

[I-123]IPT SPECT를 이용한 정상인과 파킨슨 환자의 도파민 운반체의 영상화 및 단순화된 정량분석 방법들의 비교연구

울산대학교 서울중앙병원 핵의학과*, 신경과#, 경기대학교 물리학과†

봉정균*[†] · 김희중* · 임주혁# · 양승오* · 문대혁*
류진숙* · 남기표* · 천준홍* · 권수일[†] · 이희경*

= Abstract =

A Study of Dopamine Transporter Imaging and Comparison of Noninvasive Simplified Quantitative Methods in Normal Controls and Parkinson's Patients

Jung Kyun Bong, B.S.*[†], Hee-Joung Kim, Ph.D.*[†], Joo-Hyuck Im, M.D.[#]
Seoung-Oh Yang, M.D.*[†], Dae Hyuk Moon, M.D.*[†], Jin-Sook Ryu, M.D.*[†]
Ki-Pyo Nam, B.S.*[†], Jun-Hong Cheon, B.S.*[†], Soo Il Kwon, Ph.D.[†]
and Hee Kyung Lee, M.D.*[†]

Departments of Nuclear Medicine and Neurology# Asan Medical Center, University of Ulsan, Department of Physics[†], Kyonggi University, Seoul Korea*

The purpose of this study was to compare the specific binding ratio method with model-based methods in estimating the transporter parameter k_3/k_4 in normal controls and Parkinson's patients with [I-123]IPT SPECT and to evaluate the usefulness of [I-123]IPT SPECT. 6.5 ± 1.1 mCi (239.0 ± 40.3 MBq) of [¹²³I]IPT was intravenously injected as a bolus into six normal controls (age: 45 ± 13) and seventeen patients (age: 55 ± 8) with Parkinson's disease (PD). The transporter parameter k_3/k_4 was derived using the Ichise's graphical method (R_v) and Lassen's area ratio method (R_A) for the dynamic IPT SPECT data without blood samples. Then, the relationships between the transporter parameter R_v , R_A and the ratio of (BG-OCC)/OCC at 115 minutes were evaluated by linear regression analysis. R_v s by Ichise's graphical method for NC and PD were 2.08 ± 0.29 and 0.78 ± 0.31 , respectively. R_A s by Lassen's area ratio method for NC and PD were 1.48 ± 0.16 and 0.65 ± 0.24 , respectively. The correlation coefficients between (BG-OCC)/OCC and R_v , (BG-OCC)/OCC and R_A , and R_v and R_A were 0.93, 0.90, 0.99 and their corresponding slopes were 0.54, 0.34, and 0.65, respectively. The R_v and R_A of NC were significantly higher than the ones of PD. That is, the k_3/k_4 of NC was clearly separated from the one of PD. k_3/k_4 showed a good correlation with the ratio of (BG-OCC)/OCC. The results indicate that the noninvasive simplified quantitative methods may be useful to measure the transporter parameter k_3/k_4 and the specific binding ratio method can be used for quantitative studies of dopamine transporter with [I-123]IPT SPECT in humans brains.

Key Words : IPT, SPECT, Dopamine transporter, Specific binding ratio method, Graphical method, Area ratio method

* 이 논문은 일부 동위원소 개발연구 연구비 지원(CRAM1-4)과 일부 아산생명과학연구소 연구비 지원(95-127, 96-127)에 의한 것임.

서 론

최근 몇 년간에 걸쳐, I-123을 이용하여 도파민 수용체 또는 운반체 영상을 위한 방사성의약품들이 많이 개발되어왔다. 이런 방사성의약품의 개발은 파킨슨병, 헌팅턴무도병, 뚜렛증상들과 같은 운동장애와 신경정신질환을 연구하는데 유용하게 사용되어왔다¹⁻⁵⁾. N-(3-Iodopropene-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl)tropane(IPT) 또한 이런 방사성의약품들중의 하나로 위와같은 질환을 진단하는데 사용된다¹⁾. 본 연구는 파킨슨환자의 도파민 운반체양이 정상인의 도파민 운반체양보다 감소한다는 사실을 참고하여 [I-123]IPT 단일광자방출전산화촬영(SPECT)을 이용 도파민 운반체를 영상화한 후 정량분석하여 파킨슨 병을 진단하는데 있어서의 [I-123]IPT 유용성을 알아보고자 하였다.

시냅스전 방사배위자들은 도파민 신진대사^{6, 7)}와 운반체 부위⁸⁻¹²⁾ 그리고 소수포성 운반체들¹³⁾을 측정하기 위해 사용되는 추적자들로써 주로 PET에서 연구 이용되어왔다. IPT는 SPECT에서 사용하는 시냅스전 방사배위자중의 하나로써 선택적으로 도파민 운반체에 결합하는 코카인 유사화합물이다. 그밖에도 SPECT에서 사용하는 도파민 운반체에 결합하는 방사배위자들로서 mazindol, GBR-12909와 beta-CIT(RTI-55) 등이 있다. 이 중 IPT는 도파민 운반체 추적자로서 좋은 특성을 가지고 있다고 알려져 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

SPECT를 이용하여 획득한 도파민 운반체 데이터를 정량분석하는데는 여러 가지 기술적인 어려움이 따르고, 그중 입력 함수(input function)를 얻기위해 짧은 시간동안 많은 혈액들을 분석하는 것은 많은 노력과 시간뿐만아니라 필요한 장비를 갖춘 시설도 필요하다. 그러므로, 입력 함수가 사용되지않는 도파민 운반체 데이터 분석을 위해 일반적으로 단순화된 분석방법을 많이 사용하여왔다. 저자들은 IPT SPECT를 이용한 도파민 운반체에 대해서 115분에서의 선조체/후두엽(BG/OCC) 비율, (BG-OCC)/OCC 비율, 그리고 0분부터 5분간격으로 2시간동안 추적된 특이 결합등과 같은 방법을 이용하여 데이터를 분석한 후 그 결과를 발표한 바 있다¹⁷⁾. 특히 이런 분석 방법들중 반정성적 정량분석을 위하여(BG-OCC)/OCC 비율을 사

