

## 알츠하이머병에서 양전자방출단층촬영을 이용한 국소뇌포도당대사의 변화에 관한 연구

삼성의료원 핵의학과, 신경과<sup>†</sup>, 정신과<sup>†</sup>

김상은 · 나덕렬<sup>†</sup> · 이정림 · 최 용 · 이경한  
최연성 · 김도관<sup>†</sup> · 김병태 · 이광호<sup>†</sup> · 김승태<sup>†</sup>

= Abstract =

### Assessment of Metabolic Impairment in Alzheimer's Disease with [<sup>18</sup>F]FDG PET: Validity and Role of Simplified Tissue Radioactivity Ratio Analysis

Sang Eun Kim, M.D., Duk Lyul Na, M.D.<sup>†</sup>, Jeongrim Lee, M.S.  
Yong Choi, Ph.D., Kyung Han Lee, M.D., Yearn Seong Choe, Ph.D.  
Doh Kwan Kim, M.D.<sup>†</sup>, Byung-Tae Kim, M.D., Kwang Ho Lee, M.D.<sup>†</sup>  
Seungtai P. Kim, M.D.<sup>†</sup>

*Departments of Nuclear Medicine, Neurology<sup>†</sup> and Psychiatry<sup>†</sup>,  
Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

The purpose of the present study was to validate the use of tissue radioactivity ratios instead of regional metabolic rates for the assessment of regional metabolic changes in Alzheimer's disease(AD) with [<sup>18</sup>F]FDG PET and to examine the correlation of ratio indices with the severity of cognitive impairment in AD. Thirty-seven AD patients(age 68±9 yrs, mean±s.d.; 36 probable and 1 definite AD), 28 patients with dementia of non-Alzheimer type(age 66±7 yrs), and 17 healthy controls(age 66±4 yrs) underwent [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging. Two simplified radioactivity ratio indices were calculated from 37-66 min image: region-to-cerebellar radioactivity ratio(RCR) and a composite radioactivity ratio(a ratio of radioactivity in the most typically affected regions over the least typically affected regions: CRR). Local cerebral metabolic rate for glucose(LCMRglu) was also measured using a three-compartment, five-parameter tracer kinetic model.

The ratio indices were significantly lower in AD patients than in controls(RCR in temporoparietal cortex, 0.949±0.136 vs. 1.238±0.129, p=0.0004; RCR in frontal cortex, 1.027±0.128 vs. 1.361±0.151, p<0.0001; CRR, 0.886±0.096 vs. 1.032±0.042, p=0.0024). On the RCR analysis, 86% of AD patients showed a pattern of bilateral temporoparietal hypometabolism with or without frontal involvement; hypometabolism was unilateral in 11% of the patients. When bilateral temporoparietal hypometabolism was considered to be suggestive of AD, the sensitivity and specificity of the RCR analysis for the differential diagnosis of AD were 86% and 73%, respectively. The RCR was correlated significantly with the macroparameter K [ $K_1k_3/(k_2+k_3)$ ](r=0.775, p<0.0001) and LCMRglu(r=0.633, p=0.0002) measured using the kinetic model. In patients with AD, both average RCR of cortical association areas and CRR were correlated with Mini-Mental Status Examination(r=0.565, p=0.0145; r=0.642, p=0.0031, respectively), Clinical Dementia Rating(r=-0.576, p=0.0124; r=-0.591, p=0.0077),

\* 이 논문은 한국담배인삼공사 공익사업단의 지원연구에 의한 것임.

and total score of Mattis Dementia Rating Scale ( $r=0.574$ ,  $p=0.0648$ ;  $r=0.737$ ,  $p=0.0096$ ). There were also significant correlations between memory and language impairments and corresponding regional RCRs.

The results suggest that the [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET ratio indices, RCR and CRR, reflect global and regional metabolic rates and correlate with the severity of cognitive impairment in AD. The simplified ratio analysis may be clinically useful for the differential diagnosis and serial monitoring of the disease.

**Key Words :** Dementia, Alzheimer's disease, Cognitive impairment, Positron emission tomography, Ratio analysis

## 서 론

현대의학과 문명의 발달로 인해 인간의 평균수명이 증가하고 이와 더불어 출생율이 감소하여 전체적으로 노인인구가 차지하는 비율이 전 세계적으로 점차 높아지고 있다. 이러한 경향은 우리나라 인구구조에서도 두드러지게 나타나고 있다. 즉, 1990년 65세 이상의 노인인구가 214만명(5.0%)이며 2000년에는 7.0%, 2020년에는 무려 633만명(12.5%)에 달할 것으로 추정된다. 또한 평균수명도 1960년 55.3세, 1970년 63.2세, 1980년 65.8세, 1990년 71.3세로 증가추세를 보이고 있다<sup>1)</sup>. 고령화 사회에 수반하는 문제는 다양하지만 가장 심각한 것 중의 하나가 노인병에 대한 대책이다.

기억력을 포함한 지적 기능의 손상을 가져오는 치매(dementia)는 그 유병율이 매우 높은 노인성 질환이며, 특히 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 치매의 원인 질환 중 가장 높은 빈도를 차지하는 심각한 질병이다. 최근의 보고에 의하면 우리나라 65세 이상의 노인 중 치매환자는 9.5%로 추정되었으며, 치매의 원인질환으로 알츠하이머병이 4.4%, 혈관성 치매가 2.4%를 차지하였다<sup>2)</sup>.

알츠하이머병의 대표적 임상 증세인 기억력 장애와 지적 기능의 저하를 반영하는 신경생리학적 변화 및 그 발생기전은 아직 완전히 파악되어 있지 않다. 또 진단에 결정적인 생물학적 표지자(biological marker)가 밝혀져 있지 않기 때문에 알츠하이머병의 확진은 특징적인 신경병리학적 변화를 관찰함으로써 이루어질 수 밖에 없다. 따라서 임상에서 알츠하이머병의 진단은 DSM-III-R<sup>3)</sup>, NINCDS-ADRDA<sup>4)</sup>와 같은 임상진단기준을 이용하여 이루어져 왔다. 이러한 임상진단기준의 적용은 번거롭고 불편할 뿐만 아니라 막대

한 의료비를 필요로 한다. 더욱이 이들 임상진단기준의 보고된 진단 정확도는 평균 ~75%에 지나지 않으며<sup>5)</sup>, 특히 지각이상이나 신경증상이 뚜렷하게 나타나지 않는 질병의 초기에는 임상진단기준을 이용한 진단 및 감별진단에 많은 문제가 있다<sup>6)</sup>. 한편 X선 CT/MRI와 같은 해부학적 영상방법은 이러한 영상방법으로 감지될 정도의 구조적인 변화를 기초로 하는 치매의 원인질환을 규명하는데 도움이 될 뿐, 알츠하이머병과 다른 퇴행성 치매를 감별하는 데에는 유용하지 않다.

[ $^{18}\text{F}$ ]2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose([ $^{18}\text{F}$ ]FDG)와 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)을 이용한 국소뇌포도당대사 영상은 알츠하이머병의 조기진단 및 감별진단을 위한 정확하고 비용효과가 뛰어난 유력한 방법으로 부각되고 있다. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET을 이용하여 알츠하이머병에서 일어나는 대사변화를 관찰한 연구들은 신피질연합부위(neocortical association area)의 특징적인 대사장애를 일관성있게 보고하고 있다<sup>7-12)</sup>. 반면 일차감각운동피질(primary sensorimotor cortex), 일차청각피질(primary auditory cortex), 일차시각피질(primary visual cortex), 미상핵(caudate nucleus), 피각(putamen), 담창구(globus pallidus), 시상(thalamus), 뇌간(brain stem) 및 소뇌(cerebellum)의 대사는 비교적 잘 유지된다.

