지연성 일산화탄소 중독 후유증 환자에서 ^{99m}Tc-HMPAO를 이용한 국소 뇌혈류량의 SPECT소견

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

안재훈* · 이도연 · 김진수* · 서정호
김 동 익 · 이 명 식* · 정 태 섭

미국 Thomas Jefferson 의과대학 핵의학교실

박 찬 희

= Abstract =

Studies on the Regional Cerebral Blood Flow in Delayed Carbon Monoxide sequelae using ^{99m}Tc-HMPAO

Jae Hoon Ahn, M.D.*, **Do Yun Lee**, M.D., **Jin Soo Kim**, M.D.*, **Jung Ho Suh**, M.D.
Dong Ik Kim, M.D., **Myung Sik Lee**, M.D.* and **Tae Sub Chung**, M.D.
Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Chan H. Park, M.D.
Division of Nuclear Medicine, Thomas Jefferson University Hospital, Phila., U.S.A.

8 patients of delayed CO sequelae were evaluated using Brain CT and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT.

The results were as follows ;

1) CT findings of delayed CO sequleae were bilateral low density lesion in globus pallidus (1 pt.), diffuse low density in white matter with bilateral low density in white matter (1 pt.), diffuse low density in white matter with bilateral low density in globus pallidus (1 pt.), diffuse low density in white matter with cortical atrophy (1 pt.), bilateral low density in globus pallidus and diffuse low density in white matter with cortical atrophy (1 pt.) and normal in 3 pts.

2) ^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT findings of delayed CO sequelae were decreased regional cerebral blood flow (rCBF) in frontal (1 among 8 pts.), frontal and basal ganglia (3 among 8 pts.), and diffuse patch decreased rCBF pattern (4 among 8 pts.)

3) ^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT study was well correlated with neurologic symptoms and signs in delayed CO sequelae.

Our results may suggest that reduced cerebral blood flow contributes to the development of delayed CO sequelae.

서 론

일산화탄소는 낮은 농도에서도 급격히 저산소증 상태를 유발시켜 심장, 신장, 근육, 피부, 혈액, 말초신경, 폐에 영향을 미치지만 특히 뇌에 미치는 영향은 빈도 및 정도에서 매우 크다. 급성 일산화탄소 중독에서 대부분은(60~75%) 별다른 장애 없이 회복되지만 문제가 되는 것은 신경성 후유증의 발생인데 발생 빈도는 약 2.7~45%로 보고하고 있다[1~4]. 일산화탄소

* 연세대학교 의과대학 신경과학교실
*Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Table 1. Patient's Neurologic Status, Brain CT and SPECT Findings

Case No.	Age/ Sex	Lucid interval	Neurologic status	CT finding	SPECT finding		
					F	B.G.	D.P.P.
1	50/F	24days	Double incontinece Masked face Rigidity Memory impairment	G.P & W.M	+	+	
2	52/F	12days	Double incontinence Bradykinesia *Disorientation*	Normal	+		
3	55/F	27adys	Behavior change Double incontinence Gait disturbance Dysarthria Disorientation	Normal	+	+	
4	68/F	20days	Behavior change Double incontinence Incresaed DTR	W.M.	+	+	
5	47/M	31days	Behavior change Parkinsonisn feature Mutism Increased DTR	Initial : normal Follow up : W.M. & C.A.			+
6	53/F	15days	Double incontinence Parkisnonian feature Severe disorientation	Normal	Intiial : Follow up :		+ +
7	61/M	3days	Vegetable state	G.P.	Initial : Follow up : Normal in both B.G.		+ +
8	61/M	14days	Vegetable state	Initial : W.M. & G.P. & C.A. Follow up : W.M. & C.A. & low density in temporo-occipital area	Intiial : Follow up : Decreased in temporo-occipital area		+ +

G.P. : *low density lesion in globsu pallidus*
C.A. : cortical atrophy
B.G. : decreased CBF in basal ganglia
W.M. : *diffuse low density in white matter*
F : decreased CBF in frontal lobe
D.P.P. : diffuse patch decreased rCBF pattern

