을 것이라 생각한다.

1. 서론

많은 신경계 질환이 뇌의 구조적 차이나 성 호르몬의 작용과 관련하여 성별에 따라 다양한 유병율과 진행 양상을 보이는 것으로 알려져 있다. 이러한 질환과 관련하여 뇌의 기능적 측면과 인지적 수행능력에 대한 남녀의 차이에 대한 연구들이 다수 진행되고 있지만 연령의 증가에 따라 나타나는 뇌의 구조적, 기능적 변화율에 있어서의 성차에 대해서는 거의 알려진 바가 없다.

두뇌 부피를 측정 한 연구에서 남성이 여성에 비하여 전체 뇌 부피 저하율이 높으며 그 경향은 frontal lobe에서 특징적이고 부피변화의 비대칭성도 더 크게 나타난다는 보고가 있다[1-6]. 그러나 정상적 노령화에 있어서 남녀의 뇌 부피 저하율 차이가 반드시 기능적 차이를 반영하는 것으로 보이지는 않는다. 인지기능중 기억능력에 있어서 남성에 비해

여성의 우월성에도 불구하고 연령에 따른 수행도의 변화는 차이가 없었으며 비언어적 추리과제에 있어서도 남녀 차이가 없거나 남성이 여성에 비하여 저하율이 작았다[7-8].

본 연구는 20대에서 70대사이의 정상 성인을 대상으로 하여 안정상태 뇌 포도당 대사를 측정하고 연령 상승에 따른 포도당 대사의 변화가 뇌의 어느 영역과 상관되어 있는지 살펴보았다. 이 연구의 목적은 1) 정상적 노화와 관련하여 포도당대사의 저하를 보이는 뇌 영역을 확인하고 2) 성별에 따라 노화와 관련해 포도당 대사율 변화에 차이를 보이는 영역을 살펴보는 것이다. 또한 3) 선행 연구들에서 보여지는 인지기능에 있어서의 남녀의 차이를 설명할 가능성이 있는 전두엽의 포도당 대사 저하율을 비교하고자 한다.

2. 방법

2.1 피험자

성인 남녀 78명(연령, 20-74세; 남: 여=39:39)을 대상으로 하였다. 대상자는 신경학적 평가를 포함한 이학적 검사와 기본 혈액 검사, 방사선학적 검사에서 비정상적인 소견을 보이지 않았다.

2.2 FDG PET

Phillips Allegro PET scanner (90 slices, 두께=2mm, 영상 매트릭스 크기 256×256)를 이용하여 뇌 PET영상을 얻었다. F-18 FDG 4.8 MBq/kg을 정맥주사 한 후 30분부터 25분간의 3D 방출 영상을 얻었다. 감쇠보정을 위하여 FDG 투여전 Cs-137 선원을 이용한 5분간의 투과스캔을 얻었고, 투과 영상을 이용하여 감쇠 보정된 영상은 3D RAMLA (Row-Action Maximum-Likelihood) 알고리즘을 사용하여 재구성을 하였다.

2.3 PET 영상 분석

영상의 전처리 및 통계 검사는 SPM99 (Statistical Parametric Mapping)을 이용하였다. 모든 PET 영상은 물리적 헤더정보와 영상 정보를 분리하여 Analyze 파일 형식으로 변환 하였다. FDG PET 표준뇌를 이용하여 공간 정규화 한 후, 가우시안 커널을 사용한 편평화(16 mm FWHM) 과정을 거쳤다. 이 영상을 가지고 연령과 포도당 대사량간의 상관분석을 실시하였다.

3. 결과

3.1 SPM을 이용한 이미지 분석 결과

3.1.1 정상적 노화와 뇌 포도당 대사.

전체 피험자를 대상으로 한 분석에서 연령과 국소 뇌 포도당 대사량간의 부적 상관을 보이는 뇌 영역은 left insula, right anterior cingulate gyrus, left superior frontal gyrus, left middle/medial frontal gyrus, right inferior frontal gyrus, bilateral caudate body과 thalamus, right corpus callosum 이었다($P < 0.1$ corrected, extent threshold $k=100$). <그림 1>에 전체 집단에서 연령 대 포도당 대사율의 부적 상관을 보이는 영역을 표시하였다.

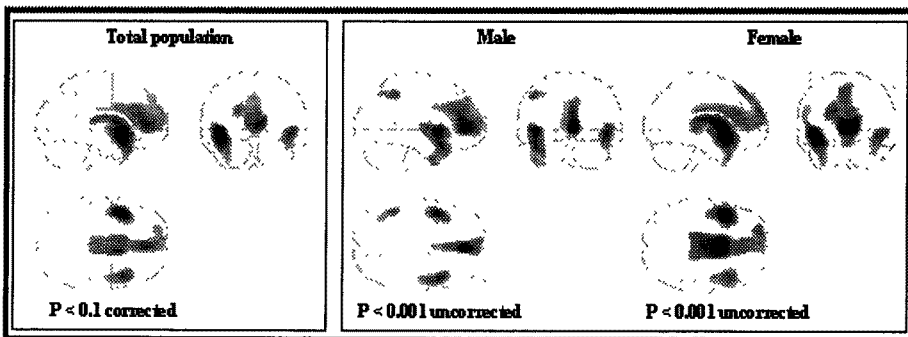
3.1.2 남녀간 차이

남녀별 분석에서 두 성별 모두에서 공통적으로 연령이 증가하면서 포도당 대사가 떨어지는 영역은 right anterior cingulate, left superior temporal gyrus 였다.

