

도파민운반체 영상의 파킨슨증 감별진단 성능: ¹²³I-FP-CIT SPECT 연구

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 서울대학교 의과대학 신경과교실¹
김범산 · 장성준 · 어재선 · 박은경 · 김유경 · 김종민¹ · 이원우 · 김상은

The Discriminating Nature of Dopamine Transporter Image in Parkinsonism: The Competency of Dopaminergic Transporter Imaging in Differential Diagnosis of Parkinsonism: ¹²³I-FP-CIT SPECT Study

Bom Sahn Kim, M.D., Sung June Jang, M.D., Jae Seon Eo, M.D., Eun Kyung Park, M.D.,
Yu Kyeong Kim, M.D., Jong Min Kim, M.D.¹, Won Woo Lee, M.D., and Sang Eun Kim, M.D.

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the discriminating nature of ¹²³I-FP-CIT SPECT in patients with parkinsonism. **Methods:** ¹²³I-FP-CIT SPECT images acquired from the 18 normal controls: NC (60.4±10.0 yr) and 237 patients with parkinsonism (65.9±9.2 yr) were analyzed. From spatially normalized images, regional counts of the caudate, putamen, and occipital lobe were obtained using region of interest method. Binding potential (BP) was calculated with the ratio of specific to nonspecific binding activity at equilibrium. Additionally, the BP ratio of putamen to caudate (PCR) and asymmetric index (ASI) were measured. **Results:** BPs of NC (3.37±0.57, 3.10±0.41, 3.23±0.48 for caudate, putamen, whole striatum, respectively) had no significant difference with those of essential tremor: ET (3.31±0.64, 3.06±0.61, 3.14±0.63) and Alzheimer's disease: AD (3.33±0.60, 3.29±0.79, 3.31±0.70), but were higher than those of Parkinson's disease: PD (1.92±0.74, 1.39±0.68, 1.64±0.68), multiple system atrophy: MSA (2.36±1.07, 2.16±0.91, 2.26±0.96), and dementia with Lewy body: DLB (1.95±0.72, 1.64±0.65, 1.79±0.66)(p<0.005). PD had statistically lower values of PCR and higher values of ASI than those of NC (p<0.005). And PD had significantly lower value of PCR, higher ASI and lower BP in the putamen and whole striatum than MSA (p<0.05). **Conclusion:** Dopamine transporter image of ¹²³I-FP-CIT SPECT was a good value in differential diagnosis of parkinsonism. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(4):272-279)

Key Words: dopamine transporter, parkinsonism, ¹²³I-FP-CIT, Parkinson's disease, binding potential

서 론

파킨슨증(parkinsonism)이란 특징적 임상증상으로 가면 얼굴, 서행, 진전, 근육경직, 그리고 기울어진 자세 등을 야기하는 모든 질환을 포함하고 있다. 원인으로는 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 알츠하이머병(Alzheimer's disease,

AD), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP), 레이스체치매(dementia with Lewy body, DLB), 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA) 등이 있으며, 흔히 본태성 진전(essential tremor, ET)과 혈관성 위파킨슨증(vascular pseudo-parkinsonism) 등이 오인되는 질환이다. 질환마다 나타나는 특징적인 임상 증상으로 진행성 핵상마비는 주로 주시마비와 축성 경직, 레이스체치매는 치매와 환시, 그리고 다계통위축증은 자율신경계 증상과 소뇌 증상이 있으나 모든 환자에서 명확하게 구별되지는 않는다.

실제로 65세 이상의 1.5%에서 발생하는 신경계의 퇴행성 질환인 파킨슨병은 임상분류에서 파킨슨증의 75%를 차지하나, 약물치료 반응 및 병리검사 이후에는 10%에서 25%까지 최종 병명이 바뀌고 있다.¹⁻³ 파킨슨병을 포함한 파킨슨증의 진단에 있어 도파민운반체 영상은 흑질의 도파민세포(nigral

• Received: 2007. 1. 29. • Accepted: 2007. 5. 30.
• Address for reprints: Sang Eun Kim, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: 82-31-787-7671 Fax: 82-31-787-4018
E-mail: kse@snu.ac.kr
* 이 논문은 문당서울대학교병원 일반연구비(02-04-013)와 서울시 산학연 협력사업(10524)의 지원에 의해 이루어진 것임.