알츠하이머병 환자에서 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 국소뇌대사 변화를 정량화함으로써 국소뇌대사 장애의 분포를 객관적으로 파악할 수 있을 뿐만 아니라 질병의 심한 정도를 정량적으로 평가하고 그 진행을 추적하는데 도움을 받을 수 있다. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 국소뇌대사의 정량화 방법으로 추적자역학모델(tracer kinetic model)을 이용한 국소뇌포도당대사율의 측정, 조직포도당대사율비(국소뇌조직과 대사가 비교적 안정하게 유지되

는 부위의 포도당대사율) 분석, 또는 조직방사능비 (국소뇌조직과 대사가 비교적 안정하게 유지되는 부위의 방사능비) 분석 등을 들 수 있다. 조직방사능비의 적용은 복잡한 모델링(modeling) 과정과 이에 필요한 혈액채취와 반복적인 스캔을 필요로 하지 않을 뿐만 아니라, 이를 적용함으로써 속도상수(rate constant) 및 총괄상수(lumped constant)의 변이와 같이 추적자역학모델을 통하여 계산된 국소뇌포도당대사율 값에 불안정하게 영향을 미치는 요소들에 의해 발생하는 문제들을 피할 수 있기 때문에, 조직방사능비 분석은 [<sup>18</sup>F]FDG PET 국소뇌대사 평가에 임상적으로 유력한 방법이다.

이 연구의 목적은 알츠하이머병에서 [<sup>18</sup>F]FDG PET 국소뇌대사 변화의 정량적 평가 방법으로서 간편화된 조직방사능비 분석의 정당성을 확보하고, 조직방사능비 지수가 알츠하이머병 환자의 인지기능(cognitive function)을 정량적으로 반영하는지 검토하는 것이었다. 이를 위하여 1) 알츠하이머병의 진단에 대한 조직방사능비 분석의 정확도, 2) 조직방사능비 지수와 추적자역학모델을 이용하여 측정된 포도당대사의 역학적 파라미터 및 국소뇌포도당대사율의 상관관계, 3) 알츠하이머병에서 조직방사능비 지수와 인지기능 결손 정도의 상관관계를 검토하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

대상인구의 특성을 Table 1에 요약하였다. 알츠하이머병 환자 37명 [나이 68±9세(평균±표준편차); 남자 13명, 여자 24명; probable 알츠하이머병 36명, definite 알츠하이머병 1명; Mini-Mental Status Examination(MMSE) 22.0±3.4, Clinical Dementia

Rating(CDR) 1.1±0.6], 비알츠하이머형 치매 환자 28명 [나이 66±7세; 남자 16명, 여자 12명; 치매를 동반한 파킨슨병(Parkinson's disease) 6명, 전두엽치매(frontal lobe dementia) 6명, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeld-Jakob disease) 4명, 혈관성치매(vascular dementia) 3명, 피크병(Pick's disease) 2명, 다발계위축증(multisystem atrophy) 2명, 가성치매(pseudodementia) 2명, 뇌염(encephalitis) 2명, 원인 질환이 밝혀지지 않은 치매 1명; MMSE 19.2±6.3, CDR 1.4±0.9], 대조군 17명(나이 66±4세; 남자 7명, 여자 10명)을 대상으로 하였다. 대조군은 심혈관질환, 고혈압, 당뇨병 및 폐질환의 소견이 없으며 뇌외상, 알콜중독, 약물중독, 뇌졸중, 간질 등의 신경학적 질환이나 정신분열증, 조울증 등의 정신질환의 과거력이 없고 신경이학적 검진에서 이상 소견이 발견되지 않은 건강한 사람들로 구성되었다. 모든 대상인은 오른손잡이이었다. Probable 알츠하이머병의 진단은 내과학적, 신경학적, 정신과학적 검진, 검사실 검사, 뇌파도, MRI 후 NINCDS-ADRDA 진단기준에 의해 이루어졌다<sup>4)</sup>. Definite 알츠하이머병 1례는 뇌조직생검을 통하여 확진되었다. 비알츠하이머형 치매 원인 질환의 진단은 병력, 신경심리검사(neuropsychological test), MRI, 기타 보조적인 검사, 임상경과의 관찰을 통하여 이루어졌으며, 다만 2례의 크로이츠펠트-야콥병은 뇌조직생검을 통하여 확진되었다. 모든 환자들에 대해서 신경심리검사를 시행하여 인지기능을 정량화하였다.

### 2. 신경심리검사

알츠하이머병에서 [<sup>18</sup>F]FDG PET 조직방사능비 지수와 인지기능 결손 정도의 상관관계를 검토하기 위하여 신경심리검사를 시행하여 인지기능을 정량적으로

Table 1. Characteristics of Patients and Healthy Controls

Group	No. (M/F)	Age(yr)	MMSE	CDR
Alzheimer's disease	13/24	68±9	22.0±3.4	1.1±0.6
Dementia of non-Alzheimer type	16/12	66±7	19.2±6.3	1.4±0.9
Healthy controls	7/10	66±4	—	—

Data are presented as mean±s.d.

M/F=male/female; MMSE=Mini-Mental Status Examination; CDR=Clinical Dementia Rating.

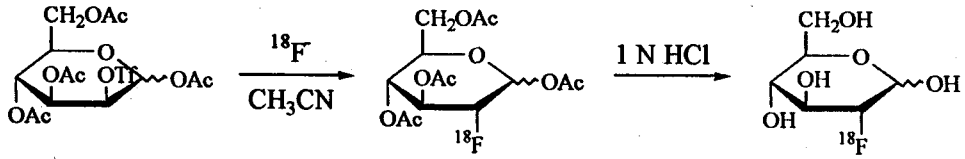


Fig. 1. Synthesis of [<sup>18</sup>F]FDG.

표현하는 지수들을 측정하였다. 전반적인 인지기능을 나타내는 지수(global cognitive index)로서 Mini-Mental Status Examination(MMSE) 점수, Mattis Dementia Rating Scale(MDRS)의 총점, Clinical Dementia Rating(CDR)을 측정하였다. 우성대뇌반구(dominant hemisphere)의 기능과 관련되어 있는, 언어성 기억(verbal memory)을 평가하기 위해서 한국판 Hopkins Verbal Learning Test(K-HVLT)를 시행하여 즉각회상(immediate recall) 및 20분 지연 회상(delayed recall) 점수와 재인지수(discrimination index)를 측정하였다. 우성대뇌반구의 기능과 관련되어 있는, 언어기능을 평가하기 위하여 한국판 Boston Naming Test와 음소어휘 유창성(phonemic word fluency) 및 의미어휘 유창성(semantic word fluency) 검사를 시행하였다. 음소어휘 유창성은 “기”, “스”, “오” 중의 한 자음을 주고 그 자음으로 시작되는 낱말을 가능한 많이 구사하도록 하여 1분 동안 구사한 낱말의 수를 그 점수로 하였다. 음소어휘 유창성 점수는 각각의 자음에 대한 점수의 합으로 하였다. 의미어휘 유창성은 가게에서 살 수 있는 물건과 동물의 이름을 각각 가능한 많이 구사하도록 하여 1분 동안 구사한 낱말의 수를 각각 그 점수로 하였다. 비우성대뇌반구(non-dominant hemisphere)의 기능과 관련되어 있는, 시공간구성능력(visuospatial function)과 비언어성 기억(non-verbal memory)을 평가하기 위하여 Rey-Osterreith Complex Figure Test를 시행하였다. Rey-Osterreith Figure를 보고 그대로 그리게 함으로써 시공간구성능력을 평가하였으며, 즉각 회상 및 20분 지연회상을 시킴으로써 비언어성 기억을 평가하였다. 이 밖에 전두엽의 기능과 유관한 MDRS의 작업시작/보속증 점수(initiation/perseveration subscore)를 측정하였다. 모든 환자는 오른손잡이였으며 모든 환자에서 왼쪽 대뇌반구를 우성대뇌

반구로 간주하였다.