용해왔다. 그러나, 이러한 특이결합비율 분석방법은 수용체에 관련되지 않은 요소들, 즉, 주변제거(peripheral clearance), 혈장단백질 또는 뇌조직에 대한 비특이결합, 국소뇌혈류, 그리고 동적 데이터중에서 어느 시간 데이터를 이용하여 비율을 구하는가 등에 의해서 영향을 받는다. 그러므로, (BG-OCC)/OCC 비율은 운반체 매개변수 k_3/k_4 를 제공하는 정량분석방법들과 비교될 필요가 있다. 이러한 정량분석방법들은 도파민 수용체에 대한 양전자방출전산화단층촬영(PET)과 SPECT 데이터를 정량분석하는데 이용되어왔다¹⁸⁻²⁵⁾. IPT와 같이 도파민 운반체에 결합하는 방사성의약품중 beta-CIT가 이런 모형에 근거를 둔 방법들 즉, 그래픽분석방법, 역학적, 그리고 평형분석방법으로 연구한 결과가 보고되었다¹⁸⁾. 그러나, 이 분석방법들 모두가 혈액 데이터를 이용하였다.

정량분석을 하는데 중요한 운반체 매개변수는 결합전위(binding potential)이고, 이것은 도파민 운반체 농도와 친화도의 곱(B_{max}/K_D)과 같다. 정량분석을 하기위한 방법중 하나인 그래픽 분석 방법은 PET 데이터를 가지고 수용체 결합전위를 구하기위해 사용되어왔다²³⁾. 이 방법들은 앞에서 beta-CIT에 대해 설명한 것처럼 입력 함수를 요구하고, 대상자들간의 주변제거에 영향을 받는다. 그러나, 혈액 입력 함수를 사용하지않는 동적 SPECT 데이터 분석을 위한 그래픽 분석 방법이 최근에 Ichise 등에 의해 개발되었다고 보고되었다¹⁹⁾. 혈액 입력 함수를 사용하지않는 또다른 분석방법은 가역 결합 배위자의 항정 상태 원리에 바탕을 둔 추적된 특이결합과 비특이결합에 대한 방사능 곡선의 면적에 의한 비율에 의해 정량분석을 하는 것이다²²⁾.

이 연구의 목적은 도파민 운반체에 대한 [¹²³I]IPT SPECT 데이터의 정량분석을 위해 입력함수를 사용하지않는 새로운 그래픽 분석 방법과 추적된 특이결합과 비특이결합의 면적에 대한 비율을 이용한 분석 방법을 사용하여 운반체 매개변수 k_3/k_4 를 구하는 것이다. 그리고 정상인과 파킨슨 환자에 대해 이들 방법을 이용하여 구한 k_3/k_4 와 특이결합비율 분석인(BG-OCC)/OCC를 비교하고 이들의 유용성을 알아보기 위한 것이다.

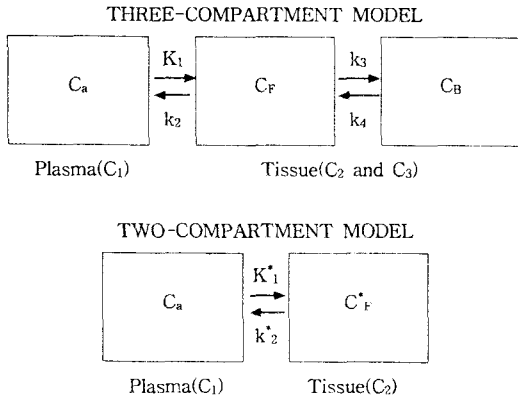


Fig. 1. Three- and two compartment models used to describe IPT kinetics. C_a =arterial plasma concentration; C_f and C_f^* =free tissue concentration in the basal ganglia and the occipital cortex, respectively; C_b =specifically bound tissue concentration in the basal ganglia.

이 론

그래픽 분석방법과 면적비율방법은 다중구획의 역학분석방법중 특별한 경우이다. 삼중구획모형(Fig. 1)은 혈장(C_1), 비특이(C_2) 그리고 도파민 운반체가 풍부한 선조체에 대한 도파민 운반체(C_3) 구획들로 정의된다²⁹. C_2 가 자유 그리고 비특이적으로 결합하는 하위구획들을 포함할지라도, 비특이결합은 항상 평형상태에 있다고 가정되어지고 그 크기는 무시할 수 있다고 고려한다. 이런 구획들내에서 배위자의 이동은 역학적 매개변수에 의해서 특성화되어진다. 즉, k_1 과 K_1^* 는 각각 선조체와 후두엽내의 전달율 상수들이고, 그리고, 혈류(rCBF)와 추출양의 곱과 같다. 그러나, k_2 , k_2^* , k_3 와 k_4 는 1차 속도상수이다(Fig. 1).