dopaminergic neuron) 및 선조체 corpus striatum 말단부의 퇴화로 일어나는 도파민 전시냅스 뉴런의 감소를 반영하여 파킨슨증의 진단과 정도 평가에 유용한 검사법이다.^{4,5)} 그 중에서 ^{123}I -FP-CIT (N-(3-fluoropropyl)-2- β -carbomethoxy-3- β -(4-iodophenyl)nortropane)의 선조체내 도파민운반체에 대한 특이 결합은 여러 동물 실험 및 파킨슨 환자 실험에서 증명되었으며, 이전에 개발된 ^{123}I - β -CIT (2- β -carbomethoxy-3- β -(4-iodophenyl)-tropane)와 상응하는 결과를 보였다.^{6,7)} 그리고 ^{123}I -FP-CIT는 도파민영상에서 ^{123}I - β -CIT보다 여러 장점을 가지고 있다. ^{123}I - β -CIT의 경우 투여 후 18시간이 경과하여야 영상을 얻을 수 있으나, ^{123}I -FP-CIT는 투여 후 3-6시간이 지난 후 도파민운반체 영상을 얻을 수 있다.^{8,9)} 그리고 ^{123}I - β -CIT은 도파민 뿐만 아니라 세로토닌 운반체와도 높은 친화력을 가지고 있어 도파민운반체 특이 결합외에 세로토닌운반체 결합에 의한 섭취가 검사에 영향을 주며, 특히 선조체내에는 도파민과 세로토닌 운반체가 12:1의 비율로 존재하여 촬영된 SPECT 영상의 3%는 세로토닌과의 반응 결과라는 단점이 있다.¹⁰⁾

본 연구에서는 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 이용하여 파킨슨증과 정상인에서 도파민운반체의 변화를 영상화하여 파킨슨증 질환의 특성을 파악하고 감별진단하는데 있어 도파민운반체 영상의 유용성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년부터 2006년까지 파킨슨증을 증상으로 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 시행한 환자 237 명의 데이터를 후향 분석하였다. 대상자들의 임상 진단은 경험있는 신경과 전문의에 의하여 신체적, 신경과적 검사를 통하여 파킨슨증을 확인하고, 뇌혈관 질환, 구조적인 뇌질환, 뇌손상 그리고 뇌수막염의 병력 등에 의하여 감별 진단되었다. 진단이 애매하였던 경우 임상경과 관찰 후에 최종 진단을 얻었다. 237 명의 파킨슨증 환자는 파킨슨병(66.4±9.5 세, 남:녀 = 45:82), 다계통위축증(60.6±6.7 세, 남:녀 = 8:6), 레이스체치매(73.6±8.3 세, 남:녀 = 1:8), 본태성진전(64.9±8.4 세, 남:녀 = 20:59), 알츠하이머병(69.2±10.0 세, 남:녀 = 4:4)으로 최종 진단되었다. 또한, 18명의 정상인(60.4±10.0 세, 남:녀 = 9:9)에서 ^{123}I -FP-CIT SPECT 영상을 획득하여 파킨슨증 환자와 비교 분석을 하였다. 이 중 5명의 파킨슨증 환자(59.3±11.2 세, 남:녀 = 2:3)는 경과 관찰을 위하여 초기 영상 후 평균 1.4±0.3 년 후에 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 추가로 촬영하였다.

2. 영상 획득과 재구성

검사 전 도파민운반체에 영향을 미치는 약물(중추신경흥분제, 교감신경자극제, 항우울제 등)의 복용을 중단하였으며, 영향이 없는 L-dopa 및 도파민 항진제의 복용은 예외로 하였다.

185 MBq (4 mCi)의 ^{123}I -FP-CIT (FutureChem Co., Ltd, Seoul, Korea.)을 30초 이상에 걸쳐 정맥 주사하였으며, 3시간이 경과한 후에 양와위 자세로 촬영하였다. SPECT 영상은 저에너지 고휘상 평행 조준기를 장착한 이중헤드감마카메라(ADAC Forte, Philips Medical Systems, USA)를 이용하여 획득하였다. 159 keV에서 20% 에너지 창으로 식별영역에서 데이터를 구하였으며, 영상의 크기는 128×128×16 matrix였다. 헤드 당 3도씩 총 60 프레임의 영상을 얻었으며, 프레임당 25초간 계수를 획득하였다. 감쇄 보정은 Chang's correction method을 사용하였으며 상관계수는 0.12 cm⁻¹이었다. 영상의 재구성은 Butterworth filtered back-projections (cut-off, 0.3 cycle/cm; order, 10)으로 시행하였다.

3. 도파민운반체 영상 분석

영상의 분석은 Matlab 6.5 (Mathwork Inc. MA., USA) 상에서 구현된 SPM99 (statistical parametric mapping 99) 소프트웨어 (University College of London, UK) 및 Analyze 7.0 (Analyze Direct, Inc., KS, USA)을 이용하였다. 먼저 영상분석을 위하여 정상 대상자 중 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 뇌관류 SPECT 영상을 같이 시행한 12명(63.3±5.7세, 남:녀 = 8:4)의 영상을 이용하여 도파민운반체 표준영상을 구성하였다. 각 대상자의 ^{123}I -FP-CIT SPECT 영상은 상응하는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 뇌관류 영상에 mutual information을 이용한 영상정합을 시행하였다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 영상은 SPM99에서 제공하는 SPECT 표준뇌에 공간정규화를 하였고, 이때의 변환파라미터(transformation parameter)를 각각의 정합된 ^{123}I -FP-CIT 영상에 적용하여 ^{123}I -FP-CIT을 표준뇌공간으로 공간정규화 하였다. 공간정규화된 12개의 ^{123}I -FP-CIT 영상을 평균한 후 8 mm 가우시안 커널로 편평화하여 표준 공간에 위치하는 ^{123}I -FP-CIT의 표준뇌지도로 만들었다. ^{123}I -FP-CIT의 표준뇌지도와 표준 T1 뇌자기공명영상을 이용하여 좌, 우 미상핵(caudate)과 피각(putamen), 그리고 관심영역인 후두엽(occipital lobe)에 표준 관심영역(regions of interests; ROIs)을 설정하였다.(Fig. 1)

