

뇌혈관질환에서 PET의 응용

삼성의료원 핵의학과

김 상 은

X선 전산화단층촬영(computed tomography, CT)과 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 뇌혈관질환의 진단, 질환부위의 파악 및 경과 관찰에 크게 기여하고 있다. 그러나 CT/MRI로 얻어진 해부학적 영상으로는 뇌혈관질환에서 국소뇌혈류의 분포양상, 나아가서 뇌의 국소기능상태를 직접적으로 파악하기가 매우 곤란하다. 한편 양전자방출단층촬영(position emission tomography, PET)을 이용하여 국소뇌혈류(regional cerebral blood flow, rCBF), 국소뇌혈액량(regional cerebral blood volume, rCBV), 국소산소추출분획(regional oxygen extraction fraction, rOEF), 국소뇌산소대사율(regional cerebral oxygen metabolic rate, rCMRO₂) 등과 같은 뇌에너지대사와 혈액학의 지표를 측정함으로써 뇌혈관질환에서 뇌관류압(cerebral perfusion pressure)의 변화에 따라 일어나는 여러가지 현상들에 대한 병태생리학적 접근이 가능하다.

뇌혈관질환의 평가에 이용되는 PET 방사성의약품

표 1에 뇌혈관질환에서 에너지대사와 혈액학의 평가에 이용되는 PET 방사성의약품을 요약하였다.

뇌관류압감소에 대한 뇌순환 및 대사 반응

뇌의 정상적인 활동을 위한 산화대사(oxidative metabolism)는 적절한 혈류를 통한 산소공급을 절대적으로 필요로 한다. 정상인에서 회백질의 혈류는 대체로 70-90ml/min/100g, 백질의 혈류는 20-30ml/min/100g, 평균혈류는 50ml/min/100g이다. 정상뇌에서는 뇌관류압의 변동에 대해서 뇌혈류를 일정하게 유지하려고 하는 기전이 존재하며 이를 자동조절(autoregulation)이라 한다. 뇌관류압이 50-150 mmHg 사이에서 변화하더라도(자동조절범위) 자동조절에 의

해 뇌혈류는 거의 일정하게 유지된다. 이러한 자동조절은 뇌관류압의 변동에 대해 뇌저항혈관의 내경(즉, 혈관저항)을 조절함으로써 일어난다. 정상뇌에서는 뇌혈관의 자동조절 및 혈관확장예비능(vasodilatory reserve)이 잘 유지되어 있어 뇌의 대사수준에 알맞는 혈류가 항상 공급되고 있다 [혈류-대사연계 (coupling of flow-metabolism)].

허혈성뇌혈관질환에서 뇌관류압이 자동조절범위 내에서 감소하면 뇌저항혈관의 확장으로 인해 뇌혈류가 유지된다. 이 결과 국소뇌혈액량 및 국소뇌혈액량/국소뇌혈류비가 증가한다. 그러나 뇌관류압이 자동조절 범위의 하한 아래로 감소하면 뇌혈관확장이 최대에 도달하고 이후 혈관확장이 더 이상 일어나지 않으므로, 다시 말해 혈관확장예비능이 고갈되어, 뇌혈류의 감소가 일어나기 시작한다. 뇌혈액량은 혈관허탈(vascular collapse)로 인해 감소하기는 하나 뇌혈액량/혈류비는 높게 유지된다. 이 시점에서 뇌의 대사활성을 유지하기 위하여 국소산소추출분획이 점차 증가한다. 관류압이 더욱 감소하면 산소추출분획의 증가로도 대사활성을 유지할 수 없게 되며, 결국 국소산소대사율이 저하되고 신경학적 결손이 나타난다. 다만 이후 세포 대사 및 기능의 와해가 가역적인가 또는 비가역적 경색으로 진행되는가는 아직 대부분 명확하게 밝혀져 있지 않은 여러 인자들의 복잡한 상호작용에 의해 결정된다. 정상상태에서 사람의 뇌혈류량은 약 50ml/100g/min이며 이때 뇌산소대사율은 약 3.5ml/100g/min이다. 산소추출분획을 증가시키므로써 뇌혈류가 20-25ml/100g/min까지 감소하여도 산소대사율은 유지할 수 있으나 뇌혈류가 더욱 감소하면 산소대사율의 비례적인 감소가 나타난다. 그림 1에 뇌관류압감소에 따른 뇌에너지대사 및 혈액학의 변화를 도식화하여 나타내었다.

