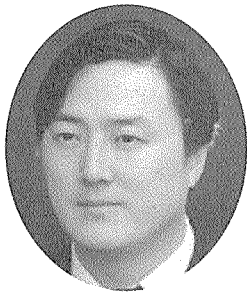


동

향

## 신경핵의학의 현황



김 덕 윤

경희대학병원 핵의학과 조교수

1980년대 이후 신경핵의학은 괄목할 만한 성장을 거듭하여 뇌대사 연구와 신경계 질환의 병태생리 규명에 많은 기여를 하였다. 다중검출기형SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)의 개발과 컴퓨터 및 영상처리기술의 발전으로 영상의 질과 분석 방법이 향상되었고 신경수용체 영상과 새로운 방사성의약품의 등장으로 신경핵의학의 임상 적용이 확대되었다. 또한 PET(Positron Emission Tomography)의 이용이 활성화되면서 신경핵의학은 새로운 전기를 맞이하게 되는데 특히 뇌활성화에 의한 뇌기능 영상은 뇌대사 연구에 유용하게 이용되고 있다.

두뇌의 기능을 영상화하여 각종 질병을 진단하기 위하여 사용되는 핵의학적 방법은 뇌혈류량의 측정과 각종 대사 물질의 영상화이며, 치료에 대한 반응과 예후를 평가하는데도 도움이 된다. 구체적으로 뇌졸중과 같은 뇌혈관질환과 치매, 뇌종양에서의 적용, 파킨슨병의 조기 진단과 경과 관찰, 간질 환자에서 병소 국소화, 신경수용체의 생리적 혹은 약리적 평가, 신경활성화에 따른 뇌대사의 변화, 뇌손상 평가 등에 이용되고 있으며 정신질환에서의 연구도 활발하게 이루어지고 있다. 최근 자기공명영상(MRI)의 괄목할만한 발전에도 불구하고 핵의학 영상은 차별화된 기능적 정보를 제공하며 새로운 영역을 계속하여 개척해나가고 있다. 2001년에는 대한핵의학회 산하의 연구단체로 신경핵의학연구회가 새롭게 출범하는 등 국내에서도 신경핵의학 분야의 연구가 활성화되고 있다.

여기서는 신경핵의학 분야에서 새로운 기기 및 분석기술의 발전이 임상적으로 이용되는 현

황을 몇가지 예를 통하여 소개하고자 한다.

## 1. 새로운 기기 개발과 영상 처리 및 분석 기술의 발전

다중검출기형 SPECT의 개발과 PET의 발전으로 뇌영상의 질이 획기적으로 향상되었다. SPECT 결과를 공간적 해상력이 우수한 MRI 영상과 결합하는 뇌영상 합성기술로 더 자세한 구조적인 정보를 얻을 수 있다. 최근에는 방사선 단층촬영법과 소프트웨어나 하드웨어를 합성하여 PET-CT, PET-MRI 등 해부학적, 생화학적 영상을 동시에 관찰하고 진단할 수 있는 영상진단기기도 상품화되었다.

PET의 발전으로 뇌대사의 정량적 측정이 보다 정확해지고 영상 구성방법과 영상처리 소프트웨어의 발전으로 뇌대사 영상을 객관적인 지표로 정확하게 분석할 수 있게 되었다.

최근 신경핵의학분야에서 여러 가지 기술적 발전이 있었으나 이중 중요한 몇가지 예를 들면 다음과 같다.

### 가. 뇌활성화 검사(Brain Activation Study)

뇌활성화 검사란 특정한 자극이나 부하를 가하고 이에 반응하는 뇌기능의 변화를 관찰하는 방법으로 정상인에서는 국소 뇌기능에 대한 정보를 얻고 뇌질환 환자에서는 병소의 진단이 가능하다. SPECT를 이용한 뇌활성화 검사는 주로 약물부하에 의한 국소 뇌혈류 변화를 측정하는 방법을 이용하며 감각운동신경 활성화(sensorimotor activation), 인지기능 활성화

(cognitive activation) 등도 이용되나 아직까지 제한점이 많다.