중독후 지연성 후유증을 보인 환자들의 병리조직학적인 변화로는 백질의 탈수초 현상(demyelination), globus pallidus의 대칭적 괴사, 뇌피질의 laminar necrosis등이 보고되었으며[2,5], 또한 뇌혈관의 변화가 지연성 후유증의 발생에 중요한 역활을 한다는 주장이 있다[3,6]. 이러한 사실들은 간접적으로 지연성 후유증의 발생에 뇌혈류의 변화가 중요한 역활을 한다는 것을 시사하는 것이라 할 수 있다. 이에 저자들은 지연성 일산화탄소 중독 후유증 환자를 대상으로 뇌혈류의 변화를 ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT를 이용하여 관찰하였다.

대상 및 방법

1987년 4월부터 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 신경과에 입원 치료한 8명의 지연성 일산화탄소 중독 후유증 환자를 대상으로 하였다. 환자의 평균연령은 55.9세(범위 47세~68세)로 남자가 3명 여자가 5명이었다(Table 1). 이중 4명(case1-4, Group I)은 임상증상이 비교적 경하였고 4명(case5~8, Group II)은 심한 신경학적 장애를 나타냈다. 8예 모두에서 brain CT와 ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT를 시행하였으며 2예에서는 7개월(case 5)과 9개월(case 8)후에 다시 Brain CT를 시행하였고 3예에서는 2개월(case 6), 4개월(case 8), 10개월(case 7) 후에 다시 ^{99m}Tc-HMPAO을 시행하였다.

Brain CT에 사용한 촬영기는 Philips사 Tomoscan 350과 GE사 CT/T 9800이었고, Brain SPECT은 Siemens Orbitor 7500과 CDA microdelta computer를 이용하여 영상을 얻었다. ^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT 영상은 환자에서 ^{99m}Tc-HMPAO 15 mCi를 정맥주사 후 환자를 검사대에 양와위로 눕히고 환자의 orbitomeatal line이 감마 카메라와 수직이 되도록 두부를 고정한 상태에서 촬영하였다. SPECT 영상은 360° 를 64 projection으로 시행하였고 각 projection 당 30초간 집적하였다. 회전형 감마 카메라로 얻은 결과를 64×64 matrix size로 하였으며 back projection에 의해 computer에 수록한 후 Butterworth No. 4 filter를 사용하여 reconstruction 하였으며 이때 quality control에 대한 flood correction 및 center-of-rotation을 실시하였다.

결 과

일산화탄소 중독후 신경성 후유증이 있는 8명의 환자에서 시행한 Brain CT 소견은 1예에서 양측 globus pallidus에 저음영의 변화를 보였고, 1예에서 백질의 전반적인 density 감소가 관찰되었으며 백질의 전반적인 density 감소와 양측 globus pallidus의 저음영이 동반된 것이 1예, 백질의 전반적인 densily 감소와 뇌위축이 동반된 것이 1예, 양측 globus pallidus의 저음영 및 백질의 density 감소 그리고 뇌위축이 모두 동반된 것이 1예 있었으며 3예에서는 정상 소견을 나타냈다. Group I환자의 brain CT에서 2예(case5, 8) 에서는 대뇌 백질의 전반적인 density 감소와 함께 뇌위축의 소견을 보였고, 2예(case7, 8) 에서는 glous pallidus에 저음영의 변화를 나타냈고, 1예(case 6) 에서는 정상 소견을 보였다. 또한 Group II 환자에서는 전반적인 대뇌 백질의 density 감소를 2예(case 1, 4)에서 관찰하였고 1예(case 1)에서는 globus pallidus에 저음영의 변화를 관찰하였으며, 2예(case 2, 3) 에서는 정상 소견을 보였다(Table 2). 따라서 신경학적인 상태와 brain CT 소견은 전혀 comelation이 되지 않았다. 추적 brain CT를 시행한 2명의 환자중 1예(case 5)에서는 일산화탄소 중독 후 45일에 시행한 CT에서 정상 소견을 보인 반면 7개월 후에 시행한 CT에서는 백질의 전반적인 density 감소와 함께 뇌위축의 소견을 보였다. 다른 1예(case 8) 에서는 첫번째 brain CT에서 대뇌 백질의 전반적인 density 감소와 함께 뇌위축의 소견을 보였으며 9개월 후에 다시 시행한 CT에서는 대뇌 백질의 감소와 뇌위