각 환자와 정상인의 ^{123}I -FP-CIT영상은 ^{123}I -FP-CIT 표준 뇌지도에 공간정규화 한 후 각각의 표준 관심영역으로부터 국소계수를 구하였다. 전체 선조체에서의 국소계수는 미상핵과 피각의 국소계수를 가중평균(weighted mean)하여 계

Table 1. Binding potential in normal controls and parkinsonisms

Group	Binding potential		
	caudate	putamen	whole striatum
NC	3.37±0.57	3.10±0.41	3.23±0.48
ET	3.31±0.64	3.06±0.61	3.14±0.63
AD	3.33±0.60	3.29±0.79	3.31±0.70
DLB	1.95±0.72	1.64±0.65	1.79±0.66
PD	1.92±0.74	1.39±0.68	1.64±0.68
MSA	2.36±1.07	2.16±0.91	2.26±0.96

NC; normal control, ET; essential tremor, AD; Alzheimer’s disease, DLB; dementia with Lewy body, PD; Parkinson’s disease, MSA; multiple system atrophy

산하였다.

4. 환자군과 정상군의 비교 분석

환자군 및 정상군에서의 양측 미상핵, 피각, 그리고 선조체의 ¹²³I-FP-CIT 결합 잠재능(binding potential; BP)은 다음의 식을 이용하여 계산되었다. 피각과 미상핵의 BP간 비(BP ratio of putamen to caudate; PCR)와 미상핵, 피각, 그리고 선조체의 비대칭 비(asymmetry index; ASI)들은 아래의 방법으로 구하였다

$$BP \text{ (Binding potential)} = (\text{Mean uptake in ROI} / \text{Mean occipital ROI uptake}) - 1$$

$$PCR \text{ (Putamen to caudate ratio) of BP} = \text{Sum of bilateral putamen BP} / \text{Sum of bilateral caudate BP}$$

$$ASI \text{ (Asymmetric Index)} = [(\text{Better side BP} - \text{Worse side BP}) / \text{average BP}] \times 100$$

각 검사군의 초기영상을 이용한 비교 분석에는 일원배치 분산분석(one way ANOVA)와 사후 검증법(Post hoc Test)로 Tukey 검증법(Tukey HSD)을 사용하였으며 p값 0.05를 통계적 유의 수준으로 정하였다. 모든 통계분석에는 SPSS 12 (SPSS Inc., IL, USA) 프로그램을 사용하였다.

또한, 추적검사를 시행한 파킨슨병 환자에서는 파라미터의 연간 변화를 추가로 평가하였다.

결 과

1. BP of ¹²³I-FP-CIT

Table 1 및 Fig. 2는 정상군과 파킨슨증 환자에서의 선조체, 미상핵, 그리고 피각에서의 ¹²³I-FP-CIT의 BP를 나타내었다. 본태성진전 및 알츠하이머병의 경우 미상핵, 피각 및 선조체의 BP가 정상인과 차이를 보이지 않았으나, 파킨슨병, 다계통위축증, 그리고 레이스체치매의 경우 정상에 비하여 각 영역에서의 BP가 유의하게 낮았다(정상군의 BP 대 파킨슨병, 다계통위축증, 그리고 레이스체치매의 BP: $p < 0.005$). 또한, 본태성진전과 알츠하이머병의 모든 BP는 파킨슨병, 다계통위축증, 그리고 레이스체치매의 BP보다는 유의하게 높았다(본태성진전과 알츠하이머병의 BP 대 파킨슨병, 다계통위축증, 그리고 레이스체치매의 BP: $p < 0.05$). 반면에, 다계통위축증의 피각과 선조체의 BP는 파킨슨병보다는 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Fig. 2)

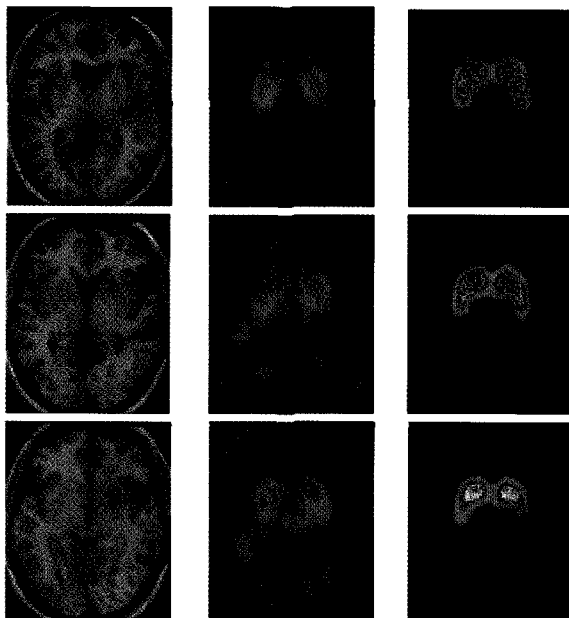


Fig. 1. Regions of interests (ROIs) for the caudate, putamen, whole striatum as specific binding areas, and occipital lobe as a reference region were drawn on the SPECT (left figure). Additionally, they were superimposed on the T1 MR image (middle figure). 1: Right caudate, 2: Left caudate, 3: Right putamen, 4: Left putamen, 5: Right occipital lobe; 6: Left occipital lobe

