大韓核醫學會誌 : 第26卷 第 2 號 1992

파킨슨병에서 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용한 국소뇌혈류의 정량적 분석

서울대학교병원 핵의학과, 신경과** 서울중앙병원 핵의학과*

이명철 · 배상균 · 이명혜* · 정준기
고 창 순 · 노 재 규 · 명 호 진****

= **Abstract** =

Quantitative Analysis of Regional Cerebral Blood Flow using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's Disease

Myung Chul Lee, M.D., **Sang Kyun Bae**, M.D., **Myung Hae Lee**, M.D.*, **June-Key Chung**, M.D. **Chang-Soon Koh**, M.D., **Jae Kyu Roh**, M.D.** and **Ho Jin Myung**, M.D.**

*Department of Nuclear Medicine, Neurology**, Seoul National University Hospital*
Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Regional cerebral blood flow were measured in 10 patients with Parkinson's disease and 12 normal persons using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. Reconstructed images were interpreted qualitatively and were compared with those findings of CT. For the quantitative analysis, six pairs of region of interest matched with the perfusion territories of large cerebral arteries and cerebellar hemisphere were determined. From the count values, indices showing the degree of asymmetry between right and left cerebral or cerebellar hemisphere, cerebral asymmetry index (ASI) and percent index of cerebellar asymmetry (PIA), and an index showing change of each region, region to cerebellum ratio (RCR) were obtained.

ASI of normal persons and patients were 0.082 ± 0.033 and 0.108 ± 0.062, respectively and PIA were $-0.4\pm0.7\%$ and $-0.7\pm1.0\%$, respectively, which showed no statistically significant difference between normal persons and patients. Among 10 RCR's, those of both regions of basal ganglia and both regions of anterior cerebral artery were significantly reduced.

We concluded that the most significant reduction of regional cerebral blood flow in patients with Parkinson's disease was observed in the regions of basal ganglia and in the regions of anterior cerebral artery, and the degree of change in hemispheric blood flow was similar in both hemisphere.

서 론

파킨슨병은 흑질(substantia nigra)의 도파민성 신경원(dopaminergic neuron)의 퇴행성 변화에 의하는 질환으로 운동완서(bradykinesia), 휴식진전(resting tremor) 및 경직(rigidity)이 특징적인 임상소견이다[1].

파킨슨병에 대하여 여러가지 측면으로 광범위한 연구가 보고되고 있으나 이 질환에서 뇌혈류 변화에 대한 연구는 그리 많지 않으며, 최근 일상적인 감마카메라 및 양전자방출단층촬영술(Positron Emission Tomography: PET)을 이용하여 대뇌피질에서의 대사 및 국소뇌혈류 변화에 대해 연구가 진행되고 있다. 이러한 혈류변화에 대해 정확히 평가하고 이해한다면 파킨슨병의 병태생리를 밝히는데 중요한 정보를 제공할 것이다. 최근에 개발된 뇌혈류 스캔용 방사성의약품인 Hexamethylpro-

본 연구는 1992년도 서울대학교병원 지정진료 연구비의 보조로 이루어 졌음.

pylene amine oxime (HMPAO)은 지방친화성이 있으며 ^{99m}Tc에 표지될 수 있는 제재로서 뇌혈류 단일광자방출전산화 단층촬영(Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT)에 이상적인 특성을 지녀[2,3] 유용하게 임상에서 사용할 수 있어 국내에서도 이미 많이 이용되고 있다. 이에 저자들은 파킨슨병에서의 국소뇌혈류 분포의 변화를 평가하고자 이 질환 환자를 대상으로 ^{99m}Tc-HMPAO를 이용하여 뇌혈류 SPECT를 시행하고 이 결과를 정상대조군에서의 결과와 비교분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

서울대학교병원 신경과에서 파킨슨병 환자로 진단된 10명(49~76세, 평균 63세, 남자 5명, 여자 5명)과 신경학적 질환의 과거력이 없고 신경이학적 검사에서 이상소견이 발견되지 않은 정상대조군 12명(33~68세, 평균 53세, 남자 8명, 여자 4명)을 대상으로 하였다. 이들 모두 뇌혈류 및 대사에 영향을 미치는 약물은 복용하지 않았다. 양집단에서 동일한 프로토콜에 따라 검사를 시행하였으며 정상대조군에서는 CT를 시행하지 않았다.