Table 2. Correlation Between Neurological Deficits and Brain CT Findings

Brain CT findings	Neurological deficits	
	Mild (Group I)	Severe (Group II)
White matter change	2	2
$\frac{C}{S}$ cortical atrophy		
Globus pallidus change	1	2
Normal	2	1
No. of patients	4	4

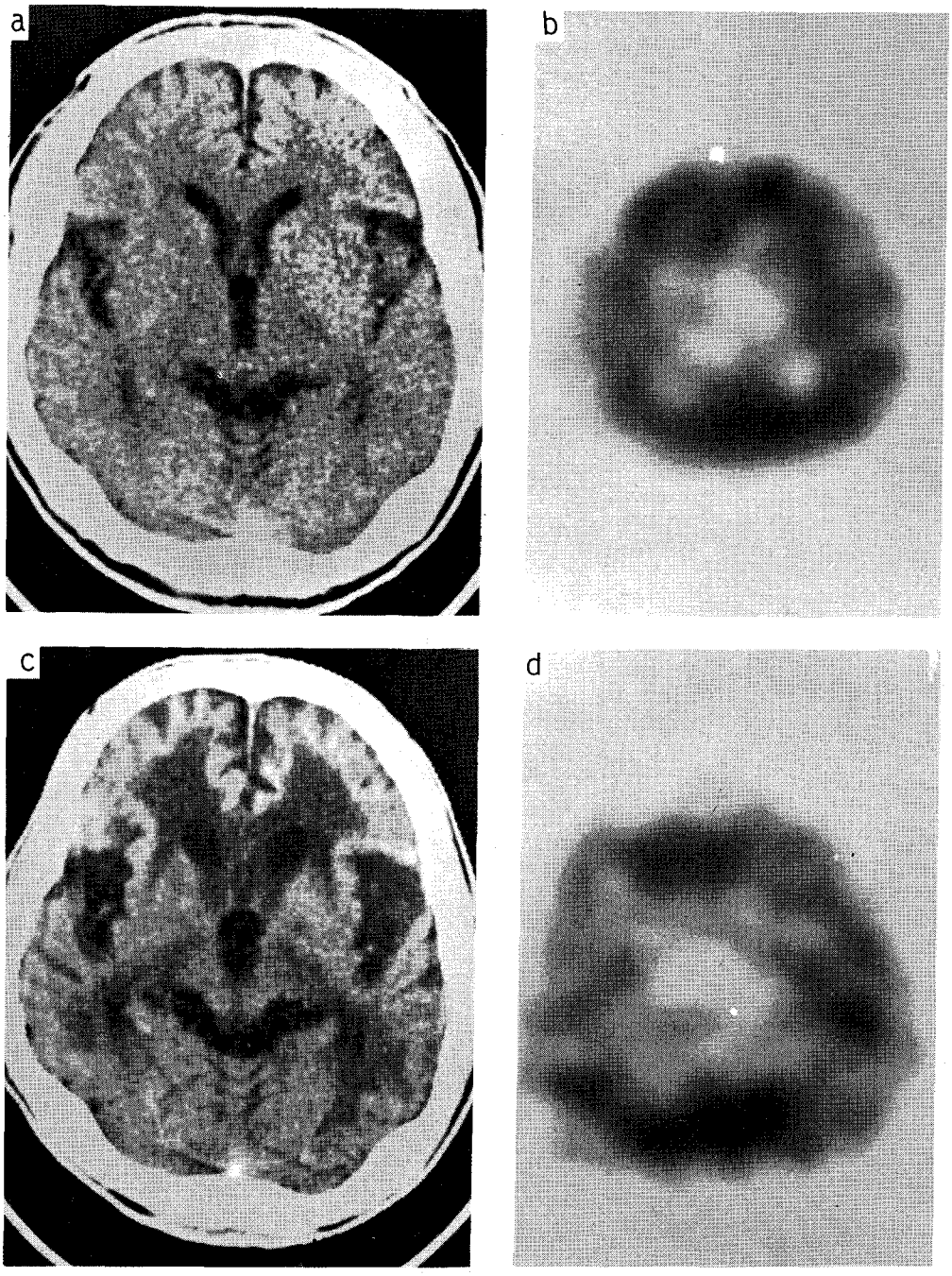

Fig. 1. Case 8. a. Brain CT taken at 3 months after acute CO intoxication shows decreased density in the cerebral white matter and globus pallidus. b. ^{99m}Tc–HMPAO Brain SPECT at the same time shows diffuse patch decreased rCBF throughout both cerebral hemisphere. c. & d. Brain CT & ^{99m}Tc–HMPAO SPECT 9 months after accident. CT shows newly developed cortical atrophy and low density lesion in left tempore-occipital area. Diffuse patch decreased rCBF in both cerebral hemisphere and focal perfusion defect at left temporo-occipital area are seen in the ^{99m}Tc–HMPAO SPECT.

축이 더욱 심해진 것을 관찰할 수 있었고 또한 첫번째 CT에서는 관찰되지 않던 좌측 측후두엽에 저음영의 변화가 관찰되었다(Fig. 1).

^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT를 시행한 8명의 환자에서 Group I 환자에서는 1예(case 2)에서 전두엽에 국한된 뇌혈류의 감소를 관찰할 수 있었고, 나머지 3예에서는 전두엽과 기저핵 부위에 국한된 뇌혈류의 감소를 보였다(Fig. 2). Group II 환자에서는 양쪽 대

