

## $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT를 이용한 알츠하이머병의 진단에서 허혈성 뇌병변이 미치는 영향

서울대학교병원 핵의학과, 신경정신과\*

이경한 · 이명철 · 이동수 · 권준수\*  
김종호 · 정준기 · 우종인\* · 고창순

= Abstract =

### **Influence of Ischemic Lesions on $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT Findings in the Diagnosis of Alzheimer's Disease**

**Kyung Han Lee, M.D., Myung Chul Lee, M.D., Dong Soo Lee, M.D., June Soo Kwon, M.D.\*  
Jong Ho Kim, M.D., June-Key Chung, M.D., Jong In Woo, M.D.\*, and Chang-Soon Koh, M.D.**

*Departments of Nuclear Medicine and Department of Psychiatry\*,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Brain perfusion SPECT shows typical regional perfusion abnormalities in Alzheimer's disease(AD) and is useful for its diagnosis. However, there is also arguement that these patterns show significant overlap with other causes, and the accuracy for SPECT in differentiating AD has shown conflicting results. We postulate that the variation in reported results are partly due to a difference in patient or control selection with special reference to the mixture of ischemic cerebral disease in the studied population. To determine the effect of ischemic lesions and the nature of control subjects on SPECT studies for AD, we performed  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) in 11 probable AD patients with a low (<4) Hachinski ischemic score and 12 non-demented age matched controls. Magnetic resonance imaging(MRI) disclosed ischemic cerebral lesions in 27% (3/11) of the PAD group and 25% (3/12) of the control group. Regional perfusion indices were quantitated from the SPECT images as follows and the distribution of perfusion indices from both groups were compared. This was repeated with controls after excluding those with significant ischemic lesions by MRI: regional perfusion index=average regional count/average cerebellar count All PAD patients showed perfusion abnormality in SPECT. However, 83% (10/12) of controls also showed perfusion abnormalities, and no pattern could reliably differentiate the two groups. After excluding controls with significant cerebral ischemia, the difference in temporal and parietal perfusion index was increased. A decreased temporo-parietal and any parietal or temporal perfusion index had a sensitivity of 18% and 36% in detecting AD, respectively. When using a separate group of normal age mathced controls, the indices showed an even more difference in the temporal and parietal lobes and the sensitivity of a decreased temporo-parietal and any parietal or temporal perfusion index had a sensitivity of 36% and 55% in detecting AD, respectively. Thus, the type of control with special reference to the pres-

ence of ischemic cerebral lesions contribute significantly to the accuracy of perfusion SPECT in diagnosing AD. This may have particular importance in the diagnosis of AD in populations where the prevalence of cerebrovascular disease is high.

**Key Words:** Alzheimer's disease, Dementia, Single photon emission computed tomography, Magnetic resonance imaging, Ischemic cerebral disease

## 서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease: 이하 AD로 약함)의 진단을 위해서는 노화과정에서 나타날 수 있는 정신적인 기능감퇴와 치매의 다른 원인질환 등을 감별하는 것이 중요하다<sup>1,2)</sup>. AD의 확진은 조직학적인 방법 뿐이며 임상적으로 진단하기 위해서는 치매의 유무를 판명하고 다른 가능한 원인을 배제함으로써 가능하다. 그러나 아직까지 AD의 임상적인 진단기준은 불완전하며 현재 가장 흔히 이용되고 있는 National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (이하 NINCDS-ADRDA로 약함) 기준<sup>3)</sup>에 따라 진단된 probable AD(PAD)도 부검결과와 약 80%만이 일치한다. 따라서 AD를 진단하기 위해 여러가지 추가검사의 필요성이 제기되고 있으며 이중 뇌혈류 단일광자방출단층촬영(single photon emission computed tomography: 이하 SPECT로 약함)이 도움이 된다는 보고가 있다. AD 환자의 뇌혈류 SPECT에서는 양쪽 측두-두정엽의 혈류저하가 특징적인 소견인데 정량분석방법을 이용하면 AD를 진단하고 혈관성 치매와 감별하는데 유용하다는 보고가 있다<sup>4-12)</sup>. 그러나 환자의 일부만에서 특징적인 소견을 관찰할 수 있으므로 이 기준을 적용하면 AD의 진단에 대한 예민도가 지나치게 낮아질 뿐 아니라 국소혈류를 정량분석하였을때 AD의 SPECT 소견이 다른 질환과 중복이 많아 감별에 이용하기 어렵다는 보고<sup>13-17)</sup> 등 뇌혈류 SPECT의 AD 진단능력에 대해 아직 논란이 있다. 연구에 이용한 환자군과 대조군을 설정한 방식에 따른 차이가 이러한 보고간 성적차이의 한 원인으로 생각할 수 있으며 실제로 여러 연구에서 대상 선정방법은 매우 차이가 크다.

이에 본 연구에서는 뇌혈류 SPECT를 이용한 AD의 진단에서 뇌의 허혈성 병변이 있는 대상이 포함되

었는지 여부와 대조군의 선정방식이 연구결과에 미치는 영향을 분석하여 AD진단에 뇌혈류 SPECT의 효용을 검토하였다. 고연령의 지역주민을 대상으로 NINCDS/ADRDA 기준에 따라 문진과 진찰로 선별 검사를 시행하고 Hachinski 허혈점수(Hachinski ischemic score: 이하 HIS로 약함)를 평가하여 혈관성 치매를 배제한 PAD군과 같은 지역주민으로 치매가 없는 것을 확인한 연령분포가 같은(aged matched) 대조군에서 <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT를 시행하여 두군의 SPECT 소견을 비교하였다. 또한 SPECT와 동시에 시행한 자기공명영상(magnetic resonance imaging: 이하 MRI로 약함)에서 허혈성 뇌병변이 있는 대상을 대조군에서 제외시킨 후 분석을 반복하여 허혈 병변 유무가 분석결과에 미치는 영향을 조사하였다. 나아가 본원에서 SPECT를 시행한 대상중에서 어지럼증이나 두통외에 특별한 증상이 없이 건강하며 환자군과 연령분포가 같은 대조군을 선정하고 동일한 방법으로 환자군과 비교하여 대조군의 선정이 연구결과에 미치는 영향을 살펴보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