혈관확장예비능의 감소는 허혈성뇌혈관질환의 특이적인 현상이며, 뇌관류압의 저하가 비교적 경미하여

뇌혈류가 정상으로 유지되더라도 혈관확장예비능은 감소되어 있기 마련이다. 그러므로 혈관확장예비능을 평가함으로써 허혈성뇌혈관질환 진단의 예민도를 높일 수 있을 뿐만 아니라 그 범위도 정확하게 파악할 수 있다. 혈관확장예비능을 평가하는 방법으로는 국소뇌혈액량/국소뇌혈류비를 구하는 방법과 아세타졸아미드(acetazolamide) 또는 이산화탄소와 같은 혈관확장제에 대한 혈관반응성을 관찰하는 방법이 있다.

일과성허혈발작(Transient Ischemic Attack)

일과성허혈발작의 병인론에 대한 이해를 도모하기 위하여 많은 연구에서 일과성허혈발작 환자의 뇌혈역

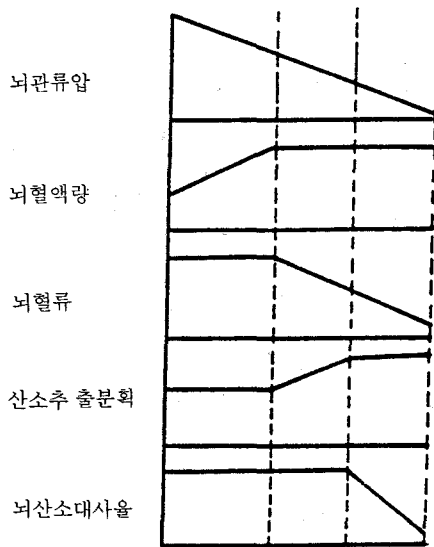


그림 1. 뇌관류압 저하에 따른 뇌혈액량, 뇌혈류, 산소추출분획, 뇌산소대사율의 변화.

학 및 뇌에너지대사를 측정하였으며, 이러한 연구들은 모두 발작간에 이루어졌다. 일과성허혈발작 환자들에게서는 뇌관류압의 감소에 대한 생리적 반응범위의 전장에 걸쳐 매우 다양한 뇌혈류, 뇌혈액량, 산소추출분획 및 뇌산소대사율의 변화가 나타난다. 이러한 다양성을 Powers 등의 PET 연구를 예로 들어 구체적으로 기술하면 다음과 같다. 심한 경동맥폐색 및 정상 뇌 CT 소견을 보이는 15명의 반구성일과성허혈발작 환자 중, 4명에서 정상뇌혈역학 및 정상뇌대사를 보였으며 (2명은 90% 이상의 경동맥폐색, 2명은 경동맥완전폐색), 6명에서는 뇌관류압은 감소되어 있었으나 정상 국소뇌혈류를 보였다 (국소뇌혈액량/국소뇌혈류비 증가 및 정상 국소산소추출분획). 나머지 5명에서는 국소뇌혈류는 감소되어 있었으나 국소뇌산소대사율은 비교적 보전되어 있었다(국소산소추출분획 증가). 일과성허혈발작 환자에서 이와 같은 국소뇌혈류감소 및 국소뇌산소대사율의 상대적 보전은 여러 연구에서 밝혀진 바 있다. 한편 국소산소추출분획은 국소뇌혈류의 감소가 가장 심한 환자들에서 가장 현저하게 증가되어 있었다. 그러나 예상과는 달리 국소뇌혈액량의 증가는 국소뇌혈류의 감소가 가장 적은 환자들에서 가장 현저하게 나타났는데 이에 관해서는 다음 2가지의 설명이 가능하다. 즉, 자동조절에는 개인차가 있을 수 있어서 혈관확장능이 적은 환자들에서는 혈관확장능이 충분한 환자에 비해 주어진 조직관류압의 변화에 대한 국소뇌혈액량의 증가가 적고 반면 국소뇌혈류의 감소는 더 클 것이다. 다른 설명으로 국소뇌혈류가 더 적은 환자에서 국소뇌혈액량이 더 감소되어 있는 것은 더 작은 뇌관류압과 이에 따른 뇌혈관의 수동적 허탈을 반영한다고 할 수 있다. 이와 같이 일과성허혈발작은 통상의 임상적, 형태학적 기준을 가지고는 측정하

표 1. 뇌혈관질환의 평가에 이용되는 PET 방사성의약품

Parameter	PET Radiopharmaceutical
Cerebral blood flow	$H_2^{15}O$, $C^{15}O_2$ [^{11}C] or [^{15}O]butanol [^{18}F] or [^{11}C]fluoromethane
Cerebral blood volume	$C^{15}O$, ^{11}CO
Cerebral oxygen metabolism	$^{15}O_2$
Cerebral pH	[^{11}C]DMO*, $^{11}CO_2$
Cerebral glucose metabolism	[^{18}F]FDG ⁺ , [^{11}C]glucose

* 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione

+ 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose

기 어려운 매우 다양한 혈액학 및 에너지대사의 변화를 보이는 이질적인 질환이다. 혈액학적 변화양태를 가지고 예후 또는 치료에 대한 반응이 서로 다른 집단을 구별할 수 있는가에 관해서는 앞으로 계속 추구하여야 할 것이다.