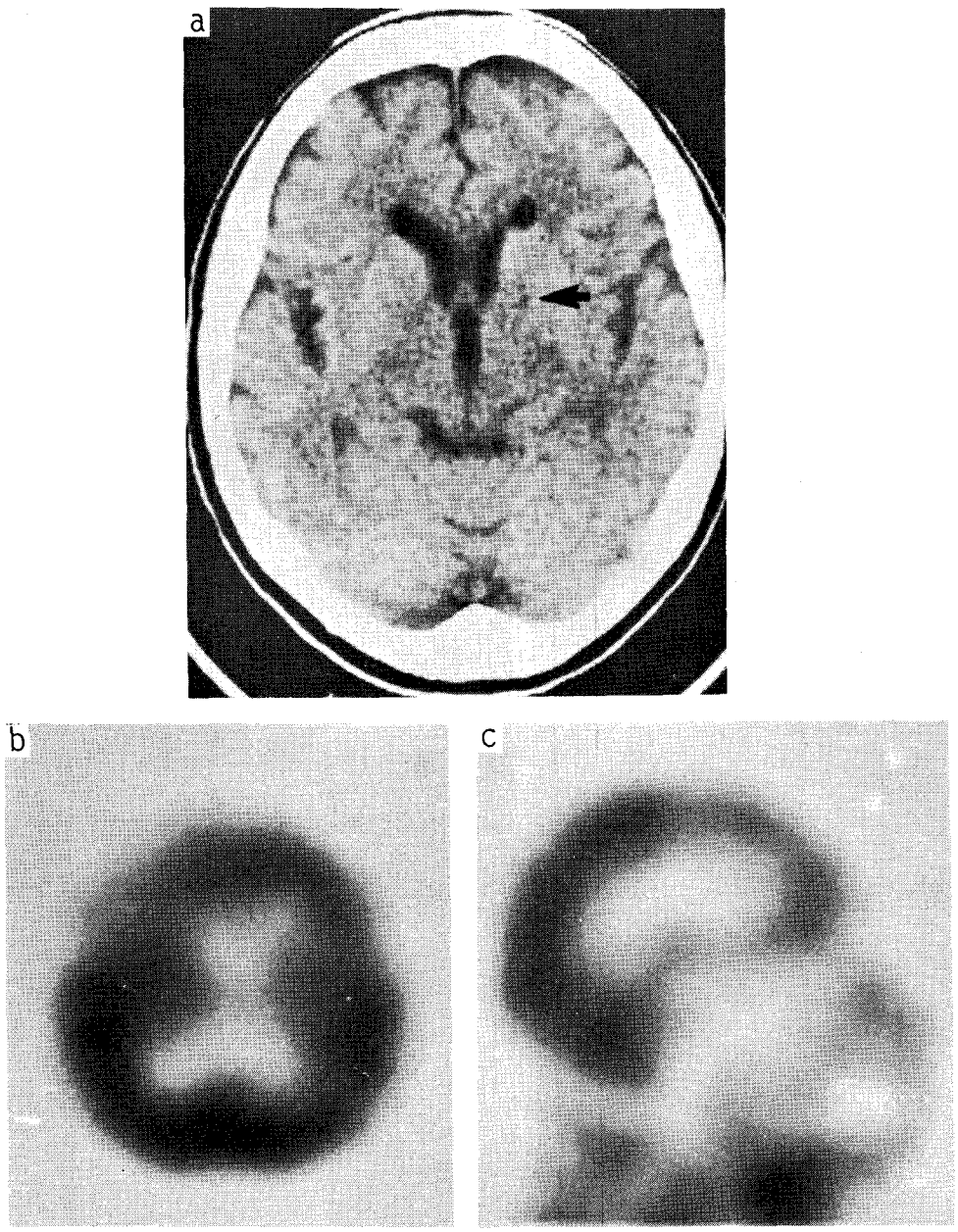

Fig. 2. Case 1. a. Brain CT shows diffuse low density in cerebral white matter and left globus pallidus. b. & c. Transverse & sagittal images of ^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT reveal localized decreased rCBF at both basal ganglia and frontal lobe.

Table 3. ^{99m}Tc-HMPAO SPECT Findings of Delayed CO Seguelae

Decreased rCBF	No. of patients
Frontal	1
Frontal with Basal Ganglia	3
Diffuse patch	4

뇌 반구에 diffuse patch pattern의 혈류감소를 관찰할 수 있었다(Table 3). 추적 ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT를 시행한 3예는 모두 심한 신경학적 장애가 있었던 환자들로서 임상 증상의 호전 또는 악화에 따라 국소 뇌혈류량의 변화가 잘 correlation 되는 것을 관찰할 수 있었다. 