고연령(65세 이상)의 경기도 지역주민을 대상으로 1993년 1월에서 1994년 1월 사이에 서울대학교병원에서 병력청취, 검진 및 MMSE-K<sup>16)</sup>(한국형 Folstein Mini Mental status Examination) 선별검사를 시행하여 내과/정신질환, 뇌외상, 및 약물복용 병력이 없는 자 중에서 NINCDS-ADRDA 기준에 따라 최종적으로 PAD군 11예와, 치매가 없는 연령을 맞춘 대조군(대조군A) 12예를 선정하였다. 모든 대상에서 일반 혈액학적 검사, 혈청 비타민-B<sub>12</sub> 및 folate 농도, 갑상선 기능검사, 요검사, 심전도, 그리고 흉부 X-선 검사결과가 정상인 것을 확인하였다. 신경정신학적 검사로는 MMSE-K<sup>16)</sup>외에 Blessed Dementia rating

(BDR), 그리고 clinical dementia rating(CDR)을 시행하였다. Hachinski 허혈점수(HIS)를 측정하여 HIS 4이상인 환자는 혈관성치매로 보고 대상에서 제외하였으나 MRI상 허혈성 뇌병변의 유무는 대상자 선정 또는 배제기준으로 고려하지 않았다. 대조군은 MMSE-K 점수가 24점 이상이고 CDR 점수 및 Blessed 점수가 모두 '0'(정상)인 자로 하였다. 이들 환자 및 대조군(대조군A)은 모두 65세이상의 고령으로 환자군의 평균연령은  $72.7 \pm 6.3$ 세(67세에서 82세 사이; 남자 5예, 여자 6예), 대조군은  $71.9 \pm 5.3$ 세(66세에서 81세 사이; 남자 9예, 여자 3예)였다. 모든 대상에서 <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT를 시행하고 SPECT 검사로부터 1개월 이내에 MRI를 시행하였다. 지역주민 대조군(대조군A)과는 별도로 대조군 선정의 영향을 조사하기 위하여 본원에서 SPECT를 시행한 자중에서 심장 및 뇌질환이 없고 어지럼증이나 두통의에는 신경학적 증상이 없는 10예의 건강한 연령을 맞춘 대조군(대조군B)을 선정하고 같은 방법으로 SPECT를 시행하여 환자군과 비교하였다.

## 2. 방 법

### 1) <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT 촬영 및 재구성 방법

동결건조된 HMPAO 키트를 <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup>로 표지하고 20분 이내에 환자에 20mCi(740MBq)를 정맥주사하였다. 주사하기 전에 약한 조명과 조용한 환경하에 환자를 안정시켰으며 주사는 환자가 눈을 뜬 상태에서 시행하였다. 주사한지 20분에서 2시간 사이에 환자를 검사용 테이블에 양와위로 눕히고 orbitomeatal line 이 검출기와 수직이 되도록 머리를 고정하고 촬영하였다. 촬영방법은 저에너지 고분해능 조준기가 정착된 회전형 카메라(Orbitor, Siemens)를 후두부로부터 환자의 머리 주위를 360도 회전시켰으며 매 6도 간격으로 총 60개의 투사영상을 획득하였다. 이때 매 투사영상마다 6만 계수를 64×64 matrix로 검출기에 연결된 컴퓨터(Microdelta)에 수록하였다. 촬영이 끝난 후 수록된 데이터를 여과후역투사(filtered backprojection) 방법에 의하여 한 화소(6.3mm) 두께의 횡단면상을 재구성하였으며 여과에는 차단주파수 0.5, 차수 5의 Butterworth 여과기를 이용하였다. 횡단면상으로부터 같은 두께의 관상단면 및 시상단면상을 구하였다. SPECT 영상의 판독 및 정량은 대상의 진단이나

MRI 소견을 알지 못하는 상태에서 시행하였다.

### 2) MRI 촬영방법

MRI 영상은 0.5T GE MR Max superconducting magnet 기기와 SE technique로 시행하였고 25cm field of view에서 160×256 matrix를 이용하였다. 판독에는 T2-weighted (TR 3000ms/TE 40ms/TI 90ms)된 7mm 두께의 횡축절편 영상을 이용하였으며 절편간 거리는 2mm였다.

### 3) SPECT의 정량 및 분석방법

정량분석을 위하여 소뇌수준, 기저핵수준, 그리고 그 상부에서 각각 3개의 연속된 횡단면상을 합하여 총 3개의 분석용 단면으로 이용하였다. 4화소×4화소(2.5×2.5cm) 크기의 정사각형 관심영역을 첫 단면에서 양쪽 소뇌에 각각 한개씩, 둘째 단면에서는 각 전두엽과 측두엽에 2개씩, 후두엽에 1개씩을 설정하였으며, 세째 단면에서는 각 전두엽과 두정엽에 2개씩 후두엽에 1개씩을 설정하였다. 이때 관심영역은 양쪽이 대칭이 되도록 해부학적인 뇌엽에 맞추어 대뇌피질의 한 가운데에 설정하였으며 위치설정에 일관성 및 재현성이 있도록 주의하였다. 그 다음 각 전두엽 영역에 속하는 4개, 각 측두엽, 두정엽 및 후두엽 영역에 속한 2개씩의 관심영역에서 평균계수를 구하여 이를 양쪽 소뇌 관심영역의 평균계수로 나눔으로써 해당 대뇌엽의 국소혈류에 대한 지표로 삼았다.