### 3. [<sup>18</sup>F]FDG의 합성

#### 1) [<sup>18</sup>F]Fluoride 이온(ion)의 생산

[<sup>18</sup>F]Fluoride 이온은 <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F 핵반응에 의하여 싸이클로트론(cyclotron)에서 생성되었다. 생성된 [<sup>18</sup>F]fluoride 이온의 양은 100 피코몰(picomole) 정도이며 타겟 물질인 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O에 녹아 있는 상태로 얻어진다.

#### 2) [<sup>18</sup>F]FDG의 합성

[<sup>18</sup>F]FDG의 합성은 Fig. 1에 나타난 경로에 의해 자동합성장치인 FDG MicroLab(GE, Uppsala, Sweden)과 1회용 카세트(cassette)를 이용하여 시행하였다. 싸이클로트론에서 얻어진 [<sup>18</sup>F]fluoride 이온은 카세트 내의 컬럼(column) 안에있는 양이온 레진(resin)에 포집되며, [<sup>18</sup>F]fluoride 이온이 녹아있던 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O는 아세토니트릴(acetonitrile)로 치환되어 회수 용기로 옮겨진다. 전구물질인 만노스트리플레이트(mannose triflate)(25-30mg, 0.05-0.06mmol)는 아세토니트릴에 의해 녹여진 후 가열된 레진으로 옮겨져 레진에 포집되어 있는 [<sup>18</sup>F]fluoride 이온과 반응하며, 이 반응의 결과로 얻어진 네개의 아세테이트기(acetate group)가 부착된 [<sup>18</sup>F]FDG 유도체는 가수분해를 위한 용기로 옮겨지고 아세토니트릴은 제거된다. 이 반응용액에 1 N 염산을 가하여 가열하면 네개의 아세테이트기는 가수분해되어 제거되고, 이때 사용된 염산은 포스페이트버퍼용액(phosphate-buffered NaOH)에 의해 중화된다. 이 용액을 C-18 역상 컬럼(reversed phase column)과 알루미나 컬럼(alumina column)에 통과시켜 가수분해되지 않은 중간물질과 반응하지 않은 [<sup>18</sup>F]fluoride 이온을 각각 제거하고 이어서 멸균여과기에 통과시켜 최종산물인 [<sup>18</sup>F]FDG를 20-30%의 수율로 얻었다. 총 합성시간은 [<sup>18</sup>F]fluoride 이온이 생성된 후 약 48분이었다.

[<sup>18</sup>F]FDG 용액은 중성(pH 7.0)이었으며, 98%-100%의 방사화학적 순도(radiochemical purity)를 보였다. [<sup>18</sup>F]FDG의 순도는 박층크로마토그래피(thin layer chromatography)나 역상 고압액상크로마토그래피(reversed phase high pressure liquid chromatography)를 이용하여 측정하였다. 불순물인 아세토니트릴은 100ppm 이하, 카세트 보존에 이용되는 메탄올은 30ppm 이하, 비방사성 FDG는 25μg/ml 이하이었다.

#### 4. PET 스캐닝

PET 스캐닝은 GE Advance PET 스캐너(GE, Milwaukee, WI)(평면해상력 4.9mm FWHM, 종축 해상력 3.9mm FWHM)를 이용하여 안정상태에서 눈을 감게 하고 배후 소음에 노출시킨 채로 시행하였다. 환자를 스캐너 테이블에 눕힌 후 안와외이공선(orbitomeatal line)에 평행하게 단층영상이 얻어지도록 PET 스캐너 갠트리(gantry)를 조정하고 머리를 고정 한 후, [<sup>18</sup>F]FDG ~370 MBq을 30초에 걸쳐서 정맥 주사하고 [<sup>18</sup>F]FDG 투여와 동시에 영상획득을 시작 하여 66분 동안 26 프레임의 PET 영상을 얻었다. 각 프레임의 영상획득시간은 10초 - 10분이었다. 투사영상을 해닝 여과기[Hanning filter, 차단주파수(cutoff frequency)=4.5mm]를 이용하여 여과후역투사(filtered backprojection)에 의해 재구성하고 128 × 128 매트릭스로 PET 스캐너와 연결된 컴퓨터 [HP 735

(Hewlett Packard, Palo Alto, CA)]에 수록하여 픽셀 크기 1.95mm×1.95mm, 두께 4.25mm의 35개 횡단면상을 얻었다. 감쇠보정은 <sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Ge 편선원을 이용한 투과스캔(transmission scan)을 통하여 시행하였다.

혈장 입력함수(input function)를 구하기 위하여 [<sup>18</sup>F]FDG 투여와 함께 44℃로 가열된 손등의 정맥으로부터 동맥화정맥혈(arterialized venous blood) (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>>70mmHg)을 연속적으로 채취하여 감마카운터 [Wallac 1480 WIZARD 3"(Wallac, Finland)]를 이용하여 혈장 방사능을 측정하였다. 혈장 포도당 농도는 YSI 2300 STAT PLUS 포도당분석기(YSI, Yellow Springs, OH)를 이용하여 측정하였다.

#### 5. PET 영상분석

Herholz 등<sup>13)</sup>의 방법을 이용하여, 알츠하이머병에서 가장 흔하게 대사저하가 일어나는 측두두정엽 연합피질(temporoparietal association cortex) 및 전두엽 연합피질(frontal association cortex)과 비교적 대사가 잘 유지되는 일차감각운동피질, 일차시각피질, 미상핵, 피각, 시상 및 소뇌에 미리 결정된 크기(0.5 - 3.0cm<sup>2</sup>)의 관심영역을 [<sup>18</sup>F]FDG 투여 후 37분 - 66분에 얻어진 횡단면상의 미리 결정된 부위에 일률적으로 설정하고 각 관심영역의 방사능농도(μCi/ml)를 측정하였다. Table 2에 각 관심영역의 위치를 구체적으

Table 2. Region Localization

Anatomical location	Approximate axial level*	In-plane location†
Regions typically most affected		
Prefrontal cortex	+27mm	Sector 20° - 40°
Temporoparietal cortex	+13mm	Sector 120° -140°
Temporoparietal cortex	0mm	Sector 120° - 140°
Temporoparietal cortex	-13mm	Sector 100° - 120°
Regions typically least affected		
Primary sensorimotor cortex	+27mm	Sector 80° - 100°
Primary visual cortex	Slice with most active representation	Most active pericalcarine area
Caudate nucleus	0mm	
Putamen	0mm	
Thalamus	0mm	
Cerebellum	Slice with best representation	Cerebellar cortex

\* Relative to level that represents thalamus best.

† Brain convexity regions lay between two radial angles originating in the center of each slice and ranging in each hemisphere from 0° (frontal pole) to 180° (occipital pole). Modified from Herholz et al.<sup>13)</sup>.