앞에서 기술한 case 8 환자는 첫번째 ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT 에서는 diffuse patch pattern의 뇌혈류 감소를 보였으나 추적 SPECT에서는 diffuse patch pattern의 뇌혈류 감소와 함께 brain CT와 마찬가지로 좌측 측후두엽에 뇌혈류 감소가 잘 관찰되었다(Fig. 1). 또한 case 7의 환자에서는 처음에 diffuse patch pattern의 뇌혈류량 감소를 보였으나 10개월 후에 다시 시행한 brain SPECT에서는 임상증상의 호전이 없는데도 불구하고 양측 기저핵의 뇌혈류가 정상으로 관찰되었다.

고 찰

일산화탄소는 연료가 불완전 연소할 때 발생되며 구미에서는 자동차 배기가스에 의한 일산화탄소 중독증의 증례보고가 가끔 있으나, 우리나라에서는 연료원으로 연탄을 많이 사용하기 때문에 연탄가스에 의한 일산화탄소 중독은 사회적으로나 의학적으로 큰 문제로 대두되고 있다[1,4,7,8,9]. 일산화탄소 중독은 이 가스 자체의 직접적인 독성에 의한 손상보다는 저산소증에 의하여 인체 여러 장기에 손상을 주며, 특히 뇌는 저산소증에 예민하여 다른 장기에 비하여 치명적인 손상을 받아 사망에 이르게 되며 회복되는 경우에도 많은 후유증을 남기게 된다[10,11].