$$\text{국소섭취비} = \frac{\text{한쪽 뇌엽의 평균 방사능계수}}{\text{양쪽 소뇌의 평균 방사능계수}}$$

환자군과 대조군A에서 각 뇌엽에 대한 국소 섭취비를 구하여 그 분포를 비교하고 각 뇌엽의 평균 국소섭취비가 두군간에 통계적으로 유의한 차이가 있는지를 Student's t-test로 검증하였다. 그 다음 대조군A에서 MRI에 유의한 허혈성 병변이 있는 대상을 제외한 후 동일한 방법으로 환자군과 비교하여 허혈성 뇌병변 여부가 연구결과에 미치는 영향을 조사하였으며, 마지막으로 건강한 대조군B의 SPECT 소견을 환자군의 것과 비교하여 대조군 선정의 영향을 확인하였다.

## 결 과

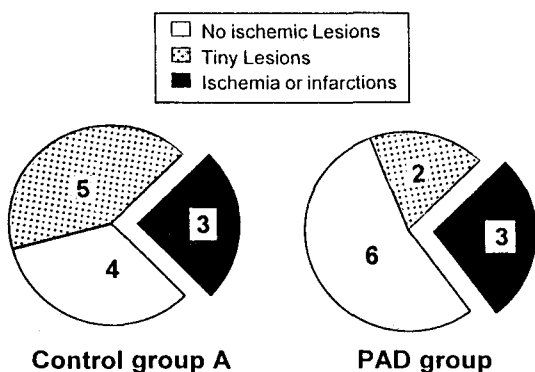
### 1. 대조군A의 임상상과 SPECT 및 MRI 소견

대조군A 개개인의 임상상, MRI 및 SPECT 소견을 table 1에 요약하였다. 대조군A는 모두 정상 신경

**Table 1. Clinical, MRI and SPECT Findings in Control Group**

No.	Age	Sex	NP test		Symptoms**					MRI		Region of SPECT Hypoperfusion*
			BDR	CDR	M	L	A	S	E	Ischemia	atrophy	
1	66	M	0	0	—	—	—	—	—	Tiny	—	Mild Lt F & P
2	72	F	0	0	—	—	—	—	—	Multiple	+	Mild both F, Lt T
3	74	F	0	0	—	—	—	—	—	Tiny	+	Mild Lt F & T
4	83	M	0	0	—	—	—	—	—	Tiny	++	Rt F & P
5	70	M	0	0	—	—	—	—	—	Multiple	+	Both F & P
6	70	F	0	0	—	—	—	—	—	Tiny	—	Both F
7	72	M	0	0	—	—	—	—	—	Normal	—	Normal
8	81	M	0	0	—	—	—	—	—	Multiple	++	Both F & T & P
9	67	M	0	0	—	—	—	—	—	Normal	—	Rt T, both T
10	68	M	0	0	—	—	—	—	—	No ischemia	+	Rt T & P
11	68	M	0	0	—	—	—	—	—	Normal	—	Mild Rt F & P
12	68	M	0	0	—	—	—	—	—	Small	+	Normal

NP test: neuropsychiatric test,  
 BDR: Blessed dementia rating, CDR: clinical dementia rating,  
 \*\*M: memory loss, L: language, A: Abstractions or calculation,  
 S: visuospatial orientation, P: executive abilities  
 \*F: frontal, T: temporal, P: parietal, Rt: right, Lt: left



**Fig. 1.** MRI findings in control group A and probable Alzheimer disease(PAD) group. There were significant ischemic or infarct lesions in 25% of control and 27% of PAD group. There were additional tiny lesions suggestive of ischemic lesions in 42% and 18% of the control and PAD group, respectively. Apart from the ischemic lesions, most of the patients and controls also showed central brain atrophy.

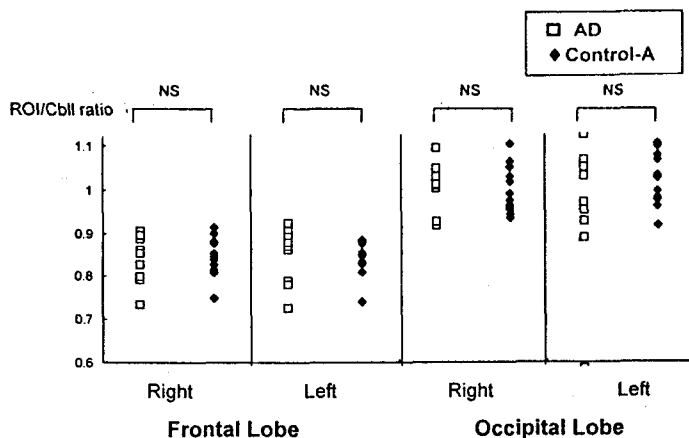
정신학적 소견을 보였으나 MRI에서는 총 12예중 3예(25%)에서 대뇌에 유의한 허혈 또는 경색병변이 있었으며, 5예에서 미세한 허혈 또는 백질병변이 관찰되었다(Fig. 1). 나머지 4예중 1예에서는 경미한 중

양 뇌위축(central brain atrophy)이 있었으며 나머지 3예(25%)는 정상 MRI 소견을 보였다. 또 허혈성 변화를 보인 8예중 2예를 제외하고 나머지 6예에도 역시 뇌위축 소견이 있었다.