2. 방 법

동결건조된 HMPAO키트(Ceretec^{R}, Amersham)를 주사하기 직전에 $^{99m}TcO_4^-$로 표지한 후 15~20 mCi (555-740 MBq)의 ^{99m}Tc-HMPAO를 정맥주사하고 10분 후부터 저에너지용 고분해능 콜리메이터가 장착된 회전형 감마카메라(Rota ZLC 75, Siemens)로 3° 간격으로 120개의 투사영상을 얻었으며 각 투사영상을 64×64 matrix로 컴퓨터(microDelta, CDA)에 수록한 다음 nine-point smoothing하여 단층영상으로 재구성하였다. 각 환자에서 소뇌, 기저핵 및 대뇌반구에 일치하는 2 pixel 두께의 3개의 횡단면상을 얻어 이들 영상에서 오른쪽과 왼쪽 뇌반구에 혈류분포에 따라 각각 기저핵, 전두엽, 두정엽, 측두엽, 후두엽 및 소뇌에 각각 관심영역을 설정하여 6쌍의 관심영역에서 방사능계수를 구하였다. 그리고 이를 국소뇌혈류의 정량적 지표로 좌우 대뇌 및 소뇌반구간의 비대칭성의 지표인 대뇌비대칭지표(cerebral asymmetry index, ASI)와 소뇌비대칭백분율지표(percent index of cerebellar asymmetry, PIA), 그리고 각 부위의 국소혈류의 변화지표인 국소/소뇌비(regoin to cerebellar ratio, RCR)를 구하였다. 대뇌비대칭지표(ASI)[4]는 다음과 같이 구하는데 R은 각 관심영역별로 구한 계수치의 우측대 좌측의 비로서 Ri는 각 환자의 좌우비이며 Rio는 좌우비의 정상평균치이다.

$$ASI=\sum_{i=1}^{5}[(Ri-Rio)^2]^{1/2}$$

ASI의 평균치는 0.08±0.03이며 각 관심영역에서의 좌우비는 Table 1과 같다. 소뇌비대칭백분율(PIA)[5]은 좌우 소뇌반구섭취의 비대칭정도를 나타내는 것으로 소뇌반구의 관심영역에서 얻은 계수치를 가지고 다음 식으로 구하며 평균치는 −0.4±0.7%이다.

$$PIA=\frac{(\text{one side}-\text{contralateral side})}{\text{one side}}\times 100(\%)$$

국소소뇌비(RCR)는 관심영역의 계수와 소뇌반구의 평균계수의 비(count of region of interest/mean count of cerebellar hemisphere)이다.

성 적

파킨슨병 환자의 이환기간은 1년에서 9년이었으며 CT스캔은 세명에서 정상이었고 7명에서 경한 미만성 피질위축변화를 보였는데, 이중 세명에서 특히 전두엽의 위축 변화를 보였다. ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 소견은 1명에서 정상이었고, 전두엽의 혈류감소는 4명, 두정엽의 혈류감소는 6명, 측두엽의 혈류감소는 3명 기저핵의 경우 2명에서 관찰되었다(Table 2). 파킨슨병 환자의 ASI는 0.04에서 0.23까지 분포하여 평균±표준편차가 0.11±0.06, PIA는 −2.6에서 1.0까지 분포하여 −0.7±1.0%이였고 정상대조군은 각각 0.08±0.03, −0.4±0.7%로서 대뇌 및 소뇌반구의 뇌혈류는

Table 1. Normal Values for Right to Left Ratio

Regions of Interest	Mean	S.D.
Basal ganglia	1.00	0.02
Occipital	1.01	0.02
Parietal	1.02	0.03
Temporal	1.00	0.01
Frontal	1.01	0.02