지연성 신경성 후유증은 일산화탄소 중독후 1~3주간의 pseudorecovery phase가 있는 후에 발생하며 저자들의 경우 lucid interval은 평균 18.3일(범위 3~31일)의 분포를 보였다. 신경성 후유증이 발생하는 원인적인 요소로는 연령, 혼수 기간 및 전신적인 기존 병과 관계가 있다는 여러 보고가 있으나 급성 일산화탄소 중독후 환자가 지연성 후유증이 생길것인지에 대한 예측은 쉽지 않다[1,4]. 저자들의 경우 8예 중 1예(case 8)에서 과거력상 담석으로 수술한 환자가 있으며, 1예(case 6)에서는 결핵성 임파선염을 앓은 적이 있었으나 나머지 6명은 특별한 질병없이 건강하게 지냈었는데 환자의 연령이 전반적으로 많은 것 이외에 특별히 관계된 요소를 발견할 수 없었다.

지연성 후유증의 병리기전으로는 일산화탄소의 직접 작용, 뇌부종, 괴민반응 및 혈관 장애 등의 여러가지 가설이 있는데[8,11,12,13] brain CT상 기저핵과 백질에 저하된 음영을 보이는 것은 백질의 탈수초 현상과 기저핵의 괴사 때문으로 생각된다[14,15]. 또한 저자들의 경우 지연성 후유증이 있는 환자 8명중 추적 brain CT를 시행한 2명에서 시간이 경과 함에 따라 백질의 저하된 음영이 더 뚜렷이 관찰됨은 물론이고 뇌위축도 더 심해지는 것을 관찰할 수 있었다. 8명의 환자중 3예에서 brain CT상 정상 소견을 보였는데 이 경우에도 만약 추적 검사를 시행하였더라면 기저핵 및 백질의 저하된 음영이 나타날 가능성이 있는 것으로 생각된다. 또한 지연성 후유증 환자에서 vasomotor alteration의 병리학적 변화로는 혈관벽의 내피세포 부종 및 증식에 의한 혈류의 정체, 혈관벽에 pseudocalcium 침착, 작은 혈관 들의 과립성 퇴행 변화와 직경 감소, 투과력의 변화, 변화된 혈관 주위의 괴사 등의 보고가 있다[2,6,10,16,17]. 이러한 변화들은 국소 뇌혈류의 변화와 관계가 있을 것이라 사료되기 때문에[18], 이에 대한 연구를 하는 것은 의의가 있다고 할 수 있다.

국소 혈류량은 적당한 크기의 microshpere에 동위원소를 표지 하여 capillary block을 시켜 microsphere를 deposit 시킴으로써 얻을 수 있다. 뇌의 혈류량을 측정하는 방법으로 $H_2{}^{15}O$과 ^{133}Xe이 있으나 이 물질들은 washout이 빨리 되기 때문에 주로 ^{123}I-iodoamphetamine 이나 ^{201}Tl-diethyl-dithiocarbamate이 많이 이용되어 왔다[19,20,21]. 그러나 이러한 방사성 의약품들도 가격이 비싸며 공급이 용이하지 못한 단점이 있다. 근래에 개발된 oxime 유도체를 technitium에 표지한 ^{99m}Tc-hexanethyl propylene amine oxime(^{99m}Tc-HMPAO)은 blood brain bar-

rier를 통과하기 때문에 brain SPECT에 많이 이용되고 있다. ^{99m}Tc-HMPAO는 방사선 동위원소인 technitium을 이용하기 때문에 값이 싸고, 손쉽게 구할 수 있으며, energy level이 감마카메라 기계에 적당하며, 뇌에서 장시간 고정된 국소 분포를 유지하기 때문에 사용이 매우 편리하다[22,23].