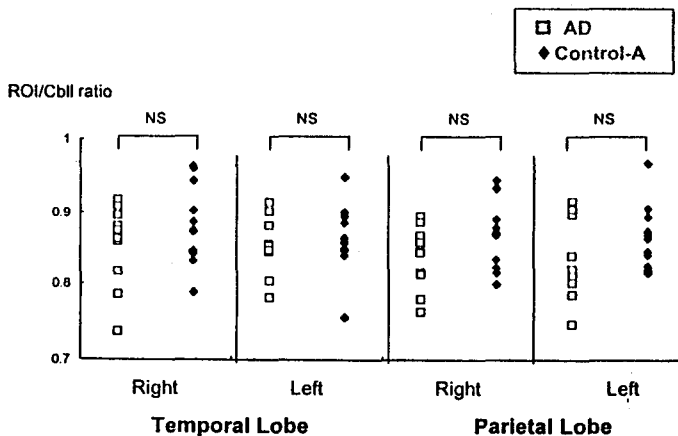
이들의 <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT를 육안평가한 결과 10/12(83%)에 국소 혈류저하가 관찰되었으며, 이중 4예는 경미한 변화만 보였으나 6예(50%)에서는 유의한 혈류저하가 관찰되었다. 1예에서는 MRI에 다발성 뇌경색이 관찰되며 동시에 SPECT로 양쪽 대뇌의 미만성 혈류저하 소견을 보였고(8번 환자), 1예에서는 허혈성 병소없이 뇌위축만 있었는데도 우측 측두-두정엽의 유의한 혈류저하를 보였다(10번 환자). 나머지 대조군은 전두엽, 측두엽, 두정엽에 비교적 산발적인 혈류저하 소견을 보였다. 환자군과 비교한 대조군 A의 뇌부위별 국소 섭취비의 분포는 Fig. 2,3과 같으며 각 뇌영역 마다 넓은 범위의 다양한 혈류비 분포를 보였다.

**2. 알츠하이머 환자군의 임상상과 SPECT 및 MRI 소견**

PAD군 각 환자의 임상상, MRI소견, 그리고 SPECT 소견을 Table 2에 요약하였다. 모든 환자에서



**Fig. 2.** Distribution of perfusion ratios of the frontal and occipital areas in patient and control group A. No difference in distribution was observed.



**Fig. 3.** Distribution of perfusion ratios of the temporal and parietal areas in patient and control group A. Although some patients showed relatively lower perfusion no statistical difference in distribution was observed as a group.

기억장애를 포함한 다양한 인지능의 저하를 보였으며 신경정신학적 검사 결과 CDR 점수는 1에서 4 사이, BDR은 0에서 10 사이의 값을 보였다. MRI 결과 이 집단에서도 총 5예(45%)에서 허혈 또는 경색병변이 관찰되었으며 이중 2예에서는 작은 병변이었으나 3예(25%)에서는 여러개의 유의한 병변이 관찰되었다. 환자군에서 MRI 소견이 정상인 경우는 없었으며 허혈성병변이 없는 전 6예를 포함하여 총 9예에서 뇌위축이 관찰되었다.

뇌혈류 SPECT의 육안판독 결과 정상소견을 보인 환자는 없었으며, 양쪽 전두엽-측두엽-두정엽에 심한

혈류저하가 관찰된 환자가 2예, 우측 측두엽-두정엽 및 좌측 측두엽-두정엽 유의한 혈류저하를 보인 환자가 각각 1예씩 있었다. 1예에서는 좌측 측두엽-두정엽에 경미한 혈류저하가 의심되었다. 나머지 환자에서는 주로 전두엽의 혈류가 측두엽 또는 두정엽과 함께 저하되어 있었으며 좌측 측두엽이나 두정엽만 저하된 환자도 1예씩 있었다. MRI 검사에서 유의한 허혈성 병변을 보인 3예는 Table 1의 5, 6, 8번 환자로서 각각 양쪽 전두-두정엽, 한쪽 측두엽, 그리고 한쪽 두정엽의 혈류저하를 보이고 있었다. SPECT의 육안 소견만으로는 환자군과 대조군 A를 신뢰성있게 감별할

**Table 2. Clinical, MRI and SPECT Findings in PAD Group**

No.	Age	Sex	Age of Onset	NP test		Symptoms**					MRI		Region of SPECT
				BDR	CDR	M	L	A	S	E	Ischemia	atrophy	Hypoperfusion*
1	73	F	72	6	2	+	-	+	+	-	Tiny	+	Rt T & P
2	67	M	66	1	1	+	-	+	-	+	No ischemia	+	Both F & T & P
3	70	M	65	7	2	+	+	+	+	+	No ischemia	++	Lt T & P
4	77	F	74	10	4	+	-	+	-	+	No ischemia	+	Both F
5	76	M	75	3	2	+	-	+	+	+	Multiple	++	Both F & P
6	67	M	63	5	2	+	+	+	+	+	Multiple	-	Lt T
7	78	M	72	3	2	+	-	+	+	+	No ischemia	+	Mild Lt T & P
8	70	F	67	5	2	+	-	+	+	+	Multiple	-	Mild Rt P
9	82	F	80	0	1	+	-	+	+	-	Tiny	+	Mild Lt T
10	80	F	75	7	3	+	+	+	+	+	No ischemia	++	Both F & T & P
11	60	F	57			+	+	+	+	+	No ischemia	++	Mild both F

NP test: neuropsychiatric test,

BDR: Blessed dementia rating CDR: clinical dementia rating,

\*\*M: memory loss, L: language, A: Abstractions or calculation,

S: visuospatial orientation, P: executive abilities

\*F: frontal, T: temporal, P: parietal, Rt: right, Lt: left

**Table 3. Mean Temporal to Cerebellar Ratio in PAD and Control Group**

Region	AD Group	Control Group	P value
Right		Control-A	0.88±0.05 0.14
Temporal	0.86±0.06	CA-no ischemia	0.89±0.05 0.09
		Control-B	0.92±0.03 0.003
Left		Control-A	0.86±0.05 0.2
Temporal	0.85±0.04	CA-no ischemia	0.88±0.03 0.03
		Control-B	0.93±0.04 0.001

**Table 4. Mean Parietal to Cerebellar Ratio in PAD and Control Group**

Region	AD Group	Control Group	P value
Right		Control-A	0.87±0.05 0.07
Parietal	0.843±0.05	CA-no ischemia	0.88±0.05 0.05
		Control-B	0.90±0.05 0.005
Left		Control-A	0.84±0.06 0.17
Parietal	0.84±0.06	CA-no ischemia	0.87±0.05 0.1
		Control-B	0.91±0.05 0.006

만한 특징적인 혈류양상을 발견할 수 없었다.