Table 2. Asymmetric index in normal controls and parkinsonisms

Group	Asymmetric index (%)		
	caudate	putamen	whole striatum
NC	7.36±4.37	7.02±3.86	4.64±3.55
ET	8.86±6.55	8.09±5.87	5.49±5.43
AD	8.05±5.49	6.00±4.85	3.98±2.35
DLB	15.09±7.05	16.42±8.27	8.77±6.88
PD	21.57±18.14	26.87±28.34	18.57±14.88
MSA	6.77±5.55	9.83±8.62	4.93±4.43

Asymmetric index (ASI) = ((Better side BP - Worse side BP)/average BP)×100

NC; normal control. ET; essential tremor, AD; Alzheimer's disease, DLB; dementia with Lewy bodies, PD; Parkinson's disease, MSA; multiple system atrophy

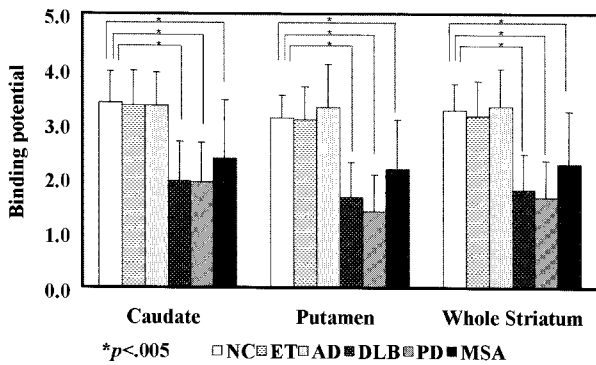


Fig. 2. Comparison of binding potential among normal controls and patients with parkinsonism. Binding potentials of ¹²³I-FP-CIT in dementia with Lewy body, Parkinson's disease and multiple system atrophy were lower value than those in normal controls (**p*<0.005).

2. PCR

정상인의 경우, 미상핵의 BP가 피각에서보다 높았으며, 그 결과 PCR은 1보다 작은 값을 보였다(Fig. 2, Fig. 3). 정상군의 PCR (0.93±0.06)은 다른 검사군과는 차이가 없었으나, 파킨슨병 (0.72±0.21)보다는 통계적으로 높았다(*p*<0.001). 파킨슨병의 PCR은 레이스체치매를 제외하고 모든 검사군보다 유의하게 낮았다(*p*<0.001). 본태성진전(0.93±0.07), 알츠하이머병(0.98±0.07), 레이스체치매(0.86±0.18), 그리고 다계통위축증(0.95±0.17)의 PCR값 간에는 통계적 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

3. ASI

Table 2는 정상인과 파킨슨증에서의 도파민운반체의 ASI를 나타낸 것으로 정상인의 경우 모든 영역에서의 ASI는 8%이하의 차이를 보였으며, 성별에 따른 유의한 차이는 없었다(Fig. 4). 그리고 파킨슨증을 제외한 파킨슨증 환자들의 ASI는 정상인과 차이가 없었다. 파킨슨병의 ASI는 정상인

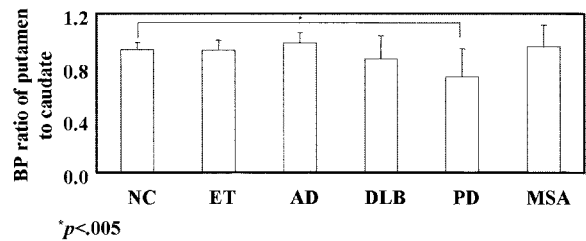


Fig. 3. The binding potential ratios of putamen to caudate in normal controls and parkinsonisms. Normal controls had statistically higher value of binding potential ratio of putamen to caudate (PCR) than those of Parkinson's diseases (**p*<0.001), but no difference with other parkinsonisms. Parkinson's disease had statistically lower values of PCR than that of other parkinsonisms (*p*<0.001), except dementia with Lewy body.

보다 유의하게 높았고(*p*<0.005), 본태성진전과 다계통위축증과 비교하여서도 높은 결과를 보였다. 또한 파킨슨병의 ASI는 알츠하이머병의 선조체 ASI보다 유의하게 높은 결과를 보였다(*p*<0.05). 레이스체치매의 ASI는 모든 검사군의 ASI와 비교하여 유의한 차이가 없었다.