1. 그래픽 방법

순간 주사후 IPT 국소 시간 방사능 곡선은 다음식에 의해 그래픽 방법을 이용 분석되었다^{19, 23}.

$$\frac{\int_0^t C_{BG}(t) dt}{C_{BG}(t)} = a \frac{\int_0^t fC_a(t) dt}{C_{BG}(t)} + b \quad (1)$$

$$\frac{\int_0^t C_{occ}(t) dt}{C_{occ}(t)} = a' \frac{\int_0^t fC_a(t) dt}{C_{occ}(t)} + b' \quad (2)$$

위 식들은 방사성배위자가 혈장으로부터 조직까지 한방향으로 전달되는 시간에 대한 함수이다. 여기서, $C_{BG}(t)$ 와 $C_{occ}(t)$ 는 선조체와 후두엽에 대한 [¹²³I]IPT 방사능 농도이다. a와 b는 3중구획모형에 대한 기울기와 절편이고, 기울기 a는 $K_1/k_2(1+k_3/k_4) + V_p$ 이다. a'와 b'는 2중구획모형(비특이결합을 하는 한 개의 조직구획 C_2 와 입력함수 C_1)에 대한 기울기와 절편이고, 기울기 a'는 $K_1^*/k_2^* + V_p$ 이다. (1)식과 (2)식에서

$\int_0^t fC_a(t) dt$ 를 소거하면 다음식을 유도할 수 있다.

$$\frac{\int_0^t C_{BG}(t) dt}{C_{BG}(t)} = \left(\frac{a}{a'}\right) \frac{\int_0^t C_{occ}(t) dt}{C_{BG}(t)} + \left(-\frac{ab'}{a'}\right) \frac{C_{occ}(t)}{C_{BG}(t)} + b \quad (3)$$

(3)식은 다선형방정식이다. 회귀계수 a/a' , $-ab'/a'$, b는 다선형회귀분석에 의해서 구하였다. 계수 a/a' 는 평형에서 혈장의 자유배위자에 대한 i번째 조직구획의 농도의 비율로써 정의된 equilibrium distribution volume(EDV), V_1 에 관련되며 다음과 같다¹⁹.

$$\frac{a}{a'} = \frac{V_2 + V_3 + V_p}{V_2^* + V_p} \quad (4)$$

여기서, V_p 는 조직내에 있는 혈장부피이다. 만약 V_p 를 무시한다면, V_3/V_2 비율 R_v 는

$$R_v = \frac{V_3}{V_2} = \frac{k_3}{k_4} = \frac{a - a'}{a'} = \frac{a}{a'} - 1 \quad (5)$$

이다. 여기서, $V_2 = V_2^*$ 라고 가정한다.

2. 면적에 대한 비율을 이용한 방법

가역으로 결합하는 배위자에 적용할 수 있는 항정 상태 원리에 의하면 배위자의 국소 EDV, V는 다음식에 의해 계산될 수 있다^{19, 22}.

$$V = \frac{\int_0^\infty C_{RB}(t) dt}{\int_0^\infty fC_a(t) dt} \quad (6)$$

C_{RB} 와 $C_a(t)$ 는 각각 국소 뇌 방사능 농도와 총 혈장 농도를 나타내고, f 는 대사산물을 보정한 혈장에 대한 IPT 농도의 총 자유양이다. $fC_a(t)$ 를 앞의 그래픽 분석 방법처럼 소거하여 선조체와 후두엽에 대한 것으로 (6)식을 대신할 수 있다. 그러므로, 축적된 특이결합과 비특이결합의 방사능곡선에 대한 면적(R_A)의 비율은 다음과 같다.

$$R_A = \frac{\int_0^t C_{BG}(t)dt - \int_0^t C_{OCC}(t)dt}{\int_0^t C_{OCC}(t)dt} \quad (7)$$

$$\rightarrow \frac{V_3 + V_2 - V_2^*}{V_2^*}$$

$$= \frac{V_3}{V_2} = \frac{k_3}{k_4} (t \rightarrow \infty)$$

대상 및 방법

1. 연구 대상

정상인 6명(나이 : 45 ± 13)과 파킨슨 환자 17명(나이 : 55 ± 8)이 IPT SPECT 연구에 참가하였다. 정상인 6명중 5명이 여자, 1명이 남자였다. 또한 파킨슨 환자 17명중 8명이 여자이고, 9명이 남자였다.

2. 동적 SPECT 데이터 획득

IPT SPECT 촬영 하루전 모든 정상인과 환자에게 갑상선 보호를 위해 약 150 mg의 Lugol 용액을 하루에 3회로 나누어 매번 약 20 ml의 물에 타 마시게 하였다. 환자와 정상인에게 $[^{123}\text{I}]\text{IPT}$ (6.5 ± 1.1 mCi)를 순간 정맥주사한 후 $[^{123}\text{I}]$ 주사기에 남지 않도록 생리식염수로 다시 주사하였다. 동적 SPECT 데이터는 환자에게 주사 시작과 동시에 중간 에너지용 조준기를 장착한²⁸⁾ 삼중 헤드 SPECT 카메라(Triad 88 또는 Triad XLT, Trionix Research Lab., Twinsburg, OH)를 이용하여 얻었다. I-123은 한국 원자력병원에서 생산되는 것을 이용하였다. SPECT 데이터는 5분간격으로 2시간동안 얻어졌고, 데이터 획득을 위한 매개변수는 13.5 cm의 회전반경, 159 keV 중심 20% 에너지 식별 영역, 120개의 투사각이었다. 그리고, Triad 88은 화소크기 3.56 mm인 128×64

매트릭스, Triad XLT는 확대율 1.4를 이용 화소크기 3.2 mm인 128×128 매트릭스, 그리고 Triad 88은 연속획득, XLT는 단계별획득이었다.