### 3. AD군과 대조군의 국소혈류비에 대한 정량분석 결과

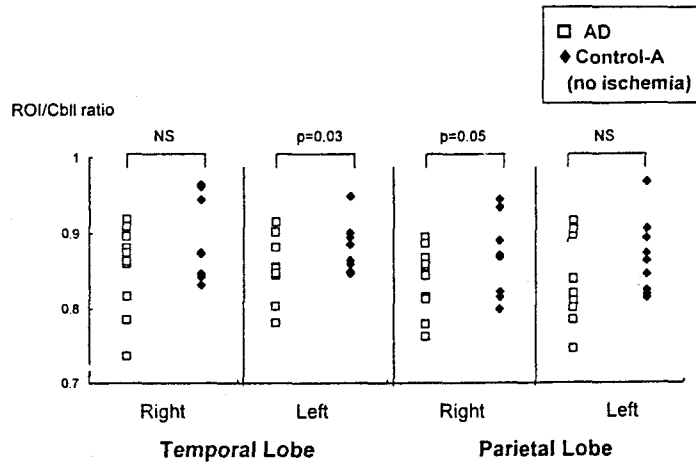
#### 1) AD군과 대조군A의 비교

AD군과 대조군A의 부위별 섭취비의 분포는 Fig. 2,3과 같으며 두군간 국소혈류비의 분포에 심한 중복이 있었다. AD군과 대조군A의 뇌영역별 평균 혈류비는 우측 측두엽이 0.86±0.06 대 0.88±0.05, 좌측 측두엽이 0.85±0.04 대 0.86±0.05, 우측 두정엽이 0.84±0.05 대 0.87±0.05, 그리고 좌측 두정엽이 0.86±0.06 대 0.88±0.05로 모두 유의한 차이가 없었으며(p>0.05), 전두엽 및 후두엽에도 역시 유의한 혈류비 차이

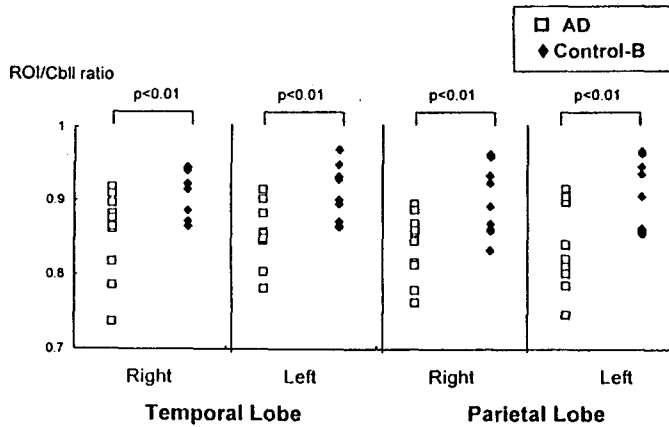
가 없었다.

#### 2) AD군과 유의한 허혈성 뇌병변이 없는 대조군A의 비교

두군에서 보인 영역별 혈류비 분포의 중복에 대한 허혈성병변의 영향을 조사하기 위해 대조군A에서 MRI에서 유의한 허혈성 병변이 있는 3예를 빼고 분석을 반복하였다. 그 결과 두군간 측두엽 및 두정엽의 국소 혈류비 분포의 중복이 감소되었으며(Fig. 3), 대조군의 양측 측두엽 및 두정엽의 평균 혈류비가 증가되어 이들 영역에서 두군간 평균 혈류비의 차이에 대한 통계적 유의성이 증가되었으며 이중 좌측 측두엽과 우측두정엽에서는 유의한 차이가 관찰되었다(p<0.05, Table3, 4). 따라서 대조군에서 허혈성 뇌병변이



**Fig. 4.** Distribution of perfusion ratios of the temporal and parietal areas in patient and control group A after excluding 3 controls with significant ischemic lesions as detected by MRI. More PAD patients showed relatively lower perfusion and the difference was statistically significant in the left temporal and right parietal lobes.



**Fig. 5.** Distribution of perfusion ratios of the temporal and parietal areas in patient and control group B, composed of a new set of age matched controls. The difference in perfusion distribution in these regions showed a more prominent difference, which was significant to a p value of under 0.01.

있는 자를 제외시켰을 경우에는 대조군의(평균 국소 혈류비-2×표준편차)를 기준으로 하였을때 한쪽 측두엽-두정엽의 혈류비 저하는 AD의 진단에 대해 18% (2/11) 예민도를, 한쪽 측두엽 또는 두정엽의 혈류비 저하는 36%(4/11)의 예민도를 보였다.

**3) AD군과 별도로 선정한 건강한 대조군B의 비교**  
대조군B에서 측두엽 및 두정엽의 국소 혈류비 분포는 Fig. 4와 같으며 대조군의 혈류비가 AD군에 비해

현저히 높은 분포를 보였으며 양쪽 측두엽 및 두정엽의 평균 혈류비에 매우 유의한 차이가 관찰되었다(모두 p<0.01). 대조군B에서(평균 혈류비-2×표준편차)를 기준으로 하였을때 한쪽 측두엽-두정엽의 혈류비 저하는 AD의 진단에 대해 36%(4/11) 예민도를 한쪽 측두엽 또는 두정엽의 혈류비 저하는 55%(6/11)의 예민도를 보였다.