Table 2. Clinical Characterization of 10 Patients with Parkinson's Disease

No.	Age	Sex	Duration	X-ray CT	^{99m}Tc–HMPAO SPECT
1	49	M	9M	Normal	Normal
2	50	M	1Y	Diffuse Atrophy (F)	Lt. BG
3	63	F	3Y	Diffuse Atrophy	Both BG, T, P
4	61	F	3Y	Normal	Rt. F
5	76	M	9Y	Diffuse Atrophy	Rt. F, P
6	70	M	8Y	Diffuse Atrophy (F)	Lt. F, P
7	76	M	2Y	Diffuse Atrophy	Both F, P
8	54	F	1Y	Diffuse Atrophy (F)	Both T, P
9	60	F	3Y	Normal	Both T
10	72	F	2Y	Diffuse Atrophy	Lt. P

Abbreviation :
(F) : especially in frontal lobe, BG : basal ganglia, F : frontal lobe, P : parietal lobe,
T : temporal lobe.

두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3). 파킨슨병 환자의 좌측과 우측의 RCR은 측두엽에서 0.75, 0.75, 전두엽에서 0.76, 0.76, 두정엽에서 0.79, 0.78, 기저핵에서 0.82, 0.83, 후두엽에서 0.85, 0.84 여서 정상대조군과 비교하여 4군데의 관심영역에서 국소 뇌혈류분포가 약간 감소해 보였는데 이중 양측의 기저핵과 전두엽 영역에서 통계적으로 의미있게 감소하였다(각각 $p<0.01$, $p<0.05$, Table 4, Fig. 1). 각 파킨슨병 환자의 양측 기저핵과 전두엽 부위의 RCR을 정상대조군의 범위(평균±표준편차)비교하여 보면 50% 이상의 환자에서 정상범위 이하였다(Fig. 2).

Table 3. Cerebral Asymmetry Index (ASI) and Percent Index of Cerebellar Asymmetry (PIA) of 10 Patients with Parkinson's Disease

Case No.	ASI	PIA (%)
1	0.04	–0.8
2	0.16	–2.6
3	0.07	–0.5
4	0.23	0.1
5	0.10	–1.2
6	0.05	–0.7
7	0.12	–0.5
8	0.14	–1.7
9	0.13	1.0
10	0.04	0.3
Mean ± S.D.	0.11 ± 0.06	–0.7 ± 1.0
(Controls	0.08 ± 0.03	–0.4 ± 0.7)

고 안

파킨슨병은 추체외로질환(extrapyramidal disor-

Table 4. Region to Cerebellar Ratio (RCR) in Controls and Patients with Parkinson's Disease (Mean ± SD)

Region of Interest	Controls (12)		Parkinson's Disease (10)	
	Right	Left	Right	Left
Basal Ganglia	0.90 ± 0.06	0.90 ± 0.06	0.83 ± 0.04*	0.82 ± 0.04*
Occipital	0 86 ± 0 06	0.85 ± 0.07	0.84 ± 0.05	0.85 ± 0.04
Parietal	0.82 ± 0.06	0.80 ± 0.04	0.78 ± 0.05	0.79 ± 0.03
Temporal	0.79 ± 0.05	0.78 ± 0.05	0.75 ± 0 04	0.75 ± 0.04
Frontal	0.81 ± 0.04	0.81 ± 0.04	0.76 ± 0.04*	0.76 ± 0.05**

* $P < 0.01$, ** $P < 0.05$: Difference between patients and controls.

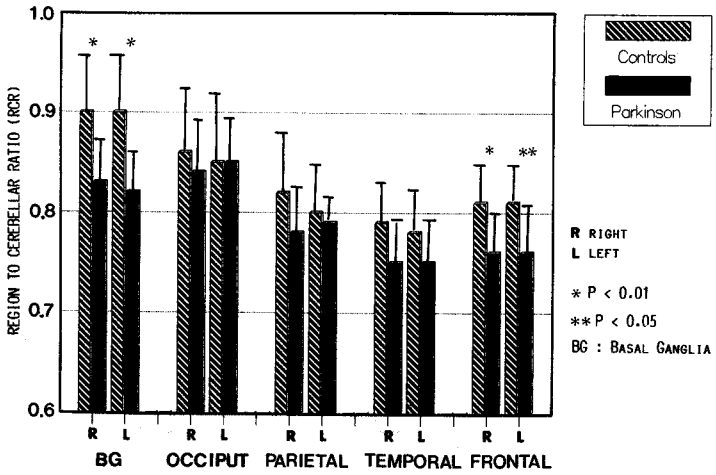

Fig. 1. Region to cerebellar ratio (RCR) of 10 patients with Parkinson's disease. Slashed-bar represents normal control and filled bar represents patients