일반적으로 일과성허혈발작 환자의 약 80%에서 혈관예비능이 감소되어 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 혈관예비능을 평가함으로써 일과성허혈발작 진단의 예민도를 향상시킬 수 있다.

급성허혈성뇌졸중(Acute Ischemic Stroke)

급성뇌경색 발생 후 처음 24시간 동안 2가지 패턴의 국소뇌혈류-뇌산소대사율 관계가 관찰된다. 약 1/2의 환자들에서는 국소뇌산소대사율의 감소보다 더욱 심한 국소뇌혈류의 감소가 나타나며, 이 때 국소산소추출분획은 증가되어 있다. 이를 부족관류(misery perfusion)라 하며, 이는 산소요구량을 충족시키기에 불충분한 혈류량을 의미한다. 주로 혈전성 중간동맥폐색(thrombotic major cerebral artery occlusion)에서 일어난다. 한편 나머지 1/2의 환자들에서는 국소뇌산소대사율의 감소가 뇌혈류의 감소와 비슷한 정도로, 또는 뇌혈류의 감소보다 더욱 심하게 나타나며, 국소산소추출분획은 정상 또는 감소되어 있다. 이러한 국소산소추출분획의 다양성은 국소뇌산소대사율은 거의 변하지 않으므로 일차적으로 국소뇌혈류의 차이에 의한 것이다. 이 후 수일 내에는 대개 국소뇌산소대사율이 더욱 감소하며 국소뇌혈류는 증가하거나 약간 감소한다. 그 결과 국소산소추출분획은 감소한다. 일주일 내에는 국소뇌혈류는 증가하는 반면 국소뇌산소대사율은 거의 변동이 없으며, 따라서 국소산소추출분획은 더욱 감소하게 된다. 이러한 국소뇌혈류 증가는 1-2주에 절정에 도달하며, 이후 감소하여 1개월 경까지는 국소뇌혈류가 국소뇌산소대사율에 부합되는 수준으로 저하되고 이 때 국소산소추출분획은 정상 또는 약간 감소되어 있다. 즉, 혈류-대사의 연계가 재정립된다. 뇌혈류가 대사요구량에 비해 상대적으로 증가되어 있으며 산소추출분획이 감소되어 있는 상태를 과잉관류(luxury perfusion)라 한다. 정상적으로 뇌조직에서는 세포 밖으로 젖산의 순유출(net efflux)이 일어나는데, 허혈부위에서는 혐기성 대사(anaerobic metabolism)의 증가로 인하여 젖산의 유출이 현저하게 증

가하며 이 결과 뇌세포외액의 pH가 6.0-6.5로 떨어진 다. 뇌세포외액의 산성화는 매우 강력한 혈관확장자극으로 작용하므로 허혈 주변조직이나 혈관폐색이 개선된 허혈부위와 같이 뇌관류압이 비교적 잘 보전된 부위에서는 대사요구량에 비해 상대적으로 뇌혈류가 증가하게 되며 이에 따라 산소추출분획은 감소한다. 그러나 과잉관류의 기전에 관한 이러한 설명에 대해서는 이론이 있으며 과잉관류의 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.

뇌경색 발생 초기에 [¹⁸F]FDG PET을 이용하여 측정된 국소뇌포도당대사율 (regional cerebral glucose metabolic rate, rCMRglu)의 감소정도는 국소뇌혈류 또는 국소뇌산소대사율의 그것 보다 적은 것으로 보고되어 있으며, 이는 일반적으로 무기성 당원질 분해(anaerobic glycolysis) 때문인 것으로 해석된다. 그러나 허혈 또는 경색조직에서 디옥시글루코즈(deoxyglucose) 방법으로 결정된 국소뇌포도당대사율 값은 속도상수(rate constant) 및 일괄상수(lumped constant)의 변이로 인하여 오차가 발생하기 마련이므로 [¹⁸F]FDG PET를 이용한 연구 결과를 가지고 급성뇌경색부위의 포도당대사에 관한 결론을 내리기는 곤란하다.