## 고 찰

알츠하이머병(AD)에서 뇌혈류 SPECT의 유용성을 조사한 연구문헌을 살펴보면 SPECT의 진단성적에 있어서 보고자 마다 많은 차이가 있음을 볼수 있다. 양쪽 측두-두정엽의 혈류저하가 AD에 특이적인 소견임에는 이견이 없으나<sup>5-10)</sup> 이러한 소견이 관찰되는 환자는 일부뿐이라 예민도가 낮아 임상적인 유용성이 없다는 보고도 있다<sup>13)</sup>. 혈류양상 또는 정량분석으로 좋은 진단성적을 관찰한 보고도 여럿 있는 반면 다른 질환과 중복이 많기 때문에 SPECT 단독으로는 AD를 정확히 진단하기 어렵다는 주장도 적지않다<sup>15-17)</sup>. 이와 같이 SPECT를 이용한 AD의 진단성적에 보고자에 따라 차이가 있는 원인중 하나로 환자군이나 대조군을 선정함에 있어서 서로 기준이 다르다는 점을 생각할 수 있다. 그 예로 환자군에 65세 이하의 저연령에서 AD가 발현한 환자가 대상에 많이 포함된 경우, 대조군의 평균 나이가 비교적 적은 경우, 그리고 환자 또는 대조군에 방사선학적 뇌병변이 있는 자를 제외시킨 경우에는 모두가 연구결과에서 SPECT의 진단성적을 높이는 효과 (positive bias)를 가져온다.

환자의 AD 발생연령에 따른 뇌혈류 평가가 연구결과에 영향을 미칠 수 있다. 저연령에 발현한 AD (dementia of Alzheimer type: DAT)는 고연령에 발현한 군 (senile dementia of Alzheimer type: SDAT)과 달리 증상이 급속히 악화되며 측두-두정엽의 대사 및 혈류저하가 더 현저하고 고령에 발현한 군에서는 나이가 많아질수록 천천히 진행하고 뇌전반의 대사가 미만성으로 감소하여 특징적인 측두-두정엽 혈류저하 소견이 둔화된다<sup>18)</sup>. 따라서 측두-두정엽 혈류의 상대적인 저하를 지표로 이용하는 SPECT 연구에서는 저연령 발병 환자가 적고 대상환자의 나이가 많을수록 진단성적이 떨어지게 된다. 반대로 대조군의 경우는 정상 고령화 과정으로 측두-두정엽 영역의 상대 혈류가 점진적으로 저하되기 때문에<sup>19)</sup> 고령의 환자군과 연령분포가 같은 대조군을 대상으로 하는 연구에서는 혈류양상만으로 두군을 감별하기 어려워진다. 본 연구에서는 환자군이 모두 65세 이후에 발병한 SDAT형의 환자였으며 환자군과 대조군 모두 나이가 많은 자만 포함되어 두 군간의 감별성적이 다른 연구

의 보고보다 낮았던 이유 중 하나로 생각된다.

연구에 따라서는 CT 또는 MRI에 뇌병변이 없는 자만 대상에 포함시키기도 하는데 뇌에 허혈성 병변이 있는 자를 환자 또는 대조군에서 제외시킬 경우에는 이를 포함시킬 경우보다 SPECT를 이용한 진단성적이 좋아진다. 이는 허혈성 병변이 산발적인 혈류저하 부위를 만들어 두군의 특징적인 혈류양상을 감추며 따라서 감별력이 저하되기 때문이다. 임상적으로 AD 환자라고 해서 뇌혈관 질환이 생기지 않는 것이 아니며 오히려 뇌혈관 질환이 AD의 발생과 관련이 있다고 여겨지고 있고 혼합형 치매도 적지 않다<sup>20)</sup>. 허혈성 뇌병변이 있다고 해서 모두 치매가 생기는 것이 아니며 오히려 치매가 없는 뇌혈관질환 환자가 더 많다는 점을 고려한다면 AD의 진단에 대한 연구에서 허혈성 뇌병변을 배제하고 연구대상을 선정하여야 한다고 할 수 없다. 실제로 허혈성 병변은 나이가 많아짐에 따라 치매가 없는 노인에서나 AD 환자에서나 모두 흔하게 발견된다. Duara 등<sup>21)</sup>은 방사선학적 소견을 고려치 않은 대조군과 HIS로 분류한 PAD군에서 MRI를 시행하여 저연령 대조군의 6% 와 고연령 대조군의 36%, 그리고 PAD군의 32%에서 허혈성으로 생각되는 병변을 관찰하였다. 본 연구에서도 대조군의 25%와 PAD군의 27%에서 MRI로 허혈성 뇌병변을 발견하였으므로 몇몇 다른 연구에서 이용한 환자군 또는 정상 대조군과는 대상의 성격이 다르다. 따라서 대조군의 50%에서 관찰된 유의한 국소 관류감소 소견은 치매와 무관한 이와같은 병변의 영향을 반영한다고 생각되었다. Duara 등<sup>21)</sup>은 PET로 대사이상을 평가하여 저연령 대조군은 34%에서 고연령 대조군은 54%에서 국소대사 이상을 발견하였다. 이와같은 이유로 본 연구에서 대조군A의 많은 수에서 뇌병변에 의한 혈류저하 부위가 관찰된 것이 AD 환자의 특징적인 혈류이상 양상의 검출을 어렵게 했을 것이라 생각되었다. 임상적 및 방사선학적 소견상 질환이환의 증거가 없는 연령분포가 같은 대상을 대조군으로 이용하여 비교했을 때 (대조군B) 두군간 뇌혈류양상의 차이가 뚜렷해진 사실이 이를 뒷받침한다.