남녀 모두에서 공통적으로 상관을 보이는 영역 이외에 여성에서는 right caudate, left superior/middle/medial frontal gyrus, right inferior frontal gyrus, bilateral thalamus, right anterior cingulate, right corpus callosum이, 남성에서는 left inferior parietal lobule에서 추가적으로 부적 상관이 관찰되었다.

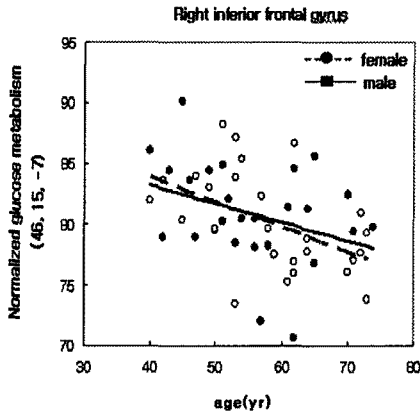
3.2.1 Right inferior frontal gyrus에서 남·여 연령별 포도당 대사 저하율.

Right inferior frontal gyrus에서의 연령증가에 따른 포도당 대사 감소율은 여자에게서 유의하였으나



<그림 1> 연령 증가에 따라 뇌 포도당 대사량과 부적 상관을 보이는 국소 뇌영역

($F(1, 27)=9.285, p<.005$) 남자의 경우에는 유의하지 않았다($F(1, 25)=3.039, p<.094$). 10년당 포도당 대사의 감소율은 여자가 2.53%, 남자가 1.79로, 이 영역의 포도당 대사의 저하는 여자의 감소율이 남자에 급격함을 볼 수 있었다(그림 2).



〈그림 2〉 Right inferior frontal gyrus에서의 연령증가에 따른 표준화된 국소 뇌 포도당 대사량의 변화.

4. 논의 및 제한 점

전체 피험자를 대상으로 한 분석에서 연령과 국소 뇌 포도당 대사량간의 부적 상관을 보이는 뇌 영역은 frontal lobe과 left insula, right anterior cingulate gyrus, bilateral caudate body, thalamus, right corpus callosum 이었다. 개별 분석에서 남녀 공통적으로 연령에 따라 superior frontal gyrus, superior temporal gyrus, anterior cingulate의 포도당대사가 떨어졌으며 right caudate head, bilateral thalamus(여자)와 left inferior parietal lobule(남자)에서만 남녀 차이를 발견 하였다($P < 0.001$ uncorrected $T=3.20$, extent threshold $k=100$). 한편 표준화된 포도당 대사량으로 본 right inferior frontal gyrus에서의 포도당대사 저하율은 여성에게서만 연령증가와 선형관계가 유의하였다($F(1, 27)=9.285, p < .005$.) 연령의 증가에 따른 포도당 대사 저하 영역들은 연령과 관련한 뇌의 기능적 변화에 관한 선행 연구 결과와 일치하였다[10-13]. 연령과 관련하여 광범위한 기능 저하를 보인 frontal lobe은 대상에 대한 기억뿐만이 아니라 기억 전략, 기억할 정보의 원천 그리고 결과에 대한 예측을 담당하는 것으로 알려져 있다. Burgess 등(2000)의 연구에 의하면 frontal

lobe 기능 저하 집단에서만 연령에 따른 기억 기능의 차가 발견되었고 middle frontal gyrus와 긴밀하게 관련되어 있는 예상기억의 경우 연령 증가와 함께 수행도가 감소 하였다[14]. 이러한 연구결과들은 연령 증가에 따른 frontal lobe 기능의 저하가 기억기능 저하와 관련 있음을 시사하고 있다.