3. 데이터 분석

영상들을 재구성하기전 노이즈(noise)를 줄이기위하여 매 5분 간격으로 얻은 24 단위 영상 데이터를 2 단위 영상씩 더하여 10분 영상을 매 5분 간격으로 촬영한 것으로 만들었다. 영상은 0.75 cycles/cm인 Hamming 필터를 이용하여 재구성하였다. 그리고 뇌에 대해 균일한 감쇠가 된다고 가정하여 Chang의 감쇠보정방법²⁷⁾을 이용하여 I-123 감쇠보정에 대해 감쇠상수 $\mu = 0.11 \text{ cm}^{-1}$ 를 적용하였다. 비교적 뇌의 경계부분이 명확한 10분 영상중 하나를 선택하여 시상면에서 AC-PC(anterior commissure-posterior commissure) 선에 해당되는 뇌기저에 평행하게 횡단면상을 재구성하였다. 관심영역은 좌선조체(LBG), 우선조체(RBG), 그리고 후두엽(OCC)에서 설정하였다 (Fig. 2, 3). 본 연구에서는 OCC가 충분히 크고 안정된 값을 가져 배후방사능 또는 비특이결합값으로 이용하였다. 관심영역의 평균값은 주사전 주사기의 방사능과 주사후 주사기와 카테터에 남아있는 $[^{123}\text{I}]\text{IPT}$ 의 방사능의 차이인 주사한 $[^{123}\text{I}]\text{IPT}$ 의 절대적 양과 영상을 획득한 시간을 측정한 후, 물리적 붕괴에 대해 보정하여 counts/minute/mCi/voxel 단위로 규격화하였다.

R_v 는 다선형회귀분석으로 각 변수들을 구한 후 a/a' 값으로부터 1을 빼주는 것에 의해 얻어졌다. R_v 와 R_A 의 값은 특이결합과 비특이결합에 대해 115분 동안 얻은 데이터를 이용하였다. 마지막에 획득된 단 시간점인 115분에서 특이결합(BG-OCC)에 대한 비특이결합(OCC)의 방사능농도의 비율이 계산되었다. 특이결합비율 방법의 유용성을 보기위하여, 간단한 선형회귀분석방법으로 그래픽방법이나 면적에 대한 비율을 이용한 방법과의 선형성을 계산하였다. 그리고 정량분석을 제공하는 그래픽 방법과 면적에 대한 비율을 이용한 방법의 선형성을 알아보았다.(BG-OCC)/OCC, R_v , 그리고 R_A 의 관계를 알아보기위하여 상관계수를 계산하였고, 각 분석방법으로 얻은 정상인과 파킨슨 환자에 대한 운반체 변수들의 구분을 알아보기 위하여 분산이 다른 두 표본에 대한 단측분포 t-검정



Fig. 2. Radioactivity distribution of [I-123]IPT after injection of 6.96 mCi (257.52 MBq) in a 49-yr-old female for normal control. Specific binding concentration to nonspecific binding concentration ratio was 4.30 at 115 minutes. R_v and R_A were 2.63 and 1.74, respectively. ROIs (regions of interest) were obtained for left basal ganglia, right basal ganglia, and occipital cortex

을 이용하였다.

결 과

정상인과 파킨슨 환자의 IPT 방사능 섭취는 주사 후 10분 이내 정점에 도달하였다. 그리고 선조체의 방사능 농도가 후두엽보다 느린 제거를 보였다. Fig. 2와 Fig. 3은 49세의 정상인 여자와 47세의 파킨슨 병을 가진 여자의 IPT 영상을 보여준다. 그리고 Fig. 4와 Fig. 5는 IPT 영상에 대응하는 국소 IPT 시간-방사능 곡선을 보여준다.

특이결합비율 분석방법으로 구한 정상인에 대한 115분(BG-OCC)/OCC 비율은 3.26 ± 0.73 이었고, 파킨슨 환자에 대한(BG-OCC)/OCC 비율은 1.10 ± 0.56 이었다. 다선형회귀분석에 의해 구한 정상인에 대한 기울기 a/a' 는 3.08 ± 0.29 이었고, 파킨슨 환자에 대한 a/a' 는 1.78 ± 0.31 이었다. 이 기울기 a/a' 를 이용하여 구한 정상인과 파킨슨 환자의 R_v 값은 각각 2.08 ± 0.29 와 0.78 ± 0.31 이었다. 그래픽 분석 방법으로 구한 정상인과 파킨슨 환자에 대한 R_v 값이 특이

결합비율 분석방법으로 구한(BG-OCC)/OCC 비율보다 작은 값을 보였다. 정상인과 파킨슨 환자의 R_A 값은 각각 1.46 ± 0.16 과 0.65 ± 0.24 이었다. R_A 값은 R_v 의 값보다도 낮은 결과를 나타내었다. 이미 IPT SPECT 데이터에 대한(BG-OCC)/OCC 비율은 115분에서 정상인과 파킨슨 환자에 대해 가장 뚜렷이 구분된다고 보고된 적이 있었다¹⁷⁾. 본 연구에서 구한(BG-OCC)/OCC, R_v , 그리고 R_A 의 결과에서도 정상인과 파킨슨 환자에 대한 구별이 뚜렷이 나타나는 것을 볼 수 있었다($p=2.61 \times 10^{-4}$ for (BG-OCC)/OCC, $p=7.32 \times 10^{-6}$ for R_v , $p=5.09 \times 10^{-7}$ for R_A)(Fig. 6). 정상인과 파킨슨 환자에 대해 Table 1은 세 분석방법에 의해 구한 결과를 요약한 것을 보여주고 있다.