이에 저자들이 ^{99m}Tc-HMPAO를 이용하여 8명의 지연성 후유증 환자에서 국소 뇌혈류 변화를 관찰하였다. 정상인에서 뇌혈류량은 대뇌피질이 대뇌백질에 비해 훨씬 높기 때문에 ^{99m}Tc-HMPAO를 이용하여 대뇌백질의 혈류량 변화를 측정하는 것은 어렵다. 일산화탄소 중독에 의한 지연성 후유증 환자들의 병리학적 변화는 대뇌피질에 비하여 대뇌백질의 변화가 훨씬 현저한 것으로 보고되고 있다. 그러나 Lee등[24]이 8명의 환자중 4명(case 3, 4, 5, 8)에서 Xenon inhalation CT를 시행한 결과 병리적 소견과는 달리 대뇌피질의 뇌혈류 감소가 대뇌백질 보다 더 심한 것을 관찰할 수 있었고, subcortical gray matter에서는 뇌혈류의 감소가 head of caudate nucleus에서 시상(thalamus)보다 더 심한 것을 관찰하였다. 또한 2개월 간격으로 다시 Xenon inhalation CT를 시행하였는데 신경학적 증상과 증후의 변화와 뇌혈류량의 변화는 correlation이 매우 잘 되는 것을 관찰할 수 있었다. Xenon inhalation CT는 ^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT와 비교하여 absolute한 뇌혈류량을 측정할 수 있는 장점이 있으나 뇌의 전반적인 혈류량을 측정할 수 없고 뇌 횡단면중 1~3 level의 국한된 부위의 뇌혈류량만을 측정할 수 있다는 단점이 있다. 따라서 Lee등[24]은 기저핵이 포함되는 한 level만의 뇌혈류량을 측정하였기 때문에 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT에서 관찰한 전두엽의 뇌혈류량 변화를 관찰할 수 없었다.

^{99m}Tc-HMPAP brain SPECT를 시행한 8명의 환자중 Group I 환자에서는 국소 뇌혈류량의 감소가 기저핵과 전두엽에서만 관찰되었으며 전두엽의 뇌혈류량의 감소는 하위 level 보다는 상위 level의 전두엽에서 더 잘 관찰되었다. Group II 환자의 ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT 소견은 diffuse patch pattern의 뇌혈류량의 감소를 보였으며, 추적검사를 시행한 3명의 환자에서는 Xenon inhalation CT와 마찬가지로 임상 증상의 호전 또는 악화에 따라 rCBF의 변화가 잘 correlation 되는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 임상적으로 심한 신경성 후유증이 있었던 1예(case 7) 에서는 처음 시행한 ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT 상에 diffuse patch pattern의 혈류 감소가 있었으며 10개월 후에 시행한 SPECT 상에서도 diffuse patch pattern의 혈류 감소는 있었으나 임상증상의 호전이 없는데도 불구하고 양측 기저핵의 국소 뇌혈류가 정상으로 관찰되었는데 이는 아마도 측로 혈류에 의한 것으로 생각되어진다.

결론적으로 일산화탄소 중독에 의한 신경성 후유증 환자에서 brain CT는 병리적 변화로 대뇌백질의 탈수초 현상과 기저핵의 양측성 괴사에 의한 대뇌 백질과 기저핵의 저음영은 잘 관찰할 수 있으나 환자의 임상증상과는 correlation이 잘 안되며, ^{99m}Tc-HMPAO를 이용한 뇌혈류량의 변화는 임상증상과 잘 correlation이 되는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 ^{99m}Tc-HMPAO를 이용한 brain SPECT는 Xenon inhalation CT에 비하여 절대량의 rCBF를 측정하지 못하는 단점이 있으나, Xenon inhalation CT에서는 1~3 level밖에 rCBF 측정을 못하는 반면 ^{99m}Tc-HMPAO는 전체 뇌의 rCBF의 변화를 알아 볼 수 있기 때문에 더 좋은 방법으로 사료된다. 또한 앞으로 급성 일산화탄소 중독 환자에서 급성기와 lucid interval에서도 ^{99m}Tc-HMPAO를 이용한 국소 뇌혈류량의 변화를 관찰하면 환자의 예후를 판단하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

