

# 뇌혈관질환에서 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT를 이용한 국소뇌혈류의 정량적 분석

서울대학교 의과대학 내과학교실

이 명 철 · 이 명 혜 · 고 창 순

신경과학교실

노 재 규 · 명 호 진

신경외과학교실

이 선 호 · 한 대 희

= Abstract =

## Quantitative Analysis of Regional Cerebral Blood Flow Using $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT in Cerebrovascular Disease

Myung Chul Lee, M.D., Myung Hae Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Jae Kyu Roh, M.D. and Ho Jin Myung, M.D.

Department of Neurology

Sun Ho Lee, M.D. and Dae Hee Han, M.D.

Department of Neurosurgery

SPECT of regional cerebral blood flow was performed using  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO in 28 patients with cerebrovascular disease and quantitative analysis was done.

Cerebral asymmetry index and percent index of asymmetry of cerebellar hemisphere of patients with cerebral infarction or ischemia were  $0.764 \pm 0.576$  and  $-5.6 \pm 7.1\%$  and those of intracranial hemorrhage was  $0.416 \pm 0.251$  and  $-2.5 \pm 4.1\%$  respectively. According to PIA of cerebellar hemisphere, 12 patients showed crossed cerebellar diaschisis.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT seemed to be a useful tool for the evaluation of regional cerebral blood flow.

### 서 론

최근들어 뇌혈관질환의 진단에서 뇌스캔에 대한 관심이 고조되어 있는데, 이는 종래의 회전형 감마 카메라를

이용하여 뇌혈류분포를 영상화할 수 있는 방사성의약품들이 개발된 결과이다<sup>1)</sup>. 현재 국소뇌혈류스캔 목적으로 사용되고 있는 방사성의약품들로는  $^{133}\text{Xe}$ 이나  $^{123}\text{I}$ 으로 표지된 amine 또는 diamine 등이 있는데 이들은 반감기가 짧고 가격이 비싸며 공급이 용이하지 못한 단점이 있다<sup>2)</sup>. Holmes 등<sup>3)</sup>은 비교적 그와 같은 문제점이 적은 방사성동위원소인  $^{99m}\text{Tc}$ 으로 표지된 oxime 유도체로

\*이 논문은 1988년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

서.  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl propyleneamine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO)을 개발하였다.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO는 뇌에 대한 흡수도가 높고, 뇌에서 장시간 고정된 국소분포를 유지하며, 스캔을 위한 준비과정이 간단하여 사용이 편리하다<sup>4)</sup>.

저자들은  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO를 이용한 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 방법으로 뇌혈관질환 환자를 대상으로 국소뇌혈류를 정량적으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1987년 2월부터 8월까지 서울대학교 병원 핵의학과에서  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO를 이용한 SPECT를 시행한 환자 중 뇌혈관 질환 환자 28명을 대상으로 하였다. 대상환자의 연령은 13세에서 75세까지였고, 남자가 18명 그리고 여자가 10명이었다.

28명 중 뇌경색증 또는 뇌허혈증 환자가 17명으로서, 이중 10명이 죽상혈전증, 3명이 Moyamoya병, 그리고 4명이 일과성허혈발작 환자였고, 두개강내출혈환자가 11명으로서 이중 2명이 뇌실질내출혈 그리고 9명이 지주막하출혈이었다 (Table 1).

### 2. 방 법

동결건조된 비방사성 HMPAO Kit (Ceretek\*)를 환자에게 투여하기 직전에  $^{99m}\text{Tc}$ 으로 표지하여 사용하였다.

20~25 mCi의  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO를 정맥주사하고 10~60분 후에 환자를 검사대에 양와위로 눕히고 환자의 orbitomeatal line이 감마카메라와 수직이 되도록 두부를 고정된 상태에서 촬영을 하였다. 회전형 감마카메라 (Rota camera system, Siemens)를 3° 간격으로 회전시켜 120개 방향에서 촬영하고 그 결과를 컴퓨터 (CDA microdelta computer)에 64×64 matrix mode로 수록하였다. 촬영에 소요된 시간은 매 영상당 30초로 모두 60분이었다. 컴퓨터에 수록된 자료는 backprojection에 의해 재구성하여 각각 두께 7.6 mm의 횡단면, 관상단면 및 시상단면 영상을 얻었다. 이 영상을 nine-point smoothing 한 후에 판독하였다.