최근에는 정상적 뇌 기능이 구조적으로 어떻게 매개되어 행동으로 표출되는가에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 이와 같은 목적에는 PET을 이용한 활성화 연구가 시행되며 뇌대사 연구에 핵심적인 역할을 수행하고 있다. 특히 [ $^{15}\text{O}$ ]H $_2$ O를 혈류 추적자로 이용하여 PET을 시행하면 특정 인지과제를 수행하는 동안의 뇌 혈류량 변화를 측정할 수 있다. 따라서 뇌기능의 국소화에 매우 유용한 수단으로 사용되고 있다. 일례로 최근 국내에서 수행된 연구에 따르면 국어단어에 특이한 어의처리 영역은 우측 일차청각영역을 포함하는 뇌 전반에 걸친 다발성 활성화가 특징이었던 것에 비하여, 영어단어에 특이한 어의처리 영역은 우측 시각 영역에 한정된 양상이었다고 하였다. 이는 국어와 영어단어에 특이한 어의처리 영역이 다를 수 있음을 PET을 이용하여 객관적으로 증명한 셈이다. 또한 컴퓨터 중독증으로 진단된 청소년과 정상 청소년에서 PET을 시행한 후 두 군을 SPM으로 비교한 연구 등 흥미로운 연구가 최근 국내에서도 많이 시행되고 있다.

### 나. SPM (Statistical Parametric Mapping)

SPM은 여러 신경계 질환의 뇌영상 분석에 널리 이용되는 통계적인 분석 방법으로 육안 판독시 발생할 수 있는 판독자 개인별 차이를 배제하고 객관적인 정보를 제공하는 것이 장점이다. 이는 뇌영상에서 각각의 voxel마다 이미 잘 알려진 통계 검증을 통하여 분석하는 과

정으로 'Matlab'과 'SPM 99' 혹은 'SPM 2001' 등의 소프트웨어가 필요하다.

SPM을 이용한 분석방법은 다음과 같은 과정을 거친다. 첫 번째로 SPECT나 PET영상을 해더 정보와 영상 정보를 분리하여 특정의 분석파일 형식으로 변환한다. 'SPM 99'에서 제공되는 SPECT나 PET 표준 지도에 공간 정규화 (spatial normalization)된 환자의 뇌영상을 일정수의 성분을 가진 벡터로 변환시키고 가우시안 커널 (Gaussian kernel)로 중첩적분 (convolution) 시켜 영상을 편평화한다. 주사된 방사능과 전체 뇌 방사능의 차이를 배제하기 위하여 SPM의 비례변환에 의하여 뇌전체 계수로 각 화소를 계수 정규화한다. 적절한 통계 방법을 설정하여 각 화소의 데이터를 통계적으로 분석한다. 예를 들어 의미있는 화소가 연속하여 일정 수 이상인 경우를 의미있는 덩어리 (cluster)로 제시하며 P값 등 통계적 자료를 구한다. 이렇게 얻은 통계적 결과를 평균 MRI template위에 얹어서 적절한 영상으로 표시한다.

SPM 홈페이지는 <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>로 SPM에 대한 안내와 소프트웨어를 제공하고 있다.

## 다. 방사성의약품의 개발과 새로운 수용체 영상

SPECT에서 뇌혈류 영상화를 위하여  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO나  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 등이 사용된다. PET에서는 [ $^{15}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O 가 뇌혈류 측정에 이용되고 임상적으로는 FDG (fluorodeoxyglucose)가 주로 사용되고 있다. PET와 SPECT용 도파민 수용체 또는 운반체 영상을 위한 방