선형회귀분석방법에 의해 얻은(BG-OCC)/OCC와 R_v 또는 R_A 는 각각 0.54와 0.34의 기울기를 가진 선형관계를 보였다. 그리고 R_A 와 R_v 는 기울기 0.65의 선형관계를 보였다.(BG-OCC)/OCC와 R_v 의 기울기가(BG-OCC)/OCC와 R_A 의 기울기보다 큰 값을 보였지만 상관계수($r=0.93$ for R_v , $r=0.90$ for R_A)는 거의 비슷한 값을 보였다. 이것은 특이결합비율 분석

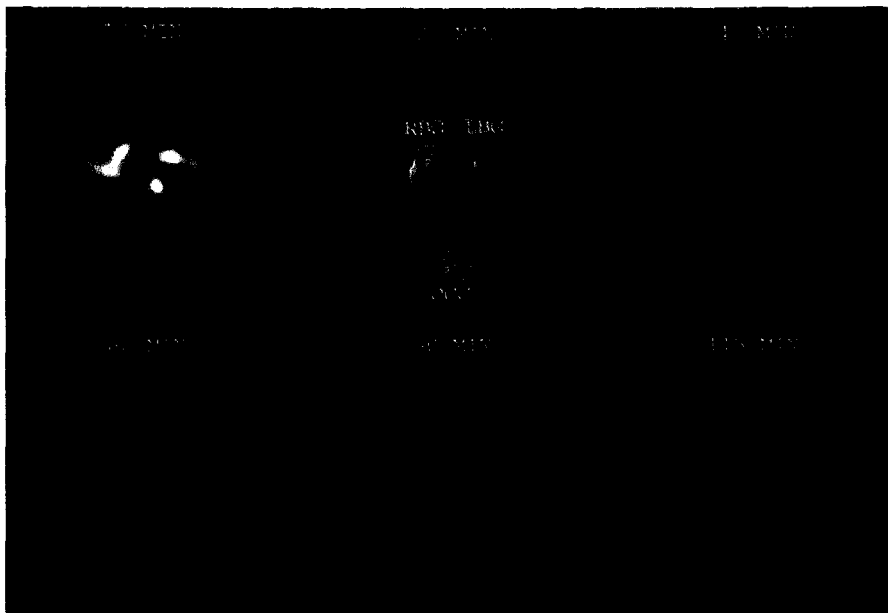


Fig. 3. Radioactivity distribution of [I-123]IPT after injection of 6.77 mCi (250.49 MBq) in a 47-yr-old female for Parkinson's patient. Specific binding concentration to nonspecific binding concentration ratio was 0.27 at 115 minutes. R_v and R_A were 0.42 and 0.40, respectively. ROIs (regions of interest) were obtained for left basal ganglia, right basal ganglia, and occipital cortex

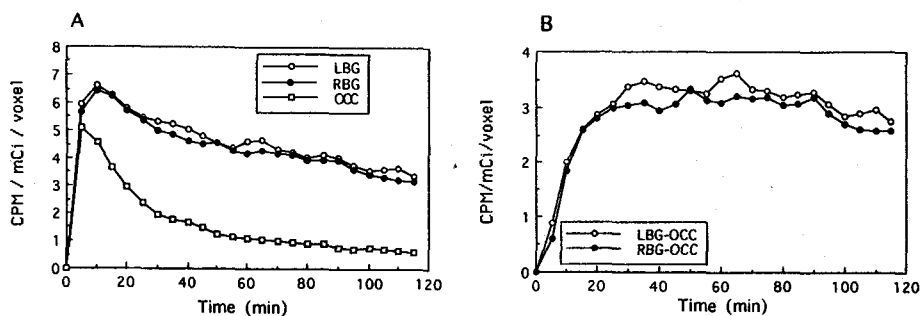


Fig. 4. Regional IPT activity curves for normal control of a 49-yr-old woman. (a) tissue curves, and (b) specific binding tissue curves.

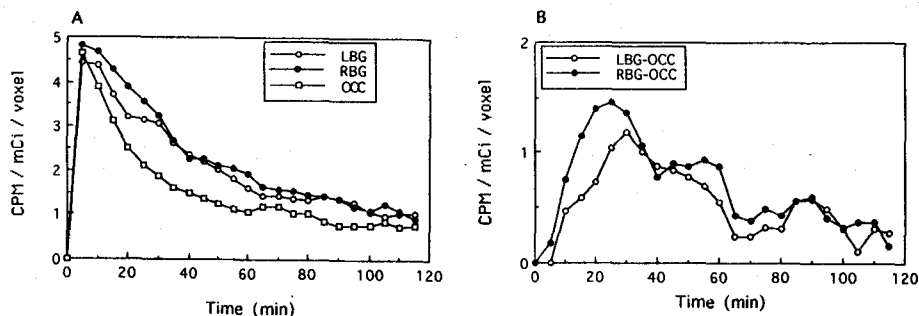


Fig. 5. Regional IPT activity curves for Parkinson's patient of a 47-yr-old woman. (a) tissue curves, and (b) specific binding tissue curves.

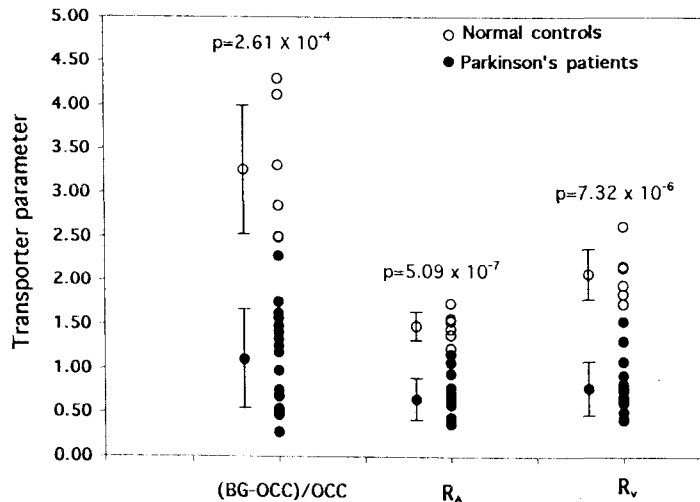


Fig. 6. (BG-OCC)/OCC, R_v , R_A for 6 normal controls and 17 Parkinson's patients. Open circles represent normal controls and closed circles represent Parkinson's patients.