Table 1. Distribution of Patients

Clinical diagnosis	Patients
Cerebral infarction & ischemia	17
Atherothrombosis	10
Moyamoya disease	3
Transient ischemic attack	4
Intracranial hemorrhage	11
Intracerebral hemorrhage	2
Subarachnoid hemorrhage	9
Total	28

Table 2. Normal Values for R/L Ratios (Rio)

Region of interest	Mean b S.D.
Anterior cerebral artery	0.998 ± 0.015
Middle cerebral artery (cranial)	1.008 ± 0.019
Middle cerebral artery (anterior)	1.018 ± 0.015
Middle cerebral artery (posterior)	1.009 ± 0.012
Posterior cerebral artery	1.003 ± 0.019
Area of basal ganglia	1.009 ± 0.019

정량적 분석을 위해서는 횡단면 영상에서 연속된 3개의 영상을 합하여 두께 2.3 cm의 횡단면 영상을 만든 후, 그 중 4개의 영상을 선택하였는데, 제일 아래쪽 영상에는 소뇌의 소견이, 두번째 영상에는 뇌기저부의 소견이, 세번째 영상에는 후대뇌동맥과 중대뇌동맥의 전부 및 후부의 소견이, 그리고 제일 윗쪽 영상에는 전대뇌동맥과 중대뇌동맥의 두정부의 소견이 포함되도록 하였다. 이 4개의 영상에서 각 대뇌동맥의 분포영역 별로 양측 대뇌반구에 6쌍, 그리고 소뇌반구에 1쌍의 관심영역을 설정하여 각각의 계수치를 측정하였다. 관심영역의 형태는 H. Damasio<sup>5)</sup>의 연구에 따라 정하였는데, 모든 환자에서 거의 같은 모양으로 하였다 (Fig. 1).

대뇌반구의 6쌍의 관심영역으로부터 얻은 계수치로는 다음의 공식을 이용하여 Cerebral Asymmetry Index (ASI)를 구하였다.

$$ASI = \sum_{i=1}^6 [(R_i - R_{io})^2]^{\frac{1}{2}}$$

여기서 R은 각 관심영역별로 구한 계수치의 우측 대 좌측의 비로서  $R_i$ 는 환자에서 구한 값이고,  $R_{io}$ 는 정상인에서 구한 값이다. 정상 ASI는  $0.0385 \pm 0.0125$ 이고, G.