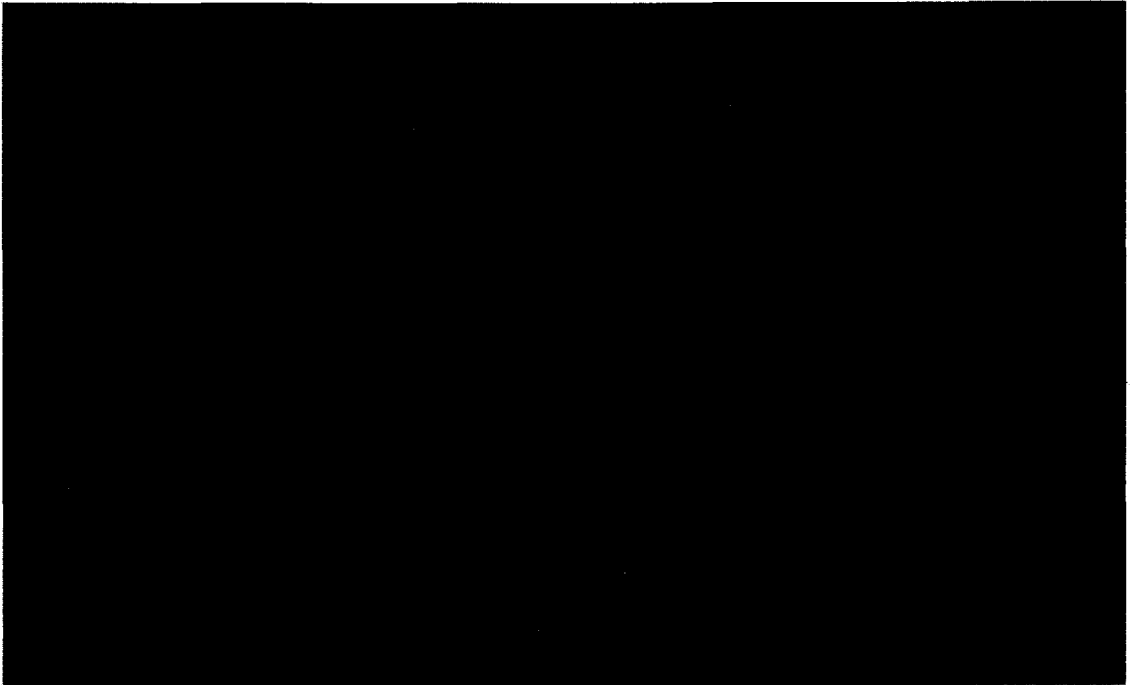


Fig. 2. ROI(region of interest) placement. ROIs were drawn on the frontal association cortex 27mm above the thalamus, temporoparietal association cortex in three levels(13mm above, at the level of the thalamus, and 13mm below), primary sensorimotor cortex, primary visual cortex, caudate nucleus, putamen, thalamus, and cerebellum. Regions consisted of 1 to 4 circles, each 0.48 to 0.75cm<sup>2</sup> resulting in an average region size of 1.89cm<sup>2</sup>. Regions were shaped to sample gray matter and to exclude white matter as far as possible.

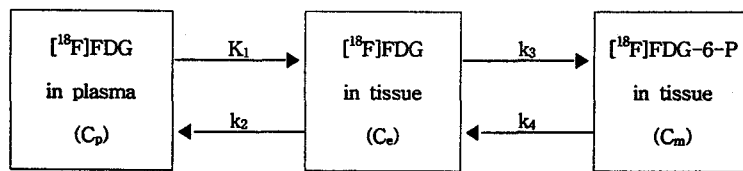


Fig. 3. The three-compartment model for measurement of cerebral metabolic rate for glucose with [<sup>18</sup>F]FDG. The Sokoloff et al<sup>(13)</sup> model employed [<sup>14</sup>C]DG and considered only K<sub>1</sub>, k<sub>2</sub> and k<sub>3</sub>. The model used in this study, which is an extension of Sokoloff's, includes k<sub>4</sub>-mediated hydrolysis of [<sup>18</sup>F]FDG-6-PO<sub>4</sub> → [<sup>18</sup>F]FDG + PO<sub>4</sub> and cerebral blood volume.

로 나타내었으며 Fig. 2에 전형적인 관심영역을 예시 하였다. 국소뇌포도당대사의 정량적 지표로 국소뇌부위/소뇌 방사능비(region-to-cerebellar radioactivity ratio)와, 알츠하이머병에서 일어나는 뇌대사 변화의 총화를 반영할 것으로 생각되는 복합방사능비(composite radioactivity ratio)-알츠하이머병에서 가장 흔하게 대사저하가 일어나는 부위(측두두정엽피

질, 전두엽피질)의 평균 방사능농도와 비교적 대사가 잘 유지되는 부위(일차감각운동피질, 일차시각피질, 미상핵, 피각, 시상, 소뇌)의 평균 방사능농도의 비<sup>(14)</sup> - 를 구하였다.

### 6. 추적자역학모델

3-구획, 5-파라미터 추적자역학모델(three-com-

partment, five-parameter tracer kinetic model)을 이용하여 국소뇌부위와 혈장의 시간방사능곡선, 혈장 포도당농도로 부터 포도당대사에 관여하는 속도상수와 국소뇌포도당대사율을 측정하였다(Fig. 3)<sup>15-17)</sup>.

Fig. 3에서 속도상수  $K_1$ 과  $k_2$ 는 각각 혈뇌장벽을 통한 혈액으로부터 뇌조직으로의 [<sup>18</sup>F]FDG 운반율과 뇌조직으로부터 혈액으로의 [<sup>18</sup>F]FDG 운반율을 나타낸다.  $k_3$ 와  $k_4$ 는 각각 뇌조직에서 [<sup>18</sup>F]FDG의 인산화율(phosphorylation rate)과 [<sup>18</sup>F]FDG-6-PO<sub>4</sub>의 탈인산화율(dephosphorylation rate)을 나타낸다. [<sup>18</sup>F]FDG 투여 후 시간  $t$  에서 PET로 측정된 관심영역의 <sup>18</sup>F 방사능농도  $C_i(t)$ 는 관심영역 뇌조직의 대사반응 전의 [<sup>18</sup>F]FDG 및 대사산물 [<sup>18</sup>F]FDG-6-PO<sub>4</sub>, 그리고 관심영역의 혈중 [<sup>18</sup>F]FDG에 의한 방사능농도의 총화로 나타낼 수 있다. 즉,

$$C_i(t) = C_e(t) + C_m(t) + V \cdot C_p(t), \quad (1)$$

$V$ 는 관심영역의 혈액용적이다.

조직 내 [<sup>18</sup>F]FDG와 [<sup>18</sup>F]FDG-6-PO<sub>4</sub>의 시간에 따른 변화율,  $dC_e(t)/dt$ ,  $dC_m(t)/dt$ 는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = -(k_2+k_3)C_e(t) + k_4C_m(t) + K_1C_p(t), \quad (2)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3C_e(t) - k_4C_m(t). \quad (3)$$

미분방정식, (2)와 (3)을 풀어서 식(1)에 대입하면,

$$C_i(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_3+k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t) + VC_p(t), \quad (4)$$

$$\alpha_1 = \left[ k_2 + k_3 + k_4 - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4} \right] / 2, \quad (5)$$

$$\alpha_2 = \left[ k_2 + k_3 + k_4 + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4} \right] / 2, \quad (6)$$

⊗는 수학적 중첩적분(mathematical convolution)을 나타낸다.

속도상수  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ 와 혈액용적  $V$ 는 [<sup>18</sup>F]FDG

의 3-구획모델을 기술하는 식(4)를 PET 영상의 관심영역분석으로 얻어진 시간방사능곡선에 비선형최저자승법(non-linear least square method)을 이용하여 수학적으로 합치(fitting) 시킴으로써 구해진다(Fig. 4). 국소뇌포도당대사율(local cerebral glucose metabolic rate, LCMR<sub>glu</sub>)은 다음의 식에 의해 결정된다 :

$$LCMR_{glu} (\mu \text{ mol/min/100g}) = \left( \frac{C_{pl}}{LC} \right) \left( \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \right), \quad (7)$$

$C_{pl}$ 은 혈장 포도당 농도이며,  $LC$ 는 총괄상수(lumped constant) - 포도당과 [<sup>18</sup>F]FDG의 운반율 및 인산화율의 차이를 나타내는 상수 - 이다. 이 연구에서는 총괄상수로 Phelps 등<sup>16)</sup>이 사람 뇌에서 [<sup>18</sup>F]FDG PET과 추적자역학모델을 이용하여 구한 값(0.420)을 적용하였다.