1) Choi IS: *Delayed neurologic sequele in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol 40:433-435, 1983*
2) Ginsberg MD, Romano J: *Carbon monoxide encephalopathy: need for appropriate treatment. Am J Psychol 317-320, 1976*
3) Ginsberg MD: *Delayed neurological deterioration following hypoxia Adv Neurol 27-44, 1979*
4) Min SK: *A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. Acta Psychiatr Scand 73:80-86, 1986*
5) Brierley JB, Graham DI: *Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. In Greenfield's Neuropathology. A Wiley-Medical Publication.*

New York 125-207, 1984

6) Courville C: *The process of demyelination in the central nervous system. IV. demyelination as a delayed residual of carbon monoxide aspyxia. J Nerv Ment Dis 125:534-546, 1957*

7) Jackson DL, Menges H: *Accidental carbon monoxide poisoning. JAMA 243:772-774, 1980*

8) Shillito FM, Drinker CK, Shaugnessy TM: *The problem of nervous and mental sequelae in carbon monoxide poisoning. JAMA 106:669-674, 1936*

9) 윤덕노, 조수헌 : 연탄가스 중독의 발생 및 진료실태에 관한 조사연구. 대한의학협회지 *20:705-713, 1977*

10) Astrup P: *Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. Brit Med J 4:447-452, 1972*

11) Winter PM, Miller JN: *Carbon monoxide poisoning. JAMA 236:1502-1504, 1976*

12) Ginsberg MD, Meyers RE, McDonagh BF: *Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate II: clinical aspects, neuropathology and physiologic correlation. Arch Neurol 30:209-216, 1974*

13) Richardson JC, Chanbers RA, Heywood BM: *Encephalopathy of anoxia & hypoglycemia. Arch Neurol 1:70-75, 1959*

14) Kim JK, Coe CJ: *Clinical study on carbon monoxide intoxication in children. Yonsei Med J 28:226-273, 1987*

15) Kim KS, Weinberg PE, Suh JH, Ho SU: *Acute carbon monoxide poisoning: computed tomography of the brain. AJNR 1:399-402, 1980*

16) Dutra FR: *Cerebral residua of acute carbon monoxide poisoning. Am J Clin Pathol 22:925-935, 1952*

17) Lapresle J, Fardeau M: *The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide intoxication. Acta Neuropathol 327-348, 1966*

18) Ginsberg MD: *Carbon monoxide intoxication: clinical features, neuropathology and mechanisam of injury. Clin Toxicology 23:281-288, 1985*

19) Bonte FJ, Devous MD, Stokely EM, et al: *Single photon tomographic determination of regional cerebral blood flow in epilepsy. AJNR 4:544-546, 1983*

20) Moretti JL, Cinotti L, Cesaro P, et al: *Amines for brain tomoscintigraphy. Nucl Med Comm 8:581-595, 1987*

21) Van Royen EA: *Thalliyum 201 DDC, an alternative radiopharmaceutical for rCBF. Nucl Med Comm 8:603-610, 1987*

22) Biersack HJ, Stefan H, Reichmann K, et al: *HMPAO brain SPECT and epilepsy. Nucl Med Comm 8:513-518, 1987*

23) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: *Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc-HMPAO. Nucl Med Comm* 6 : 443-*447, 1985*

24) Lee MS, Kim JS, Chung TS, Suh JH: *Measurements of cerebral blood flow in delayed carbon monoxide sequelae using Xernon inhalation CT scan. Yonsei Med J 29:185-192, 1988*