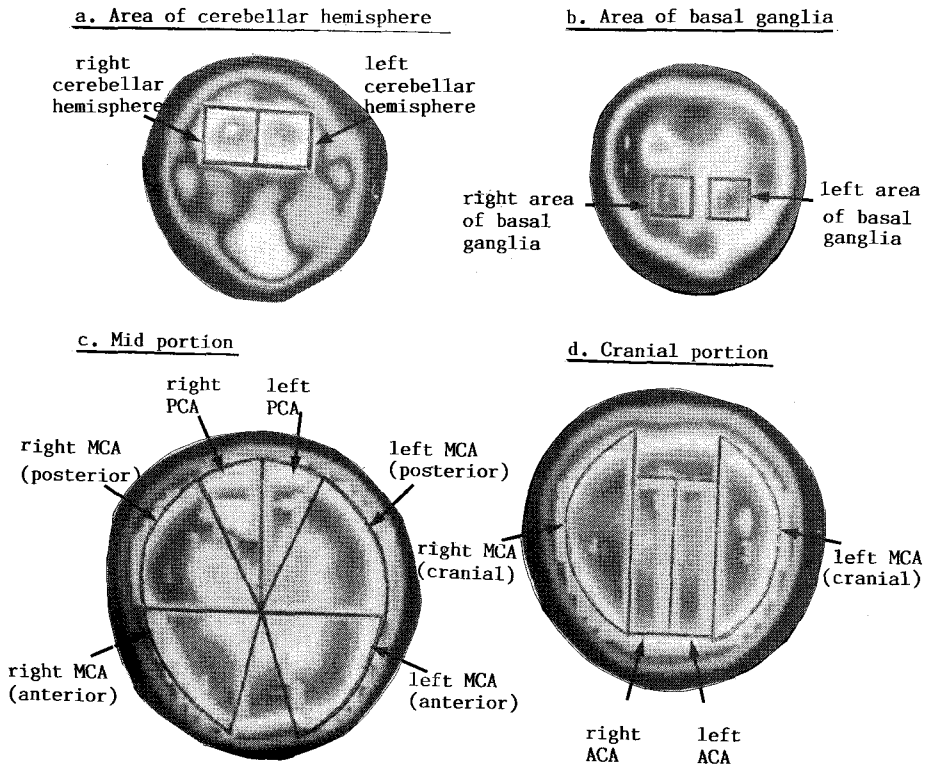


Fig. 1. Regions of interest as used for Semiquantitative analysis of SPECT images.

K. von Schulthess 등<sup>6)</sup>에 의한 정상  $R_{10}$ 는 Table 2와 같다.

소뇌반구의 관심영역에서 얻은 계수치로는 다음의 공식을 이용하여 Percent Index of Asymmetry (PIA)를 구하였다<sup>7)</sup>.

PIA (%) =

$$\frac{(\text{건측 대뇌반구와 동측인 소뇌반구의 계수치} - \text{반대측 소뇌반구의 계수치})}{\text{소뇌반구의 계수치}} \times 100$$

정상 PIA는  $-0.4 \pm 1.2\%$ 이다<sup>7)</sup>.

## 결 과

각 환자군의 평균 ASI는 Table 3과 같다. 모든 환자군에서 정상과 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

뇌경색증 또는 뇌허혈증 환자군의 평균 ASI는  $0.764 \pm$

Table 3. Cerebral Asymmetry Index According to Clinical Diagnosis

Clinical diagnosis	Cerebral asymmetry index
Cerebral infarction & ischemia	$0.764 \pm 0.576^*$
Atherothrombosis	$1.028 \pm 0.773^*$
Moyamoya disease	$0.558 \pm 0.107^*$
TIA	$0.261 \pm 0.170^{**}$
Intracranial hemorrhage	$0.416 \pm 0.251^*$
ICH	$0.321 \pm 0.205^{**}$
SAH	$0.437 \pm 0.247^*$

(Normal value :  $0.0385 \pm 0.0125$ )

\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.05$

$0.576$ 이었고, 두개강내출혈 환자군에서는  $0.416 \pm 0.251$ 로서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ( $P < 0.05$ ).

각 환자군의 평균 PIA는 Table 4와 같다. 죽상혈전

Table 4. Percent Index of Asymmetry of Cerebellar Hemisphere According to Clinical Diagnosis

Clinical diagnosis	PIA of cerebellar hemisphere (%)
Cerebral infarction & ischemia	-5.6 ± 7.1*
Atherothrombosis	-8.4 ± 8.0*
Moyamoya disease	-1.8 ± 4.6
TIA	-1.2 ± 2.3
Intracranial hemorrhage	-2.5 ± 4.1***
ICH	-2.0 ± 4.8
SAH	-2.6 ± 4.2**

(Normal value : -0.4 ± 1.2%)

\* P < 0.001, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.05

중 환자군의 평균 PIA는 -8.4±8.0%이었고, 지주막 하출혈 환자군에서는 -2.6±4.2%로서 정상과 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 뇌경색증 또는 뇌허혈증 환자군의 평균 PIA는 -5.6±7.1%이었고, 두개강내출혈 환자군에서는 -2.5±4.1%로서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P<0.001).

PIA값에 따르면 28명 중 12명(42.9%)에서 교차성 소뇌 해리현상의 소견을 보였다(Table 5).

## 고 안

X-ray CT의 등장과 함께 방사성동위원소를 이용한 뇌 스캔은 뇌질환의 진단영역에서 그다지 큰 역할을 차지하지 못했던 것이 사실이다. 그러나 1970년대 후반에 Positron Emission Tomography(PET)가 가능하게 됨에 따라 양전자방출 방사성동위원소를 이용한 뇌스캔의 진단적 이용이 다시 증가되어<sup>8)</sup>, 최근에는 여러 질병의 진단을 위해 국소뇌혈류 및 뇌대사의 변화관찰에 대한 관심이 높아지고 있다. X-ray CT는 뇌의 해부학적 및 형태학적 관찰목적으로 그 영상이 우수한 반면, PET를 이용한 뇌스캔은 뇌혈류분포와 뇌조직대사에 관한 여러가지 정보를 얻기 위한 목적으로 매우 유용하다<sup>2)</sup>.