4. 파킨슨병에서 연간 결합잠재능의 감소

초기 및 경과 영상의 비교 분석에서, 선조체의 연간 BP의 감소는 11.6±14.2%, 미상핵과 피각에서는 각각 12.7±8.9%와 10.2±26.7%의 연간 감소율을 나타냈다. PCR은 연간 3.0±27.7%의 증가소견을 보였다.

고 찰

본 연구에서는 파킨슨증을 구성하는 여러 질환들을 감별하는데 있어서 핵의학적 검사법인 ¹²³I-FP-CIT SPECT 영상법의 유용성을 분석하였다. ¹²³I-FP-CIT SPECT 영상에서 구한 결합 잠재능으로 파킨슨증 환자를 정상인과 차이가 없는 그룹(본태성진전과 알츠하이머병)과 차이가 있는 그룹(파킨슨병, 다계통위축증, 레이스체치매)으로 나누었으며,

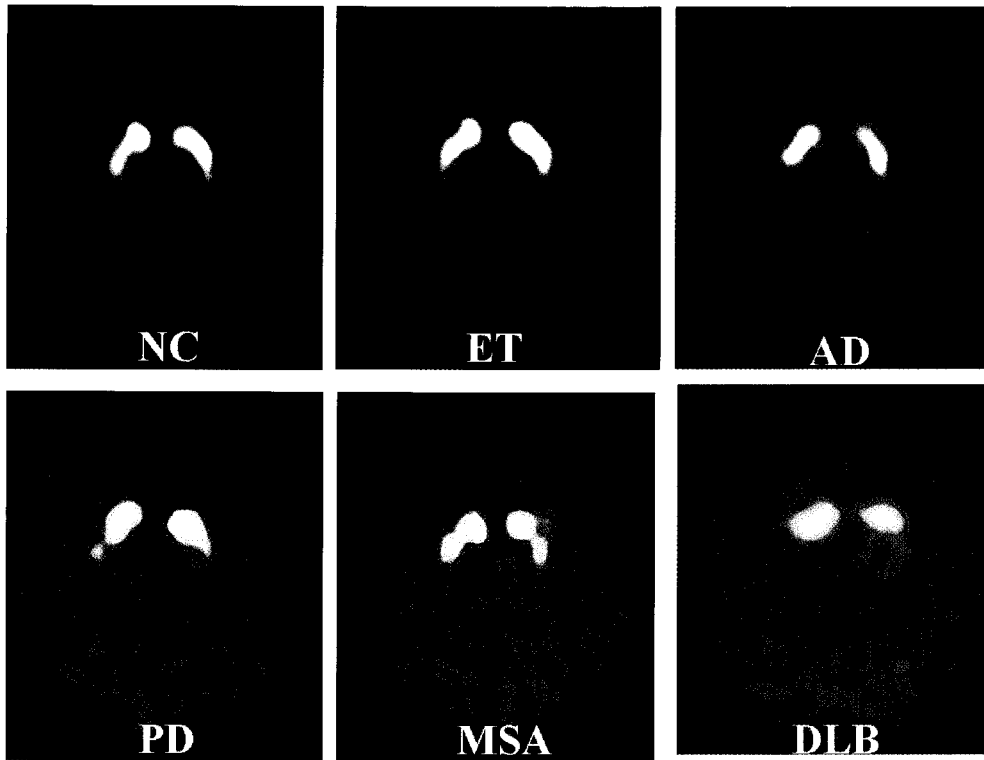


Fig. 4. Representative ^{123}I -FP-CIT SPECT images in normal controls and parkinsonisms. Normal control had no significant change of binding potential than those of ET and AD, but higher than those of PD, MSA, DLB. PD usually had a lower PCR and higher ASI than those of normal controls and other parkinsonism, except DLB. MSA and DLB had no significant change of PCR and ASI than those of normal control.

이후에 또 다른 파라미터인 PCR과 ASI를 사용하여 각 그룹 내의 질환들을 분류 할 수 있었다.

1. 본태성진전과 알츠하이머병

본태성진전은 파킨슨병으로 오인되는 흔한 질환 중 하나이며 초기진단의 25%까지 보고되고 있다.¹¹⁾ 본 연구에서 본태성진전의 경우 모든 ^{123}I -FP-CIT SPECT 변수들은 정상인과 일치하였으며, 그 중 파킨슨병, 루이소체 치매 그리고 다계통위축증보다 높은 선조체내의 도파민 결합 잠재능은 감별에 유용하였다.^{12,13)} 또한 본태성진전은 파킨슨병보다 유의하게 보존된 피각과 좌우 대칭적인 결합 잠재능을 보였으며, 이는 다른 연구들과 일치하는 결과였다(Fig 2, Fig. 3). 도파민 운반체의 방사선 추적자인 ^{123}I -FP-CIT를 사용한 SPECT 영상은 본태성진전과 파킨슨병의 감별에 유용하며, 이전 연구에서는 95%의 민감도와 93%의 특이도를 보고하였다.^{14,15)}

알츠하이머병은 원인인 분명하지 않은 질환으로, 현재 20%에서 50%의 환자에서 파킨슨증 증상을 보이는 것으로 알려져 있다.^{16,17)} 본 연구에서 알츠하이머병의 도파민 결합