이러한 일련의 사실은 환자군과 대조군을 선정할때 연구목적에 따라 상당히 신중해야 함을 시사한다. 연구대상에서 허혈성 뇌질환 소견이 있는 자를 제외할 것인지의 여부는 연구의 목적에 따라 결정하여야 할



것이다. 가령 치매의 원인으로서 AD에 대한 SPECT의 감별능력을 조사하고자 하는 경우에는 대조군에서 허혈성 뇌병변이 있는 대상을 제외하는 것은 적절치 못하며, 반면 순수한 AD에 의한 뇌혈류양상을 조사하거나 질병의 병태생리를 연구할때 또는 새로운 치료법의 효과를 연구할때와 같이 균일한 집단의 환자일 필요가 있을 경우에는 허혈성 질환의 영향을 배제하는 것이 적절하다고 생각된다<sup>22)</sup>.

AD의 임상적인 진단에 있어서 NINCDS-ADRDA 기준에 따르면 임상검진과 신경정신학적인 검사로 치매를 확인하고 치매를 설명할 수 있는 다른 질환을 배제하였을 때 PAD로 진단이 가능하다. 치매의 다른 원인으로서 혈관성 치매를 배제할때 일반적으로 방사선학적 소견에 의존하지 않으며 뇌졸중의 발생후에 오는 계단식의 증상악화 여부(DSM-III R 기준) 또는 HIS 점수를 기준으로 사용한다<sup>23,24)</sup>. 즉 CT 또는 MRI에서 허혈성 병변이 관찰되더라도 치매의 발단이 되는 뇌졸중 병력이 없으면 혈관성 치매로 분류되지 않는다. 부검확인 연구결과 DSM-III R 또는 HIS 점수의 기준을 적용하였을때 AD 진단의 특이도는 높고 VD 진단의 특이도가 낮은 것으로 보고되고 있으나<sup>25,26)</sup>, 이론적으로는 뇌졸중 병력이 있는 AD는 VD로, 임상적인 뇌졸중으로 발현되지 않은 VD는 AD로 잘못 분류될 소지가 있다. Davous 등은 PAD 환자 30례의 부검결과 29%에서 혈관성치매를 관찰하였다<sup>27)</sup>. 이러한 결과는 집단에 따라서 임상적으로 판정한 PAD군 내에 뇌졸중의 병력이 없는 VD 환자가 섞일 수 있음을 시사한다. 특히 우리나라에 뇌혈관성 질환의 빈도가 구미보다 높다는 것을 고려하면 혈관성치매의 빈도가 구미의 경우보다 높다면 혈관성치매를 배제하는 기준에 구미의 것을 그대로 적용하는 것이 적절하지 않을 수 있다.

본 연구는 지역주민을 대상으로 선별검사를 시행하고 엄격한 진단기준을 적용한 잘 계획된 연구라는데 의의가 크다. 그러나 문제점으로 환자군 및 대조군의 수가 충분치 못한점을 들 수 있다. MRI에 나타난 각각의 허혈병변이 SPECT에서 어떠한 양상의 혈류이상으로 나타나 정량에 영향을 끼쳤는지를 분석하지 못하였으며 혈류비 정량에 뇌위축에 의한 부분용적효과(partial volume effect)를 보정하지 못하였다.

본 연구의 대조군A에서 MRI에서 허혈성 뇌병변이

발견된 사람을 대상에서 제외하였을 때 SPECT에 의한 AD 감별진단능이 향상되었다. 그러나 실제 임상적인 상황에서는 허혈성 뇌병변이 없는 제한된 경우에 SPECT 소견으로 AD를 진단할 수 있다는 것을 뜻한다. 따라서 방사선학적 검사 소견을 참조하여 허혈성 뇌병변 부위를 제외하고 나머지 대뇌부위의 혈류양상을 평가하는 것이 SPECT의 AD 진단성적을 향상시킬 수 있다고 생각한다. 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

본 연구에서는 <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT를 이용한 AD의 진단에서 허혈성 뇌병변의 유무와 대조군의 선정방법이 진단성적에 미치는 영향을 조사하기 위하여 지역주민을 대상으로 진단된 PAD군 11례와 연령을 맞춘 대조군 12례에서 SPECT를 시행하여 국소 혈류비를 분석하였다. MRI 소견을 조사한 결과 PAD군의 27% (3/11)와 대조군의 25% (3/12)에 유의한 뇌허혈 또는 경색 병변이 관찰되었다. 뇌병변의 유무와 관계없이 두군을 비교한 결과 측두엽이나 두정엽에 평균 혈류비의 유의한 차이가 없었으며 두군을 신뢰성있게 감별할 만한 특징적인 혈류양상을 발견하지 못하였다. 그러나 뇌 허혈병변이 있는 자를 대조군에서 제외시켰을 때 두군의 측두엽 및 두정엽 혈류비의 차이가 증가하였다. 또 별도로 설정한 건강한 대조군과 비교한 결과 같은 부위의 혈류비에 현저한 차이가 관찰되었다. 이상의 결과로 뇌혈류 SPECT에 의한 AD의 진단성적은 연구대상의 선정에 의해 영향을 받으며 특히 허혈성 뇌병변의 유무는 연구결과에 많은 영향을 미친다고 생각되었다. 향후 허혈성 뇌병변에 의한 영향을 해결하기 위해 SPECT 영상을 방사선학적 검사와 함께 평가하는 방법에 대한 연구가 필요하다고 사료되었다.