## 7. 자료분석 및 통계

알츠하이머병의 진단에 대한 [<sup>18</sup>F]FDG PET 조직 방사능비 분석의 예민도와 특이도는 임상진단을 기준으로 평가하였다. PET 영상 분석에서 양쪽 측두두정엽의 국소뇌부위/뇌 방사능비가 모두 대조군 그것의

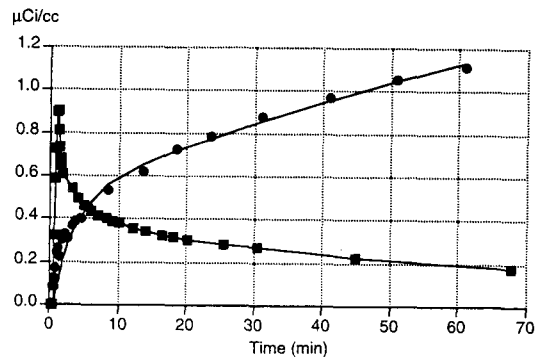


Fig. 4. Time-activity data obtained from plasma (filled squares) and prefrontal cortex (filled circles) of a patient with Alzheimer's disease. The solid line through filled circles is the three-compartment model fit to the measured data in the prefrontal cortex using the arterialized venous plasma activity as an input function(the solid line interpolating filled squares). Kinetic parameters were computed from the model fit:  $K_1=0.131$ ,  $k_2= 0.059$ ,  $k_3=0.036$ ,  $k_4=0.0001$ .

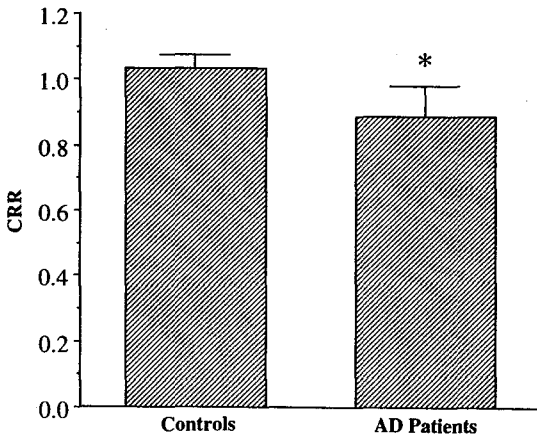


Fig. 5. Comparison of the composite radioactivity ratio(CRR) between healthy controls and Alzheimer's disease(AD) patients. Error bars represent standard deviations. \*p=0.0024.

평균값 - 1 표준편차 미만이고 비교적 대사가 잘 유지되는 부위(일차감각운동피질, 일차시각피질, 미상핵, 피각, 시상)의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비가 대조군 그것의 평균값 - 3 표준편차 보다 클 경우 알츠하이머병에 합당한 PET 스캔으로 판정하였다. 치매를 동반한 파킨슨병에서는 알츠하이머병의 전형적인 [<sup>18</sup>F]FDG PET 대사 변화와 구별이 안되는 대사 이상을 보이는 경우가 흔하기 때문에<sup>18)</sup>, 파킨슨병 환자(n=6)는 특이도 분석에서 제외하였다. 알츠하이머병 환자, 비알츠하이머형 치매 환자, 대조군 사이에서 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 복합방사능비에 유의한 차이가 있는지를 검정하기 위하여 분산분석과 Scheffé's F procedure를 이용하였다. PET 영상으로 부터 얻어진 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 신경심리검사로 정량화된 인지기능지수의 상관관계는 선형회귀분석을 이용하여 평가하였다. 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 추적자역학모형을 이용하여 측정된 마크로파라미터(macroparameter) K [ $K_1k_3/(k_2+k_3)$ ] 및 국소뇌포도당대사율의 상관관계를 검정하기 위하여 선형회귀분석을 이용하였다. 통계적 유의성은 p값 0.05를 기준으로 판정하였다. 측정값은 평균±표준편차로 나타내었다.

## 결 과

### 1. 알츠하이머병 환자 및 비알츠하이머형 치매 환자와 대조군 사이에서 [<sup>18</sup>F]FDG PET 조직방사능비의 차이 및 알츠하이머병 진단에 대한 조직방사능비 분석의 정확도

Table 3에 대조군, 알츠하이머병 환자, 비알츠하이머형 치매 환자의 국소뇌부위/소뇌 방사능비를 요약하였으며 Fig. 5에 복합방사능비를 나타내었다.

알츠하이머병 환자에서 측두두정엽과 전두엽의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의하게 낮았다(오른쪽 측두두정엽,  $0.976 \pm 0.145$  vs.  $1.239 \pm 0.129$ ,  $p=0.0013$ ; 왼쪽 측두두정엽,  $0.923 \pm 0.146$  vs.  $1.237 \pm 0.132$ ,  $p=0.0005$ ; 평균 측두두정엽,  $0.949 \pm 0.136$  vs.  $1.238 \pm 0.129$ ,  $p=0.0004$ ; 오른쪽 전두엽,  $1.050 \pm 0.157$  vs.  $1.362 \pm 0.168$ ,  $p=0.0010$ ; 왼쪽 전두엽,  $1.004 \pm 0.117$  vs.  $1.361 \pm 0.146$ ,  $p<0.0001$ ; 평균 전두엽,  $1.027 \pm 0.128$  vs.  $1.361 \pm 0.151$ ,  $p<0.0001$ ). 알츠하이머병 환자에서 오른쪽 일차시각피질, 오른쪽 미상핵, 왼쪽 미상핵, 평균 미상핵, 왼쪽 피각, 평균 피각, 왼쪽 시상, 평균 시상의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의하게 낮았으나(각각,  $1.180 \pm 0.151$  vs.  $1.372 \pm 0.088$ ,  $p=0.0472$ ;  $1.082 \pm 0.120$  vs.  $1.334 \pm 0.144$ ,  $p=0.0056$ ;  $1.068 \pm 0.119$  vs.  $1.340 \pm 0.125$ ,  $p=0.0006$ ;  $1.075 \pm 0.111$  vs.  $1.337 \pm 0.131$ ,  $p=0.0014$ ;  $1.237 \pm 0.120$  vs.  $1.455 \pm 0.153$ ,  $p=0.0062$ ;  $1.251 \pm 0.122$  vs.  $1.432 \pm 0.114$ ,  $p=0.0233$ ;  $1.157 \pm 0.082$  vs.  $1.300 \pm 0.134$ ,  $p=0.0243$ ;  $1.154 \pm 0.078$  vs.  $1.273 \pm 0.134$ ,  $p=0.0432$ ), 오른쪽 일차감각운동피질, 왼쪽 일차감각운동피질, 평균 일차감각운동피질, 왼쪽 일차시각피질, 평균 일차시각피질, 오른쪽 피각, 오른쪽 시상의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의한 차이가 없었다(각각,  $1.044 \pm 0.101$  vs.  $1.153 \pm 0.127$ ;  $1.027 \pm 0.097$  vs.  $1.138 \pm 0.097$ ;  $1.035 \pm 0.087$  vs.  $1.145 \pm 0.108$ ;  $1.180 \pm 0.167$  vs.  $1.351 \pm 0.111$ ;  $1.180 \pm 0.154$  vs.  $1.361 \pm 0.097$ ;  $1.265 \pm 0.142$  vs.  $1.409 \pm 0.085$ ;  $1.151 \pm 0.084$  vs.  $1.245 \pm 0.141$ ). 알츠하이머병 환자의 복합방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의하게 낮았다( $0.886 \pm 0.096$  vs.  $1.032 \pm 0.042$ ,  $p=0.0024$ ).