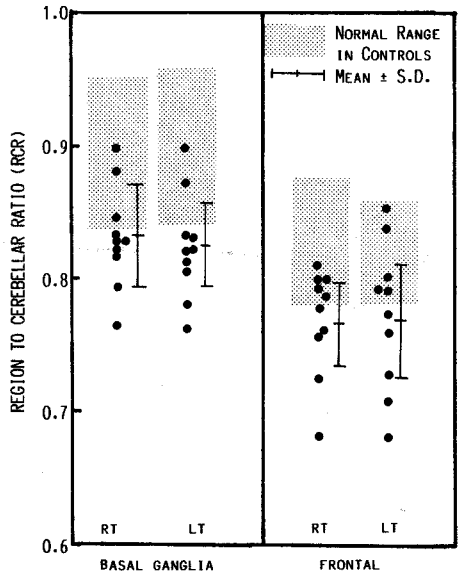

Fig. 2. Region to cerebellar ratio (RCR) in basal ganglia and frontal area. Dotted areas represent normal range (mean±SD). Bars indicate mean±S.D. of patients in each region

ders)중 가장 흔한 질환으로 일반적으로 흑질선조체계(nigrostriatal system)를 침범하는 선택적 퇴행성변화로 알려져 있으나 최근 여러 연구자에 의해 뇌피질의 대사, 혈류량 및 형태의 변화가 관찰되고 있다. 파킨슨병에서 대뇌의 형태적 변화로는 CT스캔을 이용한 연구에서 기저핵의 변화 즉 미상핵의 형태적 변화는 특이소견이 아니며 전두부의 피질과 피질하부의 위축현상이 많음을 보고[6]하였고, Steiner 등[7]도 제 3뇌실주위와 전두엽의 mesial aspect의 위축성변화를 보고하였다. 하지만 이러한 형태적 변화의 의미를 파악하기 위해 뇌의 대사 및 혈류변화에 대한 연구가 필요하다 하겠다.

PET를 이용한 뇌대사의 변화에 대한 연구[8]에서 선조체의 선택적인 변화는 없고 전반적인 뇌대사의 감소를 보였는데 이는 흑질선조체계의 신경전달물질의 소실과 함께 파킨슨병 환자의 뇌 전반에 걸친 신경원(neuron)을 침범하는 비정상적인 대사과정이 있음을 나타낸다. 아울러 PET를 이용한 뇌혈류 연구에서, 진행된 파킨슨병 환자에서 아마도 혈관의 도파민 신경지배의 감소 때문으로 생각되는 기저핵과 전두엽 및 측두엽 부위의 국소 뇌혈류와 산소 대사율의 감소를 보고[9]하였으며, 반신성파킨슨병(hemiparkinsonism)환자에서 증상이 있는 반대측의 mesocortical blood flow가 정상 대조군에 비해 현저히 감소됨을 밝혀 복측의 피개(tegmentum)부위로부터의 피질의 도파민 투사(projection)의 이상을 암시하였다[10]. 또한 치매를 동반한 파킨슨병 환자에서 알쯔하이머병과 구별되지 않는 측두-두정엽의 대사장애가 관찰되었다[11]. 이상과 같이 PET를 이용한 접근이 파킨슨병의 국소적인 피질 및 피질하 이상을 밝히는데 도움이 되나, 그 사용이 제한되어 있어 SPECT

를 이용한 국소뇌혈류 변화의 연구가 또다른 기여를 할 것으로 보인다.