사성의약품이 많이 개발되어 파킨슨병, 헌팅톤무도병과 같은 운동장애와 신경정신질환을 연구하는데 사용되어왔다. 뇌수용체 영상 중 가장 많이 연구되고 실제 임상에서도 활발하게 적용되는 분야는 도파민수용체 영상이다. 이를 이용하면 신경수용체에 작용하는 약물의 신경약리학을 평가할 수 있다. 예를 들어 특정 수용체에 작용하는 약물이 방사성추적자의 수용체 결합을 억제하는 정도를 PET/SPECT를 이용하여 측정하고 약물투여량과 수용체 점유율 사이의 관계를 평가할 수 있다. 따라서 약물의 치료효과와 부작용의 상관관계를 파악하고 적절한 투여량을 결정하는데 유용한 정보를 얻을 수 있다. 고가이면서 이용에 제한이 많은  $^{123}\text{I}$ 이나 PET용 방사성의약품에 비하여 임상에서 쉽게 이용할 수 있도록 최근  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1이 개발되었다.

세로토닌 수용체는 주로 정서장애질환 (mood disorder)에서 중요한 역할을 하는데 이 수용체의 신경 전달에 장애가 있다고 알려진 질환으로는 우울증, 정신분열증, 자폐증, 알 Wm하이머병, 파킨슨병 등이 있다. 조울증 환자에서 imipramine을 투여하면  $^{11}\text{C}$ -imipramine 섭취가 저하됨을 관찰함으로써 특이 결합을 증명할 수 있다.

이외에도 콜린 수용체는 인지 혹은 기억 등 생리학적 및 치매 등의 병태 생리와 연관이 있다고 알려져 있고 벤조디아제핀 수용체도 간질, 불안증, 알츠하이머병 등에서 연관이 있다고 알려졌다.

## 2. 임상 질환에서의 적용

### 가. 뇌혈관질환에서의 응용

뇌관류영상에 사용되는  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO나  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD를 정맥주사하면 뇌의 혈관장벽을 통과한 후 뇌세포에 섭취된 후 상당기간동안 그대로 남아있어 분포를 알 수 있다. 방사성의약품은 뇌혈류에 비례하여 분포하며 살아있는 뇌세포에만 섭취된다. 뇌 SPECT는 뇌허혈 초기 진단, 일과성 허혈발작, 뇌경색 후기 손상 평가, 치료 효과 판정, 예후 추정에 도움이 된다. 뇌혈관동맥이 혈전이나 동맥경화에 의해 막히게 되면 그 혈관에 의해 대사를 유지하던 뇌세포가 죽어서 기능을 못하게 됨에 따라 임상적으로 마비 등 여러 증상을 나타낸다. 뇌 SPECT의 장점은 뇌경색 초기에 뇌혈류 변화를 예민하게 반영하여 CT나 MRI에서 병소를 알 수 없는 발병 초기에도 병소를 찾을 수 있는 것이다. 또한 초기 영상은 뇌졸중 환자의 예후 평가에 중요한 정보를 제공하고 특히 CT와 비교하면 더 유용하게 이용될 수 있다. 6시간내 혈류감소 정도가 심할 때 예후가 불량함을 예측할 수 있다. 뇌경색 초기에 혈관용해제를 사용하면 뇌졸중의 진행을 막을 수 있기 때문에 발병 3-6시간 이내에 적극적으로 치료하는 것이 중요하다. 치료 전에 방사성의약품을 주사하고 혈관용해제로 치료한 후 SPECT 영상을 얻으면 치료전에 증상이 발현된 초기의 뇌혈류 영상을 얻을 수 있고 이후에 동위원소를 다시 주사하고 두 번째 SPECT 영상을 얻어서 치료전 영상과 비교하면 치료 효과를 판정할 수 있다.