**Table 3. Region-to-Cerebellar Ratios in Different Brain Regions in Healthy Controls and Patients with Alzheimer's Disease and Dementia of Non-Alzheimer Type**

Region	Healthy controls	Alzheimer's disease	Dementia of non-Alzheimer type
Temporoparietal cortex			
Right	1.239±0.129	0.976±0.145 <sup>†</sup>	0.993±0.170 <sup>†</sup>
Left	1.237±0.132	0.923±0.146 <sup>†</sup>	0.940±0.204 <sup>†</sup>
Average	1.238±0.129	0.949±0.136 <sup>†</sup>	0.967±0.178 <sup>†</sup>
Frontal cortex			
Right	1.362±0.168	1.050±0.157 <sup>†</sup>	0.994±0.206 <sup>†</sup>
Left	1.361±0.146	1.004±0.117 <sup>§</sup>	0.909±0.172 <sup>§</sup>
Average	1.361±0.151	1.027±0.128 <sup>§</sup>	0.951±0.176 <sup>§</sup>
Primary sensorimotor cortex			
Right	1.153±0.127	1.044±0.101	0.994±0.144 <sup>*</sup>
Left	1.138±0.097	1.027±0.097	0.973±0.150 <sup>*</sup>
Average	1.145±0.108	1.035±0.087	0.984±0.142 <sup>*</sup>
Primary visual cortex			
Right	1.372±0.088	1.180±0.151 <sup>*</sup>	1.147±0.215 <sup>*</sup>
Left	1.351±0.111	1.180±0.167	1.161±0.235
Average	1.361±0.097	1.180±0.154	1.154±0.222 <sup>*</sup>
Caudate nucleus			
Right	1.334±0.144	1.082±0.120 <sup>†</sup>	1.114±0.223 <sup>*</sup>
Left	1.340±0.125	1.068±0.119 <sup>†</sup>	1.079±0.186 <sup>†</sup>
Average	1.337±0.131	1.075±0.111 <sup>†</sup>	1.097±0.201 <sup>†</sup>
Putamen			
Right	1.409±0.085	1.265±0.142	1.256±0.189
Left	1.455±0.153	1.237±0.120 <sup>†</sup>	1.230±0.176 <sup>†</sup>
Average	1.432±0.114	1.251±0.122 <sup>*</sup>	1.243±0.178 <sup>*</sup>
Thalamus			
Right	1.245±0.141	1.151±0.084	1.073±0.110 <sup>†</sup>
Left	1.300±0.134	1.157±0.082 <sup>*</sup>	1.069±0.141 <sup>†</sup>
Average	1.273±0.134	1.154±0.078 <sup>*</sup>	1.071±0.121 <sup>†</sup>

Data are presented as mean±s.d.  
<sup>\*</sup>p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01, <sup>‡</sup>p<0.001, <sup>§</sup>p<0.0001.

비알츠하이머형 치매 환자에서 측두두정엽과 전두엽의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의하게 낮았다(오른쪽 측두두정엽, 0.993±0.170 vs. 1.239±0.129, p=0.0034; 왼쪽 측두두정엽, 0.940±0.204 vs. 1.237±0.132, p=0.0013; 평균 측두두정엽, 0.967±0.178 vs. 1.238±0.129, p=0.0012; 오른쪽 전두엽, 0.994±0.206 vs. 0.362±0.168, p=0.0002; 왼쪽 전두엽, 0.909±0.172 vs. 1.361±0.146, p<0.0001; 평균 전두엽, 0.951±0.176 vs. 1.361±0.151, p<0.0001). 비알츠하이머형 치매 환자에서 왼쪽 일차시각피질과 오른쪽 피각의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의한 차이가 없었으나(각

각, 1.161±0.235 vs. 1.351±0.111; 1.256±0.189 vs. 1.409±0.085), 오른쪽 일차감각운동피질, 왼쪽 일차감각운동피질, 평균 일차감각운동피질, 오른쪽 일차시각피질, 평균 일차시각피질, 오른쪽 미상핵, 왼쪽 미상핵, 평균 미상핵, 왼쪽 피각, 평균 피각, 오른쪽 시상, 왼쪽 시상, 평균 시상의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의하게 낮았다(각각, 0.994±0.144 vs. 1.153±0.127, p=0.0214; 0.973±0.150 vs. 1.138±0.097, p=0.0139; 0.984±0.142 vs. 1.145±0.108, p=0.0105; 1.147±0.215 vs. 1.372±0.088, p=0.0198; 1.154±0.222 vs. 0.361±0.097, p=0.0414; 1.114±0.223 vs. 1.334±0.144, p=0.0210; 1.079±

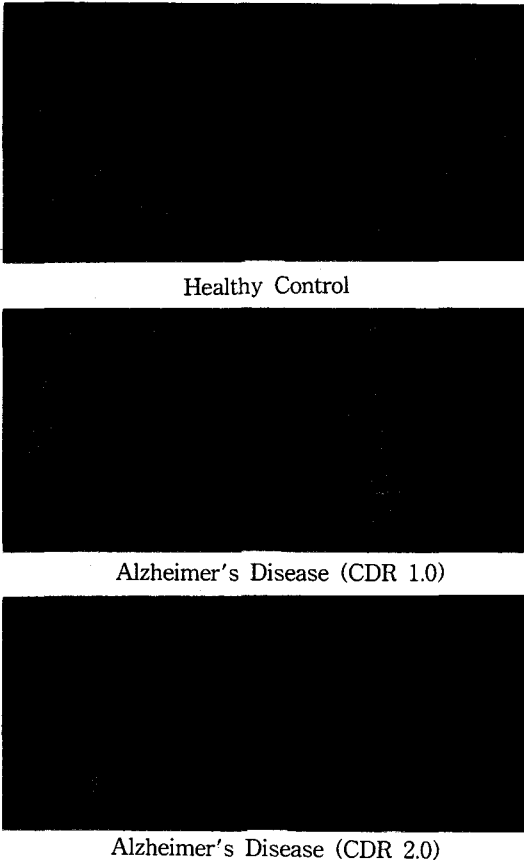


Fig. 6. [<sup>18</sup>F]FDG PET images of patients with Alzheimer's disease, showing a characteristic pattern of metabolic impairment in the bilateral temporoparietal association cortex, with relative sparing of primary sensorimotor and visual areas, basal ganglia, thalamus, and cerebellum (not shown here). In early stages of the disease, frontal involvement may be missing and temporoparietal metabolism may only be unilaterally impaired.

0.186 vs.  $1.340 \pm 0.125$ ,  $p=0.0014$ ;  $1.097 \pm 0.201$  vs.  $1.337 \pm 0.131$ ,  $p=0.0045$ ;  $1.230 \pm 0.176$  vs.  $1.455 \pm 0.153$ ,  $p=0.0058$ ;  $1.243 \pm 0.178$  vs.  $1.432 \pm 0.114$ ,  $p=0.0205$ ;  $1.073 \pm 0.110$  vs.  $1.245 \pm 0.141$ ,  $p=0.0023$ ;  $1.069 \pm 0.141$  vs.  $1.300 \pm 0.134$ ,  $p=0.0003$ ;  $1.071 \pm 0.121$  vs.  $0.273 \pm 0.134$ ,  $p=0.0004$ ). 비알츠하이머형 치매 환자의 복합방사능비는 대조군의 그것에 비해 유의하게 낮았다( $0.877 \pm 0.094$  vs.  $1.032 \pm 0.042$ ,  $p=0.0016$ ).