파킨슨병에서 선조체 접합부 단독의 감소나 흑질선조체경로의 단절과 관련된 선조체 도파민 신경원 접합부의 소실로 인해 기저핵의 혈류감소가 기대된다. 따라서 이 혈류 변화를 정확히 이해하고 평가하는 것이 파킨슨병의 병태생리를 밝히는데 중요하다. 질환에 따라 국소 뇌혈류변화와 같은 기능상의 변화가 다른 영상방법(CT, MRI)에서 관찰되는 형태적인 변화보다 선행할 수 있으며, 뇌혈류 SPECT로 이러한 변화의 발견이 조기진단과 치료에 도움을 줄 수 있다. ^{99m}Tc-HMPAO는 뇌혈류장벽을 통과하며 뇌순환시 거의 대부분 혈액으로부터 제거되어 국소 뇌혈류와 비례하여 뇌조직에 분포하므로 뇌혈류영상을 제공하나, 비교적 높은 배후방사능과 혈류의존성 역확산 등의 성질이 있어 뇌혈류의 절대량을 측정하기는 곤란하다[12~14]. 따라서 국소뇌혈류 분포를 반영하는 여러 정량적 지표들을 이용하여 국소뇌혈류 변화정도를 정량화하는 노력이 있어 왔다[15~18]. 본 연구에서도 ASI, PIA, RCR과 같은 지표들을 사용하여, 파킨슨병환자의 국소뇌혈류량을 분석한 결과 ASI와 PIA치는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았고, 국소 혈류의 변화지표인 RCR이 기저핵부위와 전두엽부위에서 현저한 감소양상을 보였다. 보고자에 따라 전혀 피질 혈류감소가 없다고 한 경우[19]도 있으나 대체로 HMPAO와 IMP SPECT 스캔상 PET 스캔소견과 유사한 미만성의 뇌혈류감소를 보였는데[20,21] 보고자에 따라 피질 혈류중 전두엽 혹은 두정엽 부위의 감소를 보였다. 또한 치매를 동반한 경우에 피질의 혈류감소가 더 흔히 보고되고 있다. 기저핵의 변화에 대해서도 보고자에 따라 의견이 다양하여 Smith 등[22]은 뇌전반에서 보이는 변화보다 심한 특이한 감소소견은 보이지 않아 파킨슨병의 주병소가 흑질이며, 기저핵의 변화는 이차적임을 나타낸다하여 PET를 이용한 당대사 연구에서 이부위의 변화가 없었다는 결과[8,23]와 일치한 반면에 Pedreka 등[15]과 Henriksen 등[24]은 기저핵의 혈류감소 소견을 보고하여 본 연구결과와 일치하였다. 파킨슨병의 주 병소인 흑질은 비교적 크기가 작은 구조물이고 혈류가 적은 곳이어서 혈류스캔상 이부위의 이상소견을 정확히 관찰하기는 어렵다. 이러한 다양한 혈류변화는 파킨슨병의 병태생리에 많은 요인이 작용함을 암시하는 소견이다. 이상에서 살펴본 기저핵과 뇌피질혈류량의 감소는 파킨슨병 환자에서 뇌도파민 감소로 인한 정신적 장애, 피질위축과 뇌대사율 감소의 빈도가 높은 것과 관계되며, 파킨슨병 환자에서 임상적으로나 병리학적으로 알쯔하이머병과 유사한 치매가 약 1/4에서 보이는 것과도 관계있을 것으로 생각된다.

결론적으로 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용한 뇌혈류 스캔이 파킨슨병의 병태생리를 밝히는데 도움이 되며 앞으로 파킨슨병의 증상의 중증도와 치매의 동반유무에 따른 뇌혈류변화에 대한 연구가 계속되어야 하리라 사료된다.

REFERENCES

1) Hornykiewicz O: *Neurochemistry of Parkinsonism. In: Lajtha A, ed. Handbook of neurochemistry, vol 7. New York: Plenum Press, 465-501, 1972*
2) Neirinckx RD, Nowotnik DP, Pickett RD, et al: *Development of lipophilic Tc-99m complex useful for brain perfusion evaluation with conventional SPECT imaging eguipment. In: Amphetamines and pH-shift agents for brain imaging: Basic research and clinical results. Berlin-New York: Walter de Gruyter, 59-70, 1986*
3) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: *Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO). Nucl Med Commun 6:443-447, 1985*
4) Von Schulthess GK, Ketz E, Schubiger PA, Bekier A: *Regional quantitative noninvasive assessment of cerebral perfusion and function with N-isopropyl-[^{123}I] p-iodoamphetamine. J Nucl Med 26:9-16, 1985*
5) Etani H, Kimura K, Yoneda S, et al: *Cerebral perfusion imaging with N-isopropyl-[^{123}I]p-iodoamphetamine (^{123}I-IMP).* 腦神經 *37(10):965-972, 1985*
6) 이경상, 서정호, 정태섭, 김동익 : 전산화 단층촬영을 이용한 파킨슨병에서의 전두부 뇌피질 변화에 대한 연구. 대한방사선의학회지 *23:709-715, 1987*
7) Steiner I, Gomori JM, Mealamed E: *Features of brain atrophy in Parkinson's Disease. A CT scan study. Neuroradiology 27:158-160, 1985*
8) Kuhl DE, Mettler EJ, Riege WH: *Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the [^{18}F] Fluorodeoxyglucose method. Ann Neurol 15:419-424, 1984*
9) Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, Jones T: *Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. Neurology*