그러나 PET 장치나 양전자방출 방사성동위원소를 생산하기 위한 장치인 cyclotron은 상당히 고가인 관계로 일부제한된 지역에서만 사용이 가능한 실정이다<sup>2)</sup>. 이에 따라 비교적 여러 곳에 설치되어 이미 사용되고 있는 회전형 감마카메라를 이용한 SPECT에 관심이 모아지게 되었고, 그를 위한 새로운 방사성의약품의 개발을 위한

Table 5. Number of the Patients Who Showed Crossed Cerebellar Diaschisis

Clinical diagnosis	Number (%)
Cerebral infarction & ischemia	8/17 (47.1)
Atherothrombosis	7/10 (70.0)
Moyamoya disease	1/ 3 (33.3)
TIA	0/ 4
Intracranial hemorrhage	4/11 (36.4)
ICH	1/ 2 (50.0)
SAH	3/ 9 (33.3)
Total	12/28 (42.9)

연구가 진행되었다. 그와 같은 목적의 방사성의약품은 정상 뇌혈류장벽을 통과하고, 뇌에서의 분포가 국소뇌혈류량과 비례하며, 영상을 얻기에 충분한 시간동안 고정된 국소분포를 유지해야 한다<sup>4,6)</sup>. 가장 흔히 쓰이고 있는 <sup>133</sup>Xe은 반감기가 짧고, 광전자에너지가 낮은 단점이 있고<sup>1,11,12)</sup>, <sup>123</sup>I으로 표지된 amine이나 diamine은 <sup>123</sup>I의 공급이 용이하지 않고 가격이 비싸 역시 사용에 제한이 있다<sup>4,9,11,12)</sup>. 반면 <sup>99m</sup>Tc은 가격이 저렴하고, 공급이 용이하며, 사용이 간편해서 <sup>99m</sup>Tc으로 표지된 방사성의약품의 개발에 주력하게 되었다<sup>4)</sup>. 그 결과 <sup>99m</sup>Tc으로 표지된 oxime 유도체인 <sup>99m</sup>Tc-hexamethyl propyleneamine oxime(<sup>99m</sup>Tc-HMPAO)이 합성되었다<sup>3)</sup>. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO는 친유성의 화합물이나 일단 뇌혈류장벽을 통과하면 친유성이 감소되어 고정된 분포를 유지하게 된다<sup>10)</sup>. 뇌의 흡수정도는 <sup>123</sup>I으로 표지된 amine과 비슷한 정도인 4.1%이고<sup>2,11)</sup>, 체내에서 배후방사능치가 낮은 장점이 있다<sup>4)</sup>.

뇌혈류분포의 좌우 비대칭의 정도를 정량화하기 위하여 횡단면 영상에서 정한 관심영역으로부터 측정된 계수치를 이용하여 Cerebral Asymmetry Index(ASI)<sup>6)</sup>와 Percent Index of Asymmetry(PIA)<sup>7)</sup>를 구하였다. ASI는 단순히 우측 대 좌측의 비와 같은 국소뇌혈류분포에 대한 지표는 아니나 비대칭성에 대한 더욱 복합적인 지표가 된다. 즉, 각 국소별로는 우측 대 좌측비의 변화가 크지 않은 경우에도 각각의 변화 정도를 총괄하여 ASI로 나타냄으로써 비교적 용이하게 변화를 검출할 수 있게 된다. ASI값의 크기가 병변의 경중과 꼭 일치하는 것은 아니나 저자들의 결과를 보면 병변의 범위가 큰 환자일수록 ASI값의 변화가 큰 경향을 보였다.

소뇌반구의 PIA값에 따르면, 죽상혈전증 환자군과 지주막하출혈 환자군에서 정상과 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 대뇌병변의 범위가 큰 죽상혈전증 환자군에서 PIA값이 더 커서 대뇌병변의 범위가 클수록 PIA값이 증가되는 경향을 보였으나 통계적인 의미는 없었다.