여러 연구들이 연령 증가에 따른 dopamine system의 변화에 대하여 다루고 있는데 연령이 증가함에 따라 frontal cortex와 cingulate gyrus에서의 도파민 D2 receptor binding이 감소하였고 Caudate와 thalamus에서도 D2 binding의 값이 연령이 증가하면 작아졌다[16-17]. Volkow 등(2001)의 연구서는 frontal cortex에서의 포도당 대사량과 도파민 D2 binding 사이에 커다란 상관관계를 발견하였고 도파민 시스템의 문제를 가진 정신분열 환자나 파킨슨병 환자들에서 frontal lobe 자체의 기능은 떨어져 있지 않음에도 불구하고 frontal lobe 관련 기능이 저하되어 있다는 연구 결과에서 fronto-striatal connection의 기능 변화가 인지기능의 변화와 긴밀한 연관성이 있음을 확인할 수 있다[15-18]. 본 연구 결과에서는 여자의 경우 남자와는 다르게 연령증가에 따라 Caudate와 thalamus에서 포도당대사 저하를 보였는데 이러한 결과는 여자가 남자에 비하여 시공간기능, 단어 학습과 관련한 인지과제에 있어 연령과 관련하여 저하된 수행률을 보이는 것과 관련된다고 볼 수 있다. 이는 striatum에서의 volume과 functional activity의 감소가 연령 증가에 따른 포도당 대사 저하와 관련된다는 Brickman의 연구 결과를 지지하며, 40대 후반에서 50대 사이에 나타나는 여성 호르몬의 급격한 변화가 남성에 비하여 여성의 fronto-striatal-thalamic connection의 기능 저하를 더 크게 동반할 가능성을 시사한다.

본 연구는 연령과 관련하여 나타나는 국소 뇌 포도당 대사의 변화를 바탕으로 남녀간 차이를 확인하였다. 그러나 연령에 따른 두뇌 부피 변화에 대한 정보를 포함하지 않았으며 횡단적 자료만을 사용한 분석이라는데 제한 점이 있다. 연령 증가에 따른 남녀간 차이에 기능적 차이에 대한 해석을 위하여 추가적으로 성 호르몬과 관련된 포도당 대사의 변화와 신경전달물질의 변화에 대한 영상 연구가 요구된다.

참고문헌

- [1] Volkow, N. D., Wang, G. J., & Fowler, J. S. (1997). Gender differences in cerebellar metabolism: test-retest reproducibility. *Am. J. Psychiatry*, 154, 119-121.
- [2] Koenraad, V. L., Jan V., & Kurt, A., (2001). 99mTc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults, *European Journal of Nuclear Medicine*, 28(7), 883-887.
- [3] Kawachi, T., Ishii, K., & Sakamoto, S. (2002). Sasaki Gender differences in cerebral glucose metabolism: a PET study, *Journal of the Neurological Sciences*, 199, 79-83.
- [4] Inoue, K., Nakagawa, M., & Goto R. (2003). Regional differences between 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO SPET in perfusion changes with age and gender in healthy adults. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(11), 1389-1497.
- [5] Pagani, M., Salmaso, D., & Jonsson, C. (2002). Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and 99mTc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender. *European Journal of Nuclear Medicine*, 29(1), 67-75.
- [6] Yolanda, R., Smith, M. D., & Jon-Kar Zubieta, M. D. (2001). Neuroimaging of aging and estrogen effects on central nervous system physiology. *Fertility and sterility*, 76(4).
- [7] Marja, J., Aartsen, M. M., & Daniel, Z. (2004). Gender Differences in Level and Change in Cognitive Functioning Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Gerontology*, 50, 35-38.
- [8] Meinz, E. J., Salthouse, T. A. (1998). Is age kinder to females than to males? . *Psychonom Bull Rev*, 5, 56-70.
- [9] Grady, C. L. (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition, *Biological Psychology*, 54, 259-281.
- [10] Petit-Taboue, M. C., Landeau, B., & Desson, J. F (1998). Effects of Healthy Aging on the Regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose Assessed with Statistical Parametric Mapping. *Neuroima*, 7, 176-184.
- [11] Brickman, A. M., Buchsbaum, M.S., & Shihabuddin, L. (2003). Striatal size, glucose metabolic rate, and verbal learning in normal aging. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17(1), 106-16.
- [12] Loessner, A., Alavi, A., & Lewandrowski, K. U. (1995). Regional cerebral function determined by FDG-PET in healthy volunteers: normal patterns and changes with age. *J Nucl Med*, 36(7), 1141-9.
- [13] De Santi, S., de Leon, M. J., & Convit, A. (1995). Age-related changes in brain: II. Positron emission tomography of frontal and temporal lobe glucose metabolism in normal subjects. *Psychiatr Q*, 66(4), 357-70.
- [14] Burgress, P. W., Veitch, E., & de Lacy Costello. (2000). the cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, 38, 848-663.
- [15] Kondel, T. K. (2002). Prospective memory and executive function in schizophrenia. *Brain and Cognition*, 2, 405-410
- [16] Volkow, N. D., Logan, J., & Fowler, J. S. (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulated metabolism. *American Journal of Psychiatry*, 157, 75-80.
- [17] Volkow, N. D., Gur, R. C., & Wang, G. J. (1998). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *American Journal of Psychiatry*, 155, 344-349.
- [18] Cowell, P. E., Turetsky, B. I., & Gur, R. C. (1994). Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. *J Neurosci*, 14, 4748-5