뇌경색증

발병 후 1개월 이상의 뇌경색부위에서 국소뇌혈류 및 국소뇌산소대사율은 감소되어 있다. 국소산소추출분획은 정상 또는 약간 감소되어 있으며, 이는 뇌혈류가 잔여조직의 산소요구량에 알맞게 유지되어 있음을 의미한다. 국소뇌혈액량은 정상 또는 감소되어 있으나 보통 국소뇌혈류에 비해서는 높다. 오래된 경색부위에서 [¹⁸F]FDG PET를 이용하여 측정한 국소뇌포도당대사율은 감소되어 있는 것으로 보고되어 있다.

결 론

여러 뇌혈관질환에서 정상적인 혈류-대사 연계는 단절되며, 이러한 단절의 패턴은 서로 다른 상황에 따라 매우 다양하게 나타난다. 따라서 국소뇌혈류만을 가지고는 뇌혈관질환에서 일어나는 병태생리학적 변화를 완전하게 파악할 수 없다. 또 국소뇌혈류의 측정만으로는 뇌혈류가 감소하기 전에 뇌관류압의 저하를 발

견할 수 없으며, 혈관공급감소에 의한 혈류저하와 대사수요감소에 따른 이차적인 혈류저하를 감별할 수 없을 뿐만 아니라, 대사수요와 연계되어 있는 혈류와 공허한 혈류 (과잉관류)의 감별도 할 수 없다. 결국 뇌혈관질환에서 일어나는 복잡한 병태생리학적 과정을 명확하게 파악하기 위해서는 국소뇌혈류 뿐만 아니라 국소뇌혈역량, 국소산소추출분획, 국소뇌산소대사율과 같은 생리적 변수의 측정이 함께 이루어져야 한다. PET을 이용하여 이러한 뇌에너지대사 및 혈역학의 지표를 살아있는 사람의 뇌에서 정확하게 측정할 수 있으며, 따라서 PET은 뇌혈관질환에서 일어나는 여러 가지 현상들의 기전과 그 진행과정을 파악하는데 매우 강력한 도구임이 틀림없다. 뿐만 아니라 PET을 이용하여 뇌혈역학 및 대사의 지표를 측정함으로써 뇌혈관질환의 상태, 치료에 대한 반응 및 예후를 신경생리학적, 생화학적 차원에서 평가할 수 있다.

REFERENCES

- 1) 김상은, 이명철: 뇌 단일광자방출전산화단층촬영, 고창순 편저, 핵의학 pp 201-256, 서울, 고려의학, 1992
- 2) 이명철: 양전자방출단층촬영, 고창순 편저, 핵의학 pp 735-761, 서울, 고려의학, 1992
- 3) Powers W, Grubb RL, Jr: *Hemodynamic and metabolic relationship in cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage*. In: Wood JH, ed. *Cerebral blood flow*. pp387-401, New York, McGraw-Hill, 1988
- 4) Broich K, Alavi A, Kushner M: *Positron emission tomography in cerebrovascular disorders*. *Semin Nucl Med*, 1992;12:224-232
- 5) Harper AM: *Autoregulation of cerebral blood flow: Influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1966;29:398-403
- 6) Baron JC, Lebrun-Grandie PH, Collard PH, Crouzel C, Mestelan G, Bousser MG: *Noninvasive measurement of blood flow, oxygen consumption and glucose utilization in the same brain regions in man by positron emission tomography: Concise communication*. *J Nucl Med* 1982;23:391-399
- 7) Gibbs JM, Wise RJS, Leenders K, Jones T: *Evaluation of perfusion reserve in patients with carotid artery occlusion*. *Lancet* 1984;1:310-314
- 8) Lenzi GL, Jones T, McKenzie CG, Moss S: *Non-invasive regional study of chronic cerebrovascular disorders using the oxygen-15 technique*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978;41:11-17
- 9) Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, Baron JC, Gouliamos A, Grotta JC, Brownell GL, Taveras JM: *Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen-15*. *Arch Neurol* 1981;38:537-543
- 10) Baron JC, Rougemont D, Lebrun-Grandie P, Bousser MG, Cabanis E, Boric J, Comar D, Castaigne P: *Measurement of local blood flow and oxygen consumption in evolving irreversible cerebral infarction: An in vivo study in man*. In: Meyer JS, Lechner H, Reivich M, Ott EO, eds. *Cerebral Vascular Disease 4*. pp 205-212. Princeton, Excerpta Medica, 1983