편측 대뇌반구의 병변으로 대사의 저하가 생기면 반대측 대뇌반구에도 혈류 및 대사의 감소가 온다는 사실은 von Monakow<sup>13)</sup>에 의해 처음 기술되었다. 이러한 해리현상은 구심성 신경섬유의 차단으로 인하여 신경세포의 활동이 국소적으로 억제됨으로써 일어나는데<sup>14)</sup>, 반대측 대뇌반구만이 아니라 소뇌반구, 시상 및 뇌간에도 생길 수 있다고 알려져 있다<sup>15)</sup>. 저자들의 경우 28예 중 12예(42.9%)에서 교차성 소뇌 해리현상의 소견을 보였다.

이상의 결과로  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO를 이용한 뇌의 SPECT를 시행함에 있어서 영상의 판독만이 아니라 ASI와 PIA와 같은 지표를 사용하여 국소뇌혈류의 변화정도를 정량화함으로써 그 진단적 가치를 더 높일 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

뇌혈관질환 환자 28명을 대상으로 새로운 방사성의약품인  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO를 이용하여 뇌혈류분포의 SPECT를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) ASI값은 모든 환자군에서 정상과 유의한 차이로 증가되어 있었다( $P < 0.05$ ).
- 2) PIA값은 죽상혈전증 환자군과 지주막하출혈 환자군에서 정상과 통계적으로 유의한 차이로 증가되어 있었다( $P < 0.01$ ).
- 3) 28예 중 12예(42.9%)에서 교차성 소뇌반구 해리현상의 소견을 보였다.

이상의 결과로  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO를 이용한 SPECT는 국소뇌혈류를 관찰하는 데 매우 유용한 검사이며, ASI와 PIA는 국소뇌혈류의 변화정도를 정량화하여 분석하는데 도움이 되는 지표임을 알 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Lassen NA, Henriksen L, Holm S, et al: *Cerebral blood flow tomography: Xenon-133 compared with isopropyl-amine-iodine-123: concise communication. J Nucl Med 24:1-21, 1983*

- 2) Spreafico G, Cammelli F, Gadola G, et al: *Initial experience with SPECT of the brain using  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO). Eur J Nucl Med 12:557-559, 1987*
- 3) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: *Cerebral uptake and retention of  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO). Nucl Med Commun 6:443-447, 1985*
- 4) Leonard JP, Nowothik DP, Neirinckx RD: *Technetium-99m-d,1-HMPAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT—a comparison with iodine-123 HIPDM. J Nucl Med 27:1819-1823, 1986*
- 5) Damasio H: *A computed tomography guide to the identification of cerebral vascular territories. Arch Neurol 40:138-142, 1983*
- 6) von Schulthess GK, Ketz E, Schubiger PA, Bekier A: *Regional quantitative noninvasive assessment of cerebral perfusion and function with N-isopropyl- $^{123}\text{I}$  p-iodoamphetamine. J Nucl Med 26:9-16, 1985*
- 7) Etani H, Kimura K, Yoneda S, et al: *Cerebral perfusion imaging with N-isopropyl- $^{123}\text{I}$  p-iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP). 腦神經 37(10): 965-972, 1985*
- 8) Wagner HN, Jr: *Images of the brain: Past as prologue. J Nucl Med 27:1929-1937, 1986*
- 9) Ell PJ, Cullum I, Donaghy M, et al: *Cerebral blood flow studies with  $^{123}\text{I}$ -labelled amines. Lancet 1348-1352, 1983*
- 10) Hammersley PAG, McCready VR, Babich JW, Coghlan G:  *$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO as a tumor blood flow agent. Eur J Nucl Med 13:90-94, 1987*
- 11) Sharp PF, Smich FW, Gemmell HG, et al: *Technetium-99m-HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. J Nucl Med 27:171-177, 1986*
- 12) Sakai F, Tazaki Y, Ishii K, Nakazawa K: *Measurement of regional cerebral blood flow using N-isopropyl-p- $^{123}\text{I}$ . Jpn J Stroke 7:402-410, 1985*
- 13) von Monakow C: *Die lokalisation in grosshirn and der abbau der funktion durch kortikale herde. J F Bergmann, Wiesbaden, 1914*
- 14) Meyer JS, Shinohara Y, Kanada T, et al: *Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. Arch Neurol 23:241-247, 1970*
- 15) Martin MRW, Raichle ME: *Cerebellar blood flow and metabolism in cerebral hemisphere infarction. Ann Neurol 14:168-176, 1983*