## REFERENCES

- 1) Wade JPH, Mirsen TR, Hachinskivcv: *The clinical diagnosis of Alzheimer's disease*. Arch Neurol 44:27-29, 1987
- 2) Consensus Conference: *Differential diagnosis of dementing diseases*. JAMA 258: 3411-3416,

1987

- 3) Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. Neurology* 34: 939-944, 1984
- 4) Messa C, Perani D, Lucignani G, Zenorini A, Zito F, Rizzo G, Grassi F, Sole AD, Franceschi M, Gilardi MC, Fazio F: *High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: Comparison with fluorine-18-FDG PET* *JNM* 35: 210-216, 1994
- 5) Perani D, Piero VD, Vallar G, Cappa S, Messa C, bottini G, Berti A, Passafiume D, Scarlato G, Gerundini P, Lenzi GL, Fazio F: *Technetium-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral perfusion early Alzheimer's disease. J Nucl Med* 29: 1507-1514, 1988
- 6) Hellman RS, Tifkosky RS, Collier BD, Hoffman RG, Palmer DW, Glatt SL, Antuono PG, Isitman AT, Papke RA: *Alzheimer disease: Quantitative analysis of I-123-iodoamphetamine SPECT brain imaging. Radiology* 172: 183-188, 1989
- 7) Ohnishi T, Hoshi H, Nagamachi S, Jinnouchi S, Futami S, Watanabe K, Mitsuyam Y: *Regional cerebral blood flow study with I-123-IMP in patients with degenerative dementia. AJNR* 12:513-520, 1991
- 8) Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A: *The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: A prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. J Nucl Med* 33: 181-185, 1992
- 9) Montaldi D, Brooks DN, McColl JH, Wyper D, Patterson J, Barron E, McCulloch J: *Measurements of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiat* 53: 33-38, 1990
- 10) O'Mahony D, Coffey J, Murphy J, O'hare N, Hamilton D, Freyne P, Walsh JB, Coakley D: *The discriminant value of semiquantitative SPECT data in mild Alzheimer's disease. J Nucl Med* 35:1450-1455, 1994
- 11) Launes J, Sulkava R, Erkinjuntti T, Nikkinen P, Lindroth L, Liewendahl K, Iivanainen M: *99mTc-HMPAO SPECT in suspected dementia. Nuclear Medicine Comm* 12:757:765, 1991
- 12) Burns A, Philpot M, Costa DC, Ell PJ, Levy R: *The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:248-253, 1989
- 13) Powers WJ, Perlmutter JS, Videen TO, Herscovitch P, Griffeth LK, Royal HD, Siegel BA, Morris JC, Berg L: *Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. Neurology* 42: 765-770, 1992
- 14) Weinstein HC, Scheltens P, Hijdra A, van Royen EA: *Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease(II). Clin Neurol Neurosurgery* 95:81-91, 1993
- 15) Neary D, Snowden JS, Shields RA, Burjan AWI, Northen B, MacDermott N, Prescott MC, Testa HJ: *Single photon emission tomography using 99mTc-HMPAO in the investigation of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 1101-1109, 1987
- 16) Weinstein HC, Haan J, Van Royen EA, Derix MMA, Lanser JBK, Van der Zant F, Dunnewold RJW, van Kroonenburgh MJPG, Pauwels EKJ, Van der Velde EA, Hijdra A, Buruma OJS: *SPECT in the diagnosis of Alzheimer disease and multi-infarct-dementia. Clin Neurol Neurosurg* 93:39-43, 1991
- 17) Battistin L, Pizzolato G, Dam M, Ponza I, Borsato N, Zanco PL, Ferlin G: *Regional cerebral blood flow study with 99cTc-Hexamethyl-Propyleneamine Oxime Single Photon Emission Tomography in Alzheimer's and multi-infarct dementia. Eur Neurol* 30:296-301, 1990
- 18) Small GW, Kuhl DE, Riege WH, Denson G, Fujikawa DG, Ashford JW, Metter EJ, Mazziotta JC: *Cerebral glucose metabolic patterns in Alzheimer's disease: Effect of gender and age at dementia onset. Arch Gen Psychiatry* 46:527-532, 1989
- 19) Haffman JM, Guze BH, Hawk TC, Pahl JP, Sumida R, Baxter LR, Mazziotta JC, Phelps ME: *cerebral glucose metabolism in normal individuals: effects of aging, sex, and handedness. Neurology*, 38 (Suppl.1): 371-381, 1988
- 20) Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS,

- Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebat LE, Hennekens CH, Taylor JO: *Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: Higher than previously reported.* *JAMA* 262:2551-2556, 1989
- 21) Duara R, Barker W, Loewenstein D, Pascal S, Bowen B: *Sensitivity and specificity of Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia.* *Eur Neurol* 29: 9-15, 1989
- 22) Berg L, Hughes CP, Coben LA, Danziger WL, Martin RL, Knesevich J: *Mild senile dementia of Alzheimer type: Research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:962-968, 1982
- 23) Butler-RN; Ahronheim-J; Fillit-H; Rapoport-SI; Tatemichi-TK: *Vascular dementia: How to make the diagnosis in office practice.* *Geriatrics* 48(12): 39-42, 1993
- 24) Loeb-C; Gandolfo-C: *Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia.* *Stroke* 14 (3): 399-401, 1983
- 25) Koyama-K; Hirasawa-H; Karasawa-A; Yoshimura-M: *Validity of clinical diagnosis in age-associated dementia* *Nippon-Ronen-Igakkai-Zasshi.* 30(9): 765-770, 1993
- 26) Fischer-P; Jellinger-K; Gatterer-G; Danielczyk-W: *Prospective neuropathological validation of Hachinski's Ischaemic Score in dementias.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54(7):580-583, 1991
- 27) Davous-P; Fallet-Bianco-C; Lamour-Y; Roudier-M: *Neuropathologic validation of clinical diagnosis of senile dementia of the Alzheimer type.* *Encephale* 17(1): 23-28, 1991
-