Table 4. Accuracy of the Region-to-Cerebellar Ratio Analysis for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease

[ <sup>18</sup> F]FDG PET	Clinical diagnosis		Total
	Alzheimer's disease	Dementia of non-Alzheimer type*	
+ <sup>†</sup>	32	6	38
-	5	16	21
Total	37	22	59

sensitivity : 86%

specificity : 73%

\*Parkinsonian patients with dementia(n=6) were excluded in this analysis.

<sup>†</sup>Region-to-cerebellar ratios(RCRs) in the bilateral temporoparietal cortices<control mean-1 s.d. and mean RCR in regions typically least affected> control mean-3 s.d. With this criteria, 86% of the Alzheimer's disease patients showed a pattern of bilateral temporoparietal hypometabolism with or without frontal involvement; hypometabolism was unilateral in 11% of the patients.

국소뇌부위/소뇌 방사능비가 대조군 평균값 - 1 표준편차 미만일 때 국소뇌대사저하가 있는 것으로 정의할 때, 알츠하이머병 환자 37명 중 32명(86%)에서 전두엽 대사저하와 함께 또는 전두엽 대사저하 없이 양쪽 측두두정엽의 대사저하가 관찰되었으며, 4명(11%)에서는 일측성 대사저하를 보였다. Probable 알츠하이머병 환자 1명에서는 국소뇌대사저하가 발견되지 않았다. 양쪽 측두두정엽의 국소뇌부위/소뇌 방사능비가 모두 대조군 그것의 평균값 - 1 표준편차 미만이 고 비교적 대사가 잘 유지되는 부위(일차감각운동피질, 일차시각피질, 미상핵, 피각, 시상)의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비가 대조군 그것의 평균값 - 3 표준편차 보다 클 경우 알츠하이머병에 합당한 PET 스캔으로 판정하였을 때, 알츠하이머병 진단에 대한 [<sup>18</sup>F]FDG PET 스캔의 예민도와 특이도는 각각 86%, 73% 이었다(Table 4). Fig. 6에 특징적인 뇌 대사장애의 패턴을 보이는 알츠하이머병 환자들의 [<sup>18</sup>F]FDG PET 영상을 소개하였다.

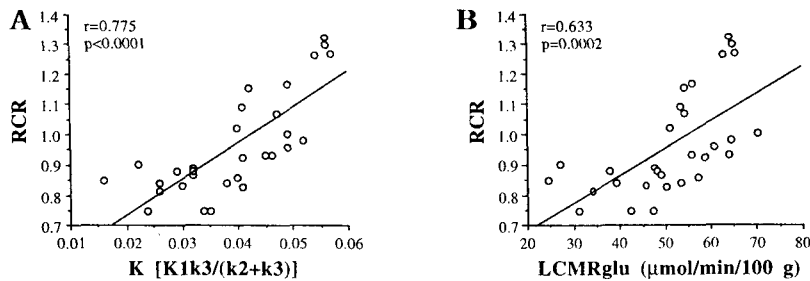


Fig. 7. Relationship between the region-to-cerebellar radioactivity ratio(RCR) and the macroparameter K [ $K_1k_3/(k_2+k_3)$ ](A) and  $LCMR_{glu}$ (B).

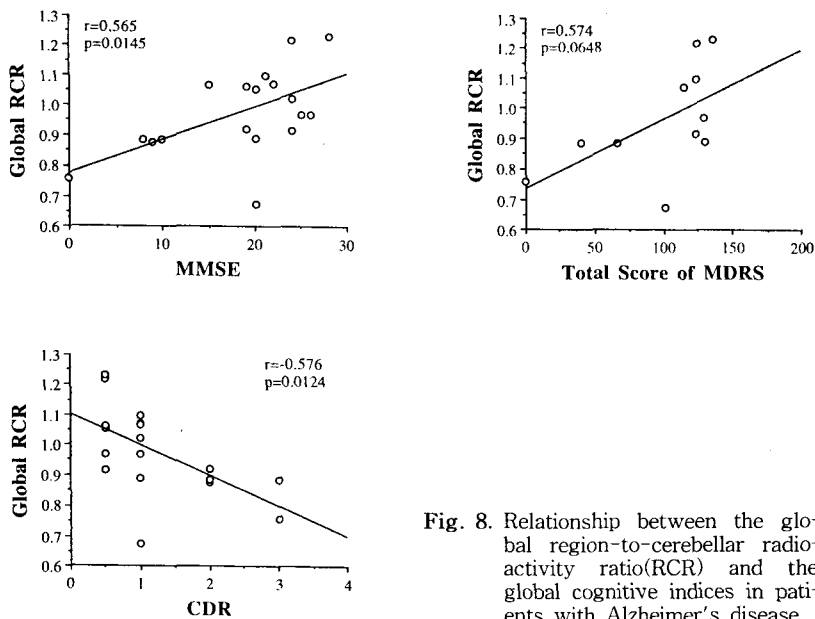


Fig. 8. Relationship between the global region-to-cerebellar radioactivity ratio(RCR) and the global cognitive indices in patients with Alzheimer's disease.

## 2. 조직방사능비 지수와 추적자역학모형을 이용하여 측정된 포도당대사의 역학적 파라미터 및 국소뇌포도당대사율의 상관관계

국소뇌부위/소뇌 방사능비와 3-구획 추적자역학모형을 이용하여 측정된 매크로파라미터 K [ $K_1k_3/(k_2+k_3)$ ] 사이에는 유의한 상관관계가 있었다( $r=0.775$ ,  $p<0.0001$ )(Fig. 7A). 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 3-구획모형을 이용하여 측정된 국소뇌포도당대사율 사이에는 유의한 상관관계가 있었다( $r=0.633$ ,  $p=0.0002$ )(Fig. 7B).

## 3. 알츠하이머병에서 조직방사능비 지수와 인지기능 결손 정도의 상관관계

Fig. 8, 9, 10에 알츠하이머병 환자에서 국소뇌부위/소뇌 방사능비 및 복합방사능비와 신경심리검사로 정량화된 인지기능지수의 상관관계를 나타내었다.

알츠하이머병 환자에서 양쪽 전두두정측두엽피질 연합부위의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 MMSE 점수 및 CDR 점수와 유의한 상관관계를 나타내었다(각각,  $r=0.565$ ,  $p=0.0145$ ;  $r=-0.576$ ,  $p=0.0124$ )(Fig. 6 참조). 양쪽 전두두정측두엽피질 연합부위의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 MDRS 총점의 상관관계

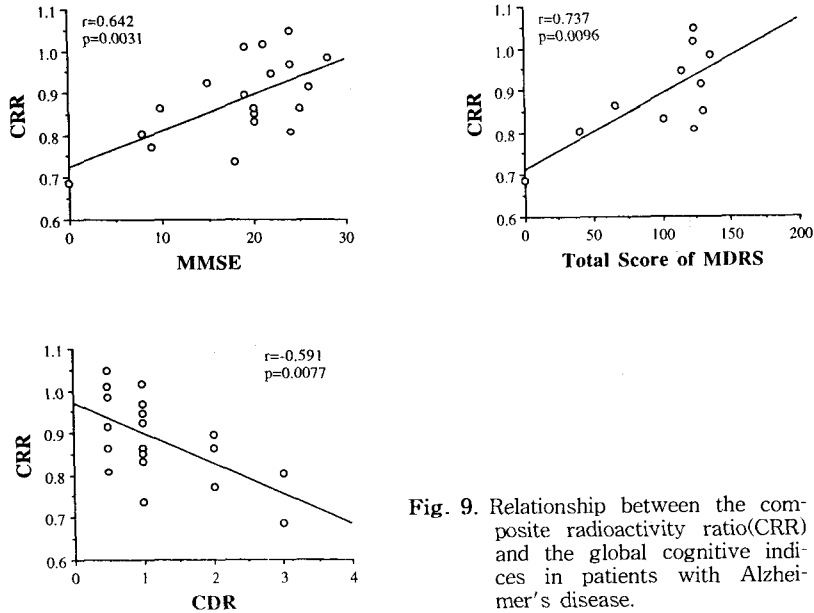


Fig. 9. Relationship between the composite radioactivity ratio(CRR) and the global cognitive indices in patients with Alzheimer's disease.