잠재능력은 파킨슨병, 레이소체치매, 그리고 다계통위축증보다 유의하게 높아 감별에 유용하였다. 이전 연구는 알츠하이머병과 레이소체치매의 감별에서 100%의 민감도와 83%의 특이도를 보고하였다.^{18,19)} ^{123}I -FP-CIT 도파민 운반체 영상 분석에서 알츠하이머병의 모든 변수는 정상군과 차이가 없었으며, ^{123}I -β-CIT와 F-DOPA를 사용한 연구와도 일치하는 결과였다.^{20,21)} 이는 알츠하이머병에서 나타나는 추체외 증상(extrapyramidal symptom)이 시냅스전 도파민 신경세포의 말단부위가 아니라 시냅스후 도파민 수용체의 문제로 일어남을 의미하며, 도파민 D₂ 수용체의 리간드(post-synaptic ligand)인 IBZM 연구결과도 이를 뒷받침하였다.^{22,23)} 그러므로 ^{123}I -FP-CIT는 본태성진전과 알츠하이머병간의 감별에는 유용하지 않았다.^{19,24)}

2. 파킨슨병, 다계통위축증, 레이소체치매의 비교

파킨슨병, 레이소체치매, 그리고 다계통위축증의 도파민 잠재능은 정상군보다 유의하게 낮았으며, 이는 선조체내 도파민 운반체의 변성으로 인한 결과였다. 파킨슨병의 피각과 선조체의 도파민 잠재능은 다계통위축증보다 유의하게 더

떨어졌으며, 그 양상은 보다 좌우 비대칭적이며 피각 편향적인 감소였다. 이는 파킨슨병의 편측 우세성 도파민 운반체 변성 및 피각의 선행적 손상과 다계통위축증의 전반적인 좌우 대칭적 선조체의 손상과 부합하는 결과였다. 레이스체치매는 파킨슨병과는 모든 변수에서 차이가 없었으며, 정상군보다 도파민 잠재능은 유의하게 떨어졌다. 이는 레이스체치매의 선조체내 도파민 운반체 손상이 좌우 비대칭적임을 의미하는 것이며, 이전 연구들도 이를 뒷받침하였다(Fig. 4).^{19,25-27)}

현재 파킨슨병과 레이스체치매의 신경병리학적 특성은 중추신경계내에서 발생하는 레이스체가 그 원인이며, 뇌내 생성부위에 따라 서로 다른 두 질병이 발생한다고 알려져 있다. 파킨슨병은 주로 피질하 세포, 흑질의 복외측에서 레이스체치매는 피질 세포, 전두엽, 띠이랑, 뇌섬엽과 측두엽에서 세포손상과 레이스체가 확인되고 있다.^{26,29)}

3. 연간 BP의 변화

도파민운반체의 BP는 정상적으로도 나이에 따른 감소를 보이고 있다. ^{123}I - β -CIT SPECT를 사용한 연구에서는 10년간 8%를, 그리고 다른 연구에서는 10년간 4%의 정상적인 도파민운반체의 BP감소를 보고한 바 있다.^{30,31)}

초기 파킨슨병에서 연간 도파민의 BP 감소는 8%였으며, PET를 이용한 논문에서는 12.5%의 미상핵, 13.1%의 피각 감소를 보고하였다.³²⁾ 그러나 ^{18}F -DOPA를 이용한 파킨슨병의 연간 감소는 0.4%에서 4.7%로 분석방법에 따라 다양한 결과를 보였다.^{33,34)} 본 연구에서 파킨슨병의 연간 BP감소는 $11.6 \pm 14.2\%$ 으로 다소 높았는데, 초기 파킨슨병을 대상으로 한 이전 연구와 달리 진행된 파킨슨병도 포함되었기 때문으로 생각된다. 실제 본 연구에서 연간 PCR의 차이는 시간이 경과함에 따라 오히려 감소하였으며, 미상핵의 연간 BP가 피각보다 더 떨어졌다. 진행된 파킨슨병에서는 이미 피각의 BP가 많이 감소하였으므로, 이후에 시간이 경과함에 따라 피각의 BP보다는 미상핵의 BP가 상대적으로 더 감소하는 데서 연유한 것이다.

파킨슨병 치료에는 현재 L-dopa 또는 도파민수용체 작용제(ropinirole)를 사용하고 있으며 그 효과에 대한 많은 연구가 시행되었다. 초기 파킨슨병에서 ^{18}F -L-dopa PET으로 약물효과를 분석한 논문에서 따르면, 2년간 피각의 BP은 ropinirole에서는 13.4%, L-dopa에서는 20.3%가 감소하였다.³⁵⁾

과거 도파민운반체 영상에서의 관심영역 도시는 육안적인 방법을 이용하고 있었는데, 이는 추적자의 특이/비특이 섭취 비율이 높아 영상에서 잘 보였기 때문이었다. 그러나 육안적 방법으로는 선조체에서 미상핵과 피각을 구별하기