일과성허혈발작은 일시적으로 마비증상을 나타내는 뇌졸중의 한 형태로 CT나 MRI에 비하여 SPECT의 진단율이 더 높다. 특히 뇌혈관 확장제인 acetazolamide 주사 전후의 SPECT영상을 비교하면 진단율이 더욱 높아

진다. 일과성허혈발작의 원인이 되는 뇌혈관은 이미 뇌혈류의 감소에 대한 방어기전이 작동하고 있어 acetazolamide에 대한 반응이 충분하지 않은 반면 정상 혈관은 뇌혈류가 30-50%가량 증가하기 때문에 주사 후 영상에서 뇌관류가 상대적으로 감소되어 관찰되는 부위가 병소임을 확인할 수 있다.

또한 acetazolamide 부하 SPECT는 뇌동맥류 파열에 의한 지주막하출혈 환자에서 발생하는 중요한 합병증인 뇌혈관수축을 조기에 진단하고 뇌혈관예비능을 평가함으로써 환자의 예후를 예측하는데 유용하다.

## 나. 치매

### (1)알츠하이머병(Alzheimer's disease)

노인성 치매의 가장 흔한 원인으로 지능과 기억력이 점차 감퇴되는 것이 주요 증상이다.

뇌혈류 SPECT에서는 양측 두정엽과 측두후엽에서 대칭적으로 관류가 감소하는 특징적인 소견을 나타낸다. 병이 진행됨에 따라 전두엽의 대사도 감소하는 소견을 나타내며 뇌의 운동, 감각피질은 침범하지 않는 것이 특징이다.

SPECT나 PET의 검사 예민도와 특이도가 86%와 96%로 CT나 MRI에 비하여 질병 초기의 진단율이 높다. 알츠하이머병의 특징적인 병리 소견인 amyloid, plaque의 구성 성분에 대한 단일 항체에 동위원소를 표지하여 알츠하이머병을 보다 특이적으로 진단하려는 연구도 진행중이다. 또한 치매에 대한 약물요법의 효과 판정에도 유용하게 이용된다.

### (2)다발성경색 치매(Multiinfarct dementia)

노인성 치매의 두 번째 흔한 원인으로 동맥 경화증으로 인한 작은 혈전에 의해 혈관이 막혀서 발생한다. SPECT에서는 혈관병변을 따라 불규칙적으로 흩어져 분포하는 여러개의 관류 결손이 관찰되며 뇌의 운동, 감각 피질도 침범할 수 있다.

### (3) 전두엽 치매(Frontal lobe dementia)

전두엽 치매는 뇌위축이 전두엽이나 측두엽에 국한되어 발생하는 것으로 임상적으로 진단이 어려운 질환이다. 증상은 서서히 진행되며 시간, 장소에 대하여 혼동하고 이해가 늦으며 성격과 행동이 변한다. SPECT에서는 전두엽의 관류가 감소되어 있는 것이 특징적인 소견으로 CT나 MRI보다 조기에 병소를 발견할 수 있다.

### (4) AIDS성 치매

불규칙하게 분포하는 국소 관류감소가 관찰된다. 이런 병소가 임상적으로 증상이 나타나기 전에도 나타날 수 있고 치료에 따른 인지능력의 변화를 잘 반영하는 것으로 알려졌다. 따라서 조기 진단과 치료에 따른 반응을 추적하는데 이용된다.

### (5) 파킨슨병 (Parkinson's disease)

휴식진전(resting tremor), 운동저하(hypokinesia), 경직(rigidity)을 특징으로 하는 뇌의 퇴행성 질환으로 신경전달물질인 도파민 대사의 장애가 원인이다. 이 환자의 10%에서 치매를 나타낼 수 있는데 SPECT상두정엽, 측두엽, 후정엽 등에서 관류감소를 나타내어 알츠하이머병과 유사한 소견을 보이거나 일반

적으로 알츠하이머병에서의 관류 장애가 더 뚜렷하고 광범위하다. 최근에는 신경수용체 영상이 활발하게 이용된다. SPECT에서도 이용할 수 있도록  $^{123}\text{I}$ 에 표지한 방사성의약품이 개발되었는데  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl) tropane (CIT),  $^{123}\text{I}$ -fluoropropyl-CIT는 파킨슨병의 병기를 잘 반영한다.