Table 1. (BG-OCC), R_A , and R_v for Normal Controls and Parkinson's Patients

Subject	(BG-OCC)/OCC	R_v	R_A
Normal control	3.26 ± 0.73	2.08 ± 0.29	1.48 ± 0.16
Parkinson's patient	1.10 ± 0.56	0.78 ± 0.31	0.65 ± 0.24

BG: basal ganglia, OCC: occipital cortex, R_v : k_3/k_4 by graphical method, R_A : k_3/k_4 by area ratio method

방법에 의한 구한(BG-OCC)/OCC 비율이 그래픽 방법 또는 면적에 대한 비율을 이용한 방법에 의해 구한 k_3/k_4 와 좋은 상관관계를 보여준다. R_v 와 R_A 의 관계는 특이결합비율 분석방법과 비교했을 때보다 높은 상관계수($r=0.99$)를 보였다(Fig. 7).

고 찰

이 연구에서, 정상인과 파킨슨 환자에서 얻은 IPT SPECT 데이터로부터 이용한 도파민 운반체양의 지수인 k_3/k_4 를 측정하기 위해 그래픽방법, 면적에 의한 비율 방법, 그리고 특이결합비율 분석방법을 이용하였다. 그리고 이들 방법들로 구한 결과들을 정상인과 파킨슨 환자에 대해 비교하였다.

IPT SPECT를 이용하여 도파민 운반체양의 정량 분석은 대상자마다 주변신진대사와 주변제거 등에 뚜렷한 차이를 보이기 때문에 혈액 입력함수를 요구한다. 그러나, 입력함수가 사용되지않는 도파민 운반체 데이터 분석에 대해 특이결합비율 분석방법과 같은 반정성적 분석방법을 많이 사용해왔다. 하지만, 특이결합비율 분석방법은 운반체에 관련되지 않은 요소들, 즉 주변제거, 혈장단백질 또는 뇌조직에 대한 비특이 결합 그리고 국소뇌혈류, 분석시간 등과 같은 대상자들간의 차이에 의해 영향을 받기 때문에 이론적으로 제공된 정량분석 방법과 비교하여 특이결합비율 분석 방법에 대한 유용성을 확인하려 하였다.

Ichise의 그래픽 분석 방법(R_v)은 Logan 등에 의해 PET 데이터를 가지고 유도하여 가역 시스템에 적용할 수 있는 선형방정식을 이용한 것이다. 이 식은 혈액 입력함수가 사용되지않는 간단한 정량분석방법을 SPECT 데이터에서 유도한 방법이다. 축적된 특이결합과 비특이결합에 대한 방사능 곡선의 면적비율(R_A)은 PET 데이터를 이용하여 평형상태로 접근한다는 가정과 동맥에 대한 표본을 이용하지 않고 다중 방사성배위자 주입을 사용한 Blomqvist 등의 분석방법³⁰⁾을 이용하여 유도해낸 것이다.

본 연구에서 각 정량분석방법을 이용하여 정상인과 파킨슨 환자에 대해 비교 하였다(Table 1, Fig. 6).

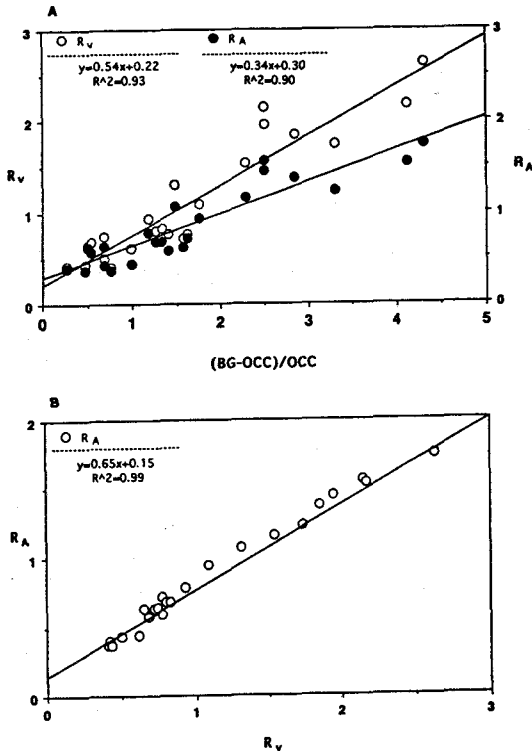


Fig. 7. Relationships among $(BG-OCC)/OCC$, R_v , and R_A . (a) the solid lines represent linear regressions of R_v and R_A with $(BG-OCC)/OCC$. (b) the solid line represent linear regression of R_A with R_v .

특이결합비율 분석방법으로 구한 115분에서의 $(BG-OCC)/OCC$ 비율이 정상인에서 R_v 나 R_A 에 의해 구한 값보다 높은 결과를 보여주었다. 또한, 파킨슨 환자에서도 유사한 결과를 보였다. 정상인과 파킨슨 환자의 구별에 대해서는 다른 두 방법보다는 낮지만, 좋은 결과를 보여주었다. IPT SPECT로 획득한 데이터를 이용하여 구한 R_v 결과에서 볼 수 있 것처럼 정상인과 파킨슨 환자에 대해 뚜렷한 구별을 보여주었다. 측정된 특이결합과 비특이결합에 대한 방사능 곡선의 면적비율로 구한 정상인과 파킨슨 환자의 R_A 결과는 $(BG-OCC)/OCC$, R_v 결과보다 낮은 값을 보였다. 그러나, 정상인과 파킨슨 환자와의 구별은 아주 좋은 것으로 나타났다. 다시말해서, 세 정량분석은 절대양에서는 차이가 나지만, 정상인과 파킨슨 환자를 구별하는데 있어서는 좋은 방법이라고 생각된다.