어려우며, 특히 비특이 영역으로 소뇌 및 후두엽은 개략적으로 설정되었다.^{36,37)} 도파민운반체 영상시 MRI로부터 해부학적 정보를 얻는 것이 영상분석에 도움이 되나 고가의 검사가 항상 이용 가능하지 않은 단점이 있다. 이 연구에서는 MRI대신 뇌관류영상으로부터 얻은 기능해부학적 정보와 FP-CIT 영상을 이용하여 FP-CIT 표준뇌지도를 구성하고, 이를 바탕으로 하여 표준화된 ROI를 구성하여 영상분석에 이용하였다. 혈류영상과 FP-CIT영상의 공간정합 과정에서 오차를 완전히 배제할 수는 없으나, 육안적 분석에 비하여 각각의 영상 표준화 및 섭취량을 객관적으로 평가할 수 있어 그 유용도가 높으며, 이전 논문에서도 비슷한 방법을 사용하였다.³⁸⁾ 또한 본 연구에서는 후두엽 부위에서 비특이 영역의 국소 계수를 구하였으며, 이는 이전에 발표된 연구에서도 사용한 방법이다.³⁹⁾

그러나 이전 연구와 비교하였을 때 본 연구에서는 파킨슨병, 다계통위축증, 그리고 레이스체치매 환자에서 BP의 표준편차가 컸다. 이러한 문제점은 환자 및 정상군에 대한 구체적인 임상정보가 없는 데에서 주로 기인된 것으로 생각된다. 다시 말해서 각 질병의 정도 차이를 분류하지 못하여 발생한 것으로 추정된다. 또 다른 원인으로는 대상군 선택에 있어서 병리생태학적 최종진단이 아닌 임상적 진단을 사용하였기 때문일 수 있다. 실제 여러 논문에서 언급하였지만 초기진단이 이후에 바뀔 수 있기 때문이다. 촬영 중에 생기는 문제로 용량 부족과 ^{123}I -FP CIT의 낮은 표지율 또한 원인이 될 수 있다.

결론적으로 본 연구에서 우리는 파킨슨증의 감별하는데 있어서 도파민운반체 영상인 ^{123}I -FP-CIT SPECT가 진단적으로 유용 검사법임을 알 수 있었다. 실제로 ^{123}I -FP-CIT를 이용한 도파민 운반체 영상에서 정상군과 유사한 결과를 가진 본태성진전과 알츠하이머병은 파킨슨병, 다계통위축증 그리고 레이스체치매와의 감별에 유용하였다. 또한 파킨슨병의 좌우비대칭적이면서 피각 우세적 도파민 감소는 다른 파킨슨증, 그 중에서도 다계통위축증과의 감별에 도움을 주었다. 그러나 본태성진전과 알츠하이머병, 그리고 레이스체치매와 파킨슨병 간의 분류에는 적당하지 않았다. 앞으로 파킨슨증의 감별진단에 도움을 주는 새로운 방사성 추적자의 개발을 위하여 보다 많은 연구와 노력이 필요하겠다.

요 약

목적: 본 연구는 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 사용하여 파킨슨증을 구성하는 각 질환군별 차이를 평가하는 것이었다 **방법:** 본태성진전(64.9±8.4세, 남:녀=20:59), 알츠하이머병

(69.2±10.0세, 남:녀=4:4), 파킨슨병(66.4±9.5세, 남:녀=45:82), 레이스체치매(74.6±8.4세, 남:녀=1:8), 그리고 다계통위축증(59.7±6.7세, 남:녀=8:6)을 진단받은 환자 237명과 정상군 18명(60.4±10.2세, 남:녀=9:9)의 ¹²³I-FP-CIT SPECT 영상을 분석하였다. 도파민 운반체의 표준뇌지도로 검사자의 영상을 공간정규화한 후, 관심영역을 이용하여 미상핵, 피각의 특이영역 계수와 후두엽의 비특이 영역 계수를 측정하여 결합잠재능(binding potential: BP)를 계산하였다. 선조체의 특이영역 계수 및 BP는 미상핵과 피각의 계수를 가중평균(weighted mean)하여 구하였다. 그리고 피각과 미상핵의 BP간 비(BP ratio of putamen to caudate: PCR)와 선조체, 미상핵, 그리고 피각의 좌우 비대칭 비(asymmetric index: ASI)를 구하였다. 경과 영상을 시행한 파킨슨병(59.3±11.2세, 남:녀=2:3)에서는 연간 BP 감소를 구하였다. **결과:** 정상군의 BP는 본태성진전이나 알츠하이머병과는 차이가 없었고, 파킨슨병, 다계통위축증, 그리고 레이스체치매보다는 유의하게 높은 값이었다($p<0.005$). 정상군의 PCR은 파킨슨병보다는 통계적으로 높았고, ASI는 낮았다($p<0.005$). 파킨슨병은 다경색위축증보다 유의하게 PCR값과 피각 및 선조체의 BP는 낮았으며, ASI는 높았다($p<0.05$). 그러나 본태성진전과 알츠하이머병 그리고 파킨슨병과 레이스체치매 간에는 모든 변수에서 유의한 차이를 보이지 않았다. **결론:** 도파민 운반체 방사성추적자인 ¹²³I-FP-CIT와 SPECT 영상을 이용하여 파킨슨증에서 질환군에 따른 차이를 평가할 수 있었다. ¹²³I-FP-CIT SPECT를 이용한 도파민 운반체 영상은 파킨슨증의 감별에 유용할 것이다.