35:1127-1134, 1985

10) Permutter JS, Raichle ME: *Regional blood flow in hemiparkinsonism. Neurology 35:1127-1134, 1985*

11) Spampinato U, Habert MO, Mas JL, et al: *^{99m}Tc-HMPAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: comparison with dementia of the Alzheimer type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54: 787-792, 1991*

12) Ell RJ, Hocknell JML, Costa DC, et al: *^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamineoxime (Tc-99m HMPAO): A breakthrough in radionuclide CBF tomography. Nuklearmedizin 29:179 (Suppl), 1986*

13) Canning LR, Nechvatal G, Cumming SA, et al: *^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamineoxime (Tc-99m HMPAO): A breakthrough in radionuclide CBF tomography. Nuklearmedizin 29:179 (Suppl), 1986*

14) Nakamura K, Tukatani, Kubo A, et al: *The behavior of Tc-99m hexamethylpropyleneamineoxime (Tc-99m HMPAO) in blood and brain. Eur J Nucl Med 15:100, 1989*

15) Podreka I, Suess E, Goldenberg G, et al: *Initial experience with technetium-99m HMPAO brain SPECT. J Nucl Med 28:1657, 1987*

16) 이명철, 이명혜, 고창순, 노재규, 명호진, 이선호, 한대희 : 뇌혈관 질환에서 *^{99m}Tc-HMPAO SPECT*를 이용한 국소뇌혈류의 정량적 분석. 대한핵의학회지 *22: 15, 1988*

17) 이명혜, 이명철, 고창순, 노재규, 우종인 : 알쯔하이머형의 노인성 치매에서 *^{99m}Tc-HMPAO* 뇌 *SPECT*를 이용한 뇌혈류분포의 분석. 대한핵의학회지 *22:147, 1988*

18) 김상은, 이동수, 정준기, 이명철, 고창순, 조수철, 홍승봉, 윤병우, 노재규, 명호진 : *^{99m}Tc-HMPAO SPECT*를 이용한 어린이 국소뇌혈류의 정량적 분석 : 정량적 지표들의 참고값 및 연령에 따른 변화. 대한핵의학회지 *25:6-16, 1991*

19) Gemmell HG, Sharp PF, Besson JAO, et al: *The role of Tc-99m HMPAO in the management of psychiatric patients. Nuklearmedizin 26:112-113, 1987*

20) Pizzolato G, Dam M, Borsato N, et al: *^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. J Cereb Blood Flow Metab 8 (Suppl 1):S101-108, 1988*

21) Hayashi H, Odano I, Nishihara M, et al: *Clinical evaluation of Parkinson's disease using ^{123}I-IMP SPECT. Kaku-Igaku 26:1405-1415, 1989*

22) Smith FW, Gemmell HG, Sharp PF, et al: *Technetium-99m HMPAO imaging in patients with basal ganglia disease. Br J Radiol 61:914-920, 1988*

23) Rougemont D, Baron JC, Collard P, et al: *Local cerebral metabolic rate of glucose (LCMRglc) in treated and untreated patients with Parkinson's disease. J Cereb Blood flow Metab 3 (Suppl 1):S504-505, 1983*

24) Henriksen L, Boas J: *Regional cerebral blood flow in hemiparkinsonian patients. Emission computerized tomography of inhaled ^{133}Xenon before and after levodopa. Acta Neurol Scand 71:257-266, 1985*