특이결합비율과 R_v 또는 R_A 의 관계는 Fig. 7에서 보는 것처럼 각각 다른 기용기를 가졌지만, 선형관계를 나타내었고, 상관계수가 거의 비슷한 결과를 보여주었다($r=0.93$ for R_v , $r=0.90$ for R_A). R_v 와 R_A 의 비교는 특이결합비율 분석방법과 비교한 것보다 상관계수가 훨씬 높게 나타났고($r=0.99$), 역시 Fig. 7에서 볼 수 있는 것처럼 선형관계를 보였다. 특이결합비율과 R_v 또는 R_A 의 상관계수는 R_v 와 R_A 의 상관계수보다 낮지만, IPT SPECT에 대한 정량분석을 하는데 있어서 R_v , R_A 그리고 특이결합비율 분석방법으로 얻은 결과가 좋은 상호관계를 가지고, 그리고 세 분석방법 모두 정상인과 파킨슨 환자에 대한 구별이 뚜렷하므로 115분에서의 $(BG-OCC)/OCC$ 비율을 측정함으로써 파킨슨 환자를 진단할 수 있다는 가능성을 보여주고 있다. 또한 이런 결과들은 세 정량분석방법 결과가 말해주는 것처럼 IPT SPECT가 파킨슨 병을 진단하는데 매우 유용한 것이라는 것을 보여준다.

결론적으로 비침습성 단순화된 정량분석 방법들뿐만 아니라 특이결합비율 분석방법도 IPT SPECT를 이용 사람 뇌의 도파민 운반체의 정량적 검사에 이용할 수 있으며, 그래픽 분석방법과 측정된 특이결합과 비특이결합의 방사능 곡선에 대한 면적 비율 분석방법이 2 시간동안의 동적데이터를 필요로 하는데 비해 특이결합비율 분석방법이 115분에서의 $(BG-OCC)/OCC$ 비율만을 필요로 함으로 $[^{123}I]IPT$ 의 활용성을 한층 더 높일 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 정상인과 파킨슨 환자의 $[I-^{123}]IPT$ SPECT 데이터를 이용하여 그래픽 분석방법과 측정된 특이결합과 비특이결합의 면적에 대한 비율을 이용한 분석방법으로 얻은 k_3/k_4 와 조직방사능비를 비교하고 $[I-^{123}]IPT$ SPECT의 유용성을 알아보기 위한 것이다.

방법 : $[I-^{123}]IPT(6.5 \pm 1.1 \text{ mCi})$ 를 6명의 정상인(나이: 45 ± 13)과 17명의 파킨슨 환자(나이: 55 ± 8)에게 순간정맥주사하였다. SPECT 데이터는 5분 간격으로 2시간동안 얻어졌다. 운반체 매개변수 k_3/k_4 는 동적 IPT SPECT 데이터를 이용 혈액 표본이 사용되지 않는 Ichise의 그래픽분석방법(R_v)과 Lassen의

면적비율방법(RA)를 이용하여 얻어졌다. 운반체 매개 변수 Rv, RA 그리고 115분에서 얻은(BG-OCC)/OCC비 사이의 관계들은 선형회귀분석을 사용하였다.

결 과 : 정상인과 파킨슨 환자에 대한 Rv 값은 각각 2.08 ± 0.29 와 0.78 ± 0.31 이었다. 그리고 RA 값은 정상인과 파킨슨 환자에 대해 각각 1.48 ± 0.16 과 0.65 ± 0.24 이었다. (BG-OCC)/OCC와 Rv, (BG-OCC)/OCC와 RA 그리고 Rv와 RA사이의 상관계수들은 각각 0.93, 0.90, 0.99이었고, 그것들에 대응하는 기울기들은 각각 0.54, 0.34, 0.65이었다. 정상인의 Rv와 RA는 파킨슨 환자의 것보다 높았다. 즉, 정상인의 k_3/k_4 는 파킨슨 환자의 것과 뚜렷이 구분되었다. 그리고 그래픽 분석방법과 면적비율 분석방법에 의한 k_3/k_4 는 조직방사능비와 좋은 상관관계를 보여주었다.

결 론 : 비침습성 단순화된 정량분석 방법들은 매개변수 k_3/k_4 를 측정하는데 유용할 것이다. 그리고 특이결합비율 분석방법은 [I-123]IPT SPECT를 이용한 사람의 도파민 운반체의 정량분석연구에 대해 유용하게 사용될 것이라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) 김희중, 김창운, 부정균, 양승오, 류진숙, 이희경: 투렛 증후군에서 [I-123]IPT와 SPECT를 이용한 도파민 운반체 영상화 1예. 대한핵의학회지 1996;30:226P(초록)
- 2) Kim H-J, Yang S-O, Im J-H, Ryu JS, Cheon J-H, Nam K-P, Lee M-C, Lee HK: SPECT imaging of dopamine reuptake transporter with [I-123]IPT in normal controls and early Parkinson's disease. 대한핵의학회 1995;29:419P(초록)
- 3) Malison RT, McDougle CJ, Van Pyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Leck JF, Innis RB: [¹²³I]β-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. AM J Psychiatry 1995;152:1359-1361
- 4) 김상은, 주희경, 이원용, 지대운, 최 용, 이규복, 김병태, 서용섭, 이종두: 정상인과 파킨슨병 환자에서 [¹²³I]β-CIT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의 영상화. 대한핵의학회지 1995;29:188P(초록)
- 5) Lamuluma V, KuiKKa JT, Soininen H, Bergstrom K, Lansimies E, RieKKinen P: Imaging of D2 dopamine receptors of patients with Parkinson's disease using single photon emission computed tomography and iodobenzamide I-123.