References

- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1497-9.
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. European community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:10-5.
- Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's disease striatum. *Synapse*. 1991;9:43-9.
- Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in caudate nucleus. *J Neurochem*. 1991;56:192-8.
- Booij J, Andringa G, Rijks LJ, Vermeulen RJ, De Bruin K, Boer GJ, et al. [¹²³I]FP-CIT binds to the dopamine transporter as assessed by biodistribution studies in rats and SPECT studies in MPTP-lesioned monkeys. *Synapse*. 1997;27:183-90.
- Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, et al. [¹²³I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:133-40.
- Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G, Winogrodzka A, Wolters EC, et al. Imaging of dopamine transporters with Iodine-123-FPCIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 1998;39:1879-84.
- Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, van Royen EA, et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 1998;39:1143-8.
- Neumeier JL, Wang SY, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³I]-2-β-Carbomethoxy-3-β-(4-iodo-phenyl)tropane (β-CIT). High affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem*. 1991;34:3144-6.
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000;15:503-10.
- Parkinson Study Group. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. *Neurology*. 2000; 55:1540-7.
- Nurmi E, Ruottinen HM, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Sonninen P, et al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord*. 2001;16:608-15.
- Kaufman MJ, and Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's diseased striatum. *Synapse*. 1991;9:43-9.
- Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *J Neurochem*. 1991;56:192-8.
- Chui HC, Teng EL, Henderson VW, Moy AC. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology*. 1985;35:1544-50.
- Mayeux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology*. 1985;35:453-61.
- Colloby S, O'Brien J. Functional imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17:158-63.
- Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:134-40.
- Pernecky R, Msch D, Neumann M, Kretzschmar H, Miller U, Busch R, et al. The Alzheimer Variant of Lewy Body Disease: A Pathologically Confirmed Case-Control Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:89-94.
- Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, Berger W, Decristoforo C, Moncayo R, et al. Brain perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc-HMPAO or ^{99m}Tc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:320-5.
- Pizzolato G, Chierichetti F, Fabbri M, Cagnin A, Dam M, Ferlin G, et al. Reduced striatal dopamine receptors in Alzheimer's disease: single photon emission tomography study with the D2 tracer [¹²³I]-IBZM. *Neurology*. 1996;47:1065-8.
- Kemppainen N, Ruottinen H, Ngren K, Rinne JO. PET shows that striatal dopamine D1 and D2 receptors are differentially affected in

- AD. *Neurology*. 2000;55:205-9.
24. Ceravolo R, Volterrani D, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi C, Logi C, et al. Presynaptic nigro-striatal function in a group of Alzheimer's disease patients with parkinsonism: evidence from a dopamine transporter imaging study. *J Neural Transm*. 2004;111:1065-73. Epub 2004 Jun 18
 25. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2004;61:919-25.
 26. Van Laere K, Casteels C, De Ceuninck L, Vanbilloen B, Maes A, Mortelmans L, et al. Dual-tracer dopamine transporter and perfusion SPECT in differential diagnosis of parkinsonism using template-based discriminant analysis. *J Nucl Med*. 2006;47:384-92.
 27. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Lee L, Livingston G, Jaros E, et al. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology*. 2004;60:1568-72.
 28. McKeith IG. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol Clin*. 2000;18:865-902.
 29. Kosaka K, Iseki E.: Diffuse Lewy body disease within the spectrum of Lewy body disease. In: Perry R, McKeith I, Perry E (eds): *Dementia with Lewy Bodies*. New York, Cambridge University Press, 1996, pp 238-47.
 30. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Janssen AG, Wolters EC. [¹²³I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2001;108:1011-9.
 31. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [¹²³I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:867-9.
 32. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [¹⁸F]CFT. *Ann Neurol*. 2000;47:804-8.
 33. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:314-9.
 34. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [¹⁸F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain*. 1996;119:585-91.
 35. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003;54:93-101.
 36. Kim SE, Choi JY, Choe YS, Choi Y, Lee WY. Serotonin transporters in the midbrain of Parkinson's disease patients: a study with ¹²³I-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med*. 2003;44:870-6.
 37. Jeon B, Kim JM, Jeong JM, Kim KM, Chang YS, Lee DS, et al. Dopamine transporter imaging with [¹²³I]-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:60-4.
 38. Van Laere K, Casteels C, De Ceuninck L, Vanbilloen B, Maes A, Mortelmans L, et al. Dual-tracer dopamine transporter and perfusion SPECT in differential diagnosis of parkinsonism using template-based discriminant analysis. *J Nucl Med*. 2006;47:384-92.
 39. Wang J, Zuo CT, Jiang YP, Guan YH, Chen ZP, Xiang JD, et al. ¹⁸F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages. *J Neurol*. 2007;254:185-90.