### 다. 간질 (Epilepsy)

간질은 전 인구의 1%에서 발생하는 비교적 흔한 신경계 질환이다. 복합성 간질의 대부분은 측두엽에서 기원하며 이중 10-20%는 약물 치료에 반응하지 않는 난치성 간질이다. 난치성 간질의 치료는 뇌엽절제가 널리 시행되고 있다. 이 경우 간질의 병소를 정확하게 찾아내는 것이 중요한 과제이나 MRI를 시행하여도 60-70%에서만 병소를 찾아낼 뿐이며 특히 심피질성 간질에서는 30-40%밖에 찾아내지 못한다. MRI에서 병변을 찾지 못한 경우에도 FDG PET과 발작기에 시행한 SPECT로 병소를 확인할 수 있다. 발작기 SPECT의 간질원인병소의 진단성능은 메타분석결과 매우 우수하며 일부 연구에서는 FDG PET 보다도 우수한 것으로 나타났다. 발작기 SPECT는 간질의 치료약제를 끊고 지속적으로 비디오와 EEG 모니터링을 하면서 환자를 주의깊게 관찰하다가 간질발작이 시작되는 5-10초 내에 동위원소를 주사하는 것이 무엇보다 중요하다. 주사 시간이 조금만 늦어져도 관류 이상이 다른 부위로 퍼져나가므로 병소를 국소화 할 수 없기 때문이다. 이에 비하여 발작간기(interictal)에 시행된 관류SPECT는 메타분석결과에서

60%의 낮은 예민도를 보이거나 실제로는 이보다 국소화율이 더 떨어진다는 의견이 많다. 발작기 SPECT상 관류가 증가된 부위에서 발작간기 SPECT상 관류가 감소되면 특이도가 매우 높은 소견이다.

#### 라. 두부외상 (Head trauma)

뇌 SPECT는 교통 사고 등 여러 원인에 의해 발생하는 두부외상에 의한 뇌손상을 CT나 MRI에 비하여 더 예민하게 반영한다. 경도의 뇌손상으로 CT가 정상인 경우에도 SPECT 검사에서는 79%에서 이상 소견을 나타냈다. 따라서 두부외상후 CT나 MRI에서 정상 소견을 보이는데도 두통, 기억력 감퇴, 어지러움증 등을 호소하는 환자에서 뇌 SPECT를 시행하여 임상적 증상과 연관성을 평가하면 객관적인 자료를 얻을 수 있다. 특히 발생 초기에 병소를 더 잘 반영하며 신경학적 증상과 일치하는 경우가 많아 장애판정 등에 유용하게 이용된다. 그러나 뇌 SPECT에서 관찰되는 관류감소 혹은 증가 부위가 임상적으로 호소하는 증상과 연관성을 찾을 수 없는 경우도 있고, 이전부터 있어온 관류감소인지 여부를 명확하게 평가할 수 없는 등 해결해야 할 문제가 많다. 또한 추적검사와 임상경과에 대한 연구도 불충분하므로 추가 연구가 필요하다.

#### 마. 뇌종양

뇌종양의 방사선 치료효과로 인한 조직 괴사와 종양의 재발이 CT나 MRI에서 감별이 어렵다. 이때  $^{201}\text{Tl}$ 이나  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi를 이용하

면 조직괴사와 종양의 재발을 감별하는데 도움이 된다. 신경교종(Glioma)이라는 뇌종양에서 악성 정도는 FDG의 집적과 정비례한다. 병리학적으로 악성도가 높을수록 FDG의 섭취가 증가하며 예후가 나쁘다. 따라서 종양조직의 조직학적 특성과 예후를 추정할 수 있다.

또한 glioblastoma multiforme라는 뇌종양에서는  $^{201}\text{Tl}$ 의 섭취 정도에 따라 생존율에 차이가 있다. 즉  $^{201}\text{Tl}$ 의 섭취계수가 2 이하인 경우에는 1년 생존율이 83.3%, 2-3.5%인 경우는 29.2%이며 3.5이상에서는 6.7%에 불과하였다.