Arch Neurol 1993;50:509-512

- 6) Garnett ES, Firnau G, Nahmias C: Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. Nature 1983;305:137-138
- 7) Melega WP, Perlmutter MM, Luxen A: 4-[¹⁸F] Fluoro-L-m-tyrosine: An L-3, 4-dihydroxyphenylalanine analog for probing prysynaptic dopaminergic function with positron emission tomography. J Neurochem 1989;53:311-314
- 8) Aquilonius SM, Bergstrom K, Eckernas SA, Hartvig P, Leenders KL, Lundquist H, Antoni G, Gee A, Rimland A, Uhlin J: In vivo evaluation of striatal dopamine reuptake sites using [¹¹C]-nomifensine and positron emission tomography. Acta Neurol Scand 1987;76:283-287
- 9) Kilbourn MR: In vivo binding of [¹⁸F]GBR 13119 to the brain dopamine uptake system. Life Sci 1988;42:1347-1351
- 10) Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Deway SL, Schlyer DJ, Macgregor RR, Hitzemann R, Logan J, Bendriem B, Gatley SJ: Mapping cocaine-binding sites in human and baboon brain in vivo. Synapse 1989;4:371-377
- 11) Wong DF, Yung B, Dannals R, Shaya EK, Ravert HT, Chen CA, Chan B, Folio T, Scheffel U, Ricaurte GA: In vivo imaging of baboon and human dopamine transporters by positron emission tomography using [¹¹C]WIN 35,428. Synapse 1993;15:130-142
- 12) Koeppe RA, Kibourn MR, Frey KA, Penney JB, Haka MS, Kuhl DE: Imaging and kinetics modeling of [¹⁸F]GBR 12909, a dopamine uptake inhibitor. J Nucl Med 1990;31:720 [Abstract]
- 13) Kibourn MR, DaSilva JN, Frey KA, Koeppe RA, Kuhl DE: In vivo imaging of vesicular monoamine transporters in human brain using [¹¹C] tetrabenazine and positron emission tomography. J Neurochem 1993;60:2315-2318
- 14) Kung M-P, Essman WD, Frederick D, Meegalla SK, Goodman MM, Mu M, Kung HF: IPT: a novel iodinated ligand for the CNS dopamine. Synapse 1995;20:316-324
- 15) Malison RT, vessotskie J, Kung M-P, McElgin W, Romaniello G, Kim HJ, Goodman MM, Kung HF: Striatal dopamine transporter imaging in non-human primates with iodine-123-IPT SPECT. J Nucl Med 1995;36:2290-2297
- 16) Mozley PD, Kim H-J, Stubbs JB, McElgin W, Kung MP, Meegalla S, Kung HF: Brain and Cardiac uptake of I-123 IPT: An analog of cocaine [Abstract]. J Nucl Med 1994;35:129P

- 17) 김희중, 임주혁, 양승오, 류진숙, 최윤영, 이명중, 이회경: [I-123]IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취 부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이. 대한핵의학회지 1996; 0:35-46
- 18) Laruelle M, Qallace E, Seibyl JP, Baldwin RM, Zea-Pones Y, Zoghbi SS, Neumeyer JL, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: Graphical, Kinetic, and Equilibrium analyses of in vivo [¹²³I]beta CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects. *J Cereb Blood Metab* 1994; 4:982-994
- 19) Ichise M, Ballinger JR, Golan H, Bines D, Luong A, Tsai S, Kung HF: Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:513-520
- 20) Onishi Y, Yonekura Y, Nishizawa S, Tanaka F, Okazawa H, Ishizu K, Fujita T, Konishi J, Mukai T: Noninvasive quantification of iodine-123-iodomazenil SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:374-378
- 21) Laruelle M, Dyck CV, Abi-Dargham A, Zee-Ponce Y, Zoghbi SS, Charney DS, Baldwin RM, Hoffer PB, Kung HF, Innis RB: Compartmental modeling of iodine-123-odobenzofuran binding to dopamine D2 receptors in healthy subjects. *J Nucl Med* 1994;35:743-754
- 22) Lassen NA: Neuroreceptor quantitation in vivo by the steady-state principle using constant infusion or bolus injection of radioactive tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:709-716
- 23) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AD, Dewey SL, Schlyer DJ, MacGregor RR, Hitzemann R, Bendriem B, Gatley SJ, Christman DR: Graphical analyses of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-¹¹C-ethyl(-)-cocaine] PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10: 40-747
- 24) Farde L, Eriksson L, Blomquist G, Halldin C: Kinetic analysis of central [¹¹C]Raclopride binding to D2-dopamine receptors studies by PET-A comparison to the equilibrium analysis. *J Cereb Blood Metab* 1989;9:696-708
- 25) Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 1986;231:258-261
- 26) Mozley PD, Stubbs JB, Kim H-J, McElgin W, Kung MP, Goodman MM, Mu M, Kung HF: Dosimetry and iodine-123-labeled tropane to image dopamine transporters. *J Nucl Med* 1996;37:151-159
- 27) Chang LT: A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978: NS-25:638-643
- 28) 김희중, 손혜경, 봉정균, 남기표, 이회경: ¹²⁴Te target로 생산된 ¹²³I SPECT 영상에서의 표준기 선택. 대한의용생체공학회지 1996;18:45-48
- 29) Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR: *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. New York, Raven Press 1986
- 30) Blomqvist G, Pauli S, Farde L, Erikson L: Maps of receptor binding parameters in the human brain-a kinetic analysis of PET measurements. *Eur J Nucl Med* 1990;16:257-265