#### 바. 파킨슨병

파킨슨병은 뇌의 흑질(substantia nigra)에 있는 도파민 뉴우론의 변성과 이에 따른 기저핵의 도파민 신경말단의 소실에 의해 발생하는 대표적인 퇴행성 신경질환이다. 이 병의 진단은 전적으로 임상적인 소견에 의존해 왔으며 이에 따라 조기 진단의 어려움, 오진, 질병 진행 정도에 대한 객관적 지표가 부족한 것이 문제점이다. SPECT와 PET를 이용하여 도파민 운반체를 측정하면 파킨슨병을 조기에 정확하게 진단할 수 있으며 질병의 진행 정도를 반영하는 지표를 얻을 수 있다. 또한 약물을 개발하고 그 효과를 판정하는데 유용하게 이용될 수 있다.  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT 등이 선조체의 도파민 운반체 영상에 이용된다.

#### 사. 정신과 질환

정신과 질환의 대부분은 특성상 CT나 MRI

와 같은 해부학적 영상으로 병소가 관찰되지 않는다. 신경핵의학 영상이 정신과 질환에 적용되어 많은 연구결과가 축적되었으나 임상적으로는 제한적으로 이용되고 있다.

### (1) 정신분열병

현재까지 정신분열병에서 특정한 형태학적 이상 소견은 없는 것으로 생각되고 있지만 정신분열병이 대뇌피질과 피질하 구조의 이상과 어떤 연관이 있음을 암시하는 결과는 꾸준히 보고되어 왔다. 정신분열병도 임상적으로 여러 유형이 있어 국소뇌혈류량이나 대사율을 조사하는 기능적 뇌영상연구결과가 일치하지 않는 양상이나 SPECT와 PET에서 가장 특징적인 소견은 전두엽의 관류가 감소된 것으로 환자가 나타내는 음성 증상과 연관이 높다. 음성 증상이란 일상적인 일에 관심이 없고 무표정하며 말이 없는 비활동성 증상이다. 흥미로운 것은 환자가 환청이나 환시를 나타낼 때는

SPECT상 일차 시각 혹은 청각 피질의 관류가 증가되는 것이다. 기저핵의 관류변화는 항정신병 약물의 복용과 연관이 있고 측두엽의 관류가 감소되기도 하는데 이때는 동측의 전두엽 감소가 흔히 동반되고 좌측에서 발생하는 경우가 많다. 그러나 이런 소견들은 일관성이 없어 임상에서는 제한적으로 이용된다. 정신분열증의 병태생리가 매우 다양하기 때문에 환자들을 증상에 따라 비슷한 유형으로 구분하여 연구해야만 일관성있는 결과를 기대할 수 있다.

### (2) 우울증

우울증 환자의 뇌 SPECT상 전두엽과 두정엽, 좌측 미상핵 등에서 관류 감소가 보고되었다. 특히 우울증에 의한 증상이 심한 예에서 전두엽 관류감소와 연관이 있다는 연구결과가 있으며 세로토닌 수용체에 대한 연구도 활발한 편이다. **KRIA**

## 참 고 문 헌

1. Camaro EE : Brain SPECT in neurology and psychiatry. J Nucl Med 2001;42:611-23
2. Van Heertum RL, Drocea C, Ichise M, et al: Single photon emission CT and positron emission tomography in the evaluation of neurologic disease. Radiol Clin North Am 2001;39:1007-33
3. 김재진, 김명선, 조상수 등 : 양전자방출단층촬영을 이용한 국어단어와 영어단어의 어의처리 신경매개체의 특성 비교. 대한핵의학회지 2001;35:142-51
4. 이등수 : 간질의 평가. 2000; 제 20차 대한핵의학회 연수교육 - 신경계 핵의학의 최신 발전, p5-12 대한핵의학회