는 통계적 유의성에 근접하였다( $r=0.574$ ,  $p=0.0648$ ). 복합방사능비와 MMSE 점수, MDRS 총점 및 CDR 점수 사이에는 유의한 상관관계가 있었다(각각,  $r=0.642$ ,  $p=0.0031$ ;  $r=0.737$ ,  $p=0.0096$ ;  $r=-0.591$ ,  $p=0.0077$ ).

알츠하이머병 환자에서 왼쪽 대뇌반구 전두두정측두엽피질 연합부위의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 K-HVLT의 재인지수 사이에는 유의한 상관관계가 있었다( $r=0.509$ ,  $p=0.0309$ ). 왼쪽 대뇌반구 전두두정측두엽피질 연합부위의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 음소어휘 유창성 점수와 유의한 상관관계를 나타내었다( $r=0.608$ ,  $p=0.0096$ ). 왼쪽 대뇌반구 전두두정측두엽피질 연합부위의 국소뇌부위/소뇌 방사능비는 의미어휘 유창성 점수와 유의한 상관관계를 보였다(물건 이름,  $r=0.625$ ,  $p=0.0097$ ; 동물 이름,  $r=0.474$ ,  $p=0.0469$ ). 오른쪽 대뇌반구 전두두정측두엽피질 연합부위의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 Rey-Osterreith Complex Figure Test 지연회상 점수의 상관관계는 통계적 유의성에 근접하였다( $r=0.449$ ,  $p=0.0613$ ). 양쪽 전두엽의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 MDRS의 작업시작/보속증 점수의 상관관계는 통계적 유의성에 근접하였다( $r=0.629$ ,  $p=0.0515$ ).

## 고 찰

이 연구의 주요한 결과를 요약하면 다음과 같다: 1) 알츠하이머병의 진단에 대한 국소뇌부위/소뇌 방사능비 분석의 예민도와 특이도는 각각 86%와 73%로 비교적 높은 정확도를 보였다, 2) 국소뇌부위/소뇌 방사능비 지수는 추적자역학모델을 이용하여 측정된 마크로파라미터 K [ $K_{1k3}/(k_2+k_3)$ ] 및 국소뇌포도당대사와 우수한 상관관계를 보였다, 3) 알츠하이머병에서 국소뇌부위/소뇌 방사능비 및 복합방사능비 지수와 인지기능 결손 정도 사이에는 유의한 상관관계가 있었다. 이 결과들은 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 복합방사능비 지수가 [ $^{18}F$ ]FDG PET 국소뇌포도당대사의 간편하고 효율적인 정량적 지표로 이용될 수 있음을 나타내는 것이다.

추적자역학모델을 이용하여 계산한 국소뇌포도당대사의 절대값 대신 조직방사능비를 이용함으로써 모든 뇌 부위의 계산된 포도당대사율 값에 같은 방향으로 영향을 미치는 몇 가지 불안정한 요소들의 효과를 감소시킬 수 있다<sup>13)</sup>. 특히 모든 국소뇌부위의 계산된 포도당대사율 값에 비례적인 영향을 미치는 혈장 포도당농도와 총괄상수의 변이에 의한 효과를 완전히 제거

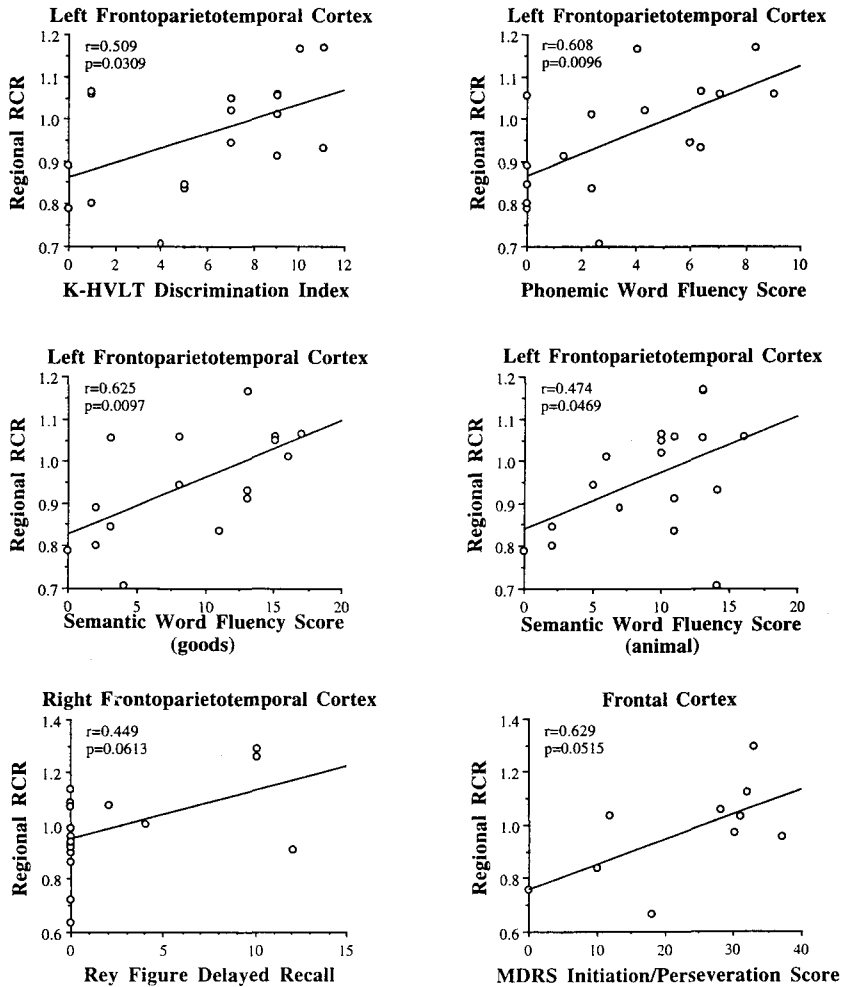


Fig. 10. Relationship between the regional region-to-cerebellar radioactivity ratios (RCR) and the corresponding cognitive indices in patients with Alzheimer's disease.

할 수 있다. 또 뇌 전반의 대사에 영향을 미치는 생리학적인 변이의 효과를 감소시킬 수 있으며<sup>19, 20)</sup>, 속도상수, 스캐너의 해상력, 관심영역의 크기의 변이와 같은 요소들이 계산된 국소뇌포도당대사를 값에 미치는 영향을 배제하거나 감소시킬 수 있다. 속도상수의 변이가 계산된 국소뇌포도당대사를 값에 미치는 영향은 비례적이지 않기 때문에 속도상수의 변이에 의한 효과는 국소뇌조직의 대사에 따라 다르게 나타난다. 따라서 조직포도당대사율비를 이용할 때에는, 정상인과 같이 조직포도당대사율비의 분모를 구성하는 부위와 분자를 구성하는 부위의 대사가 유사한 경우에는 속도상수

의 변이에 의한 효과를 제거할 수 있으나, 알츠하이머병과 같이 분자를 구성하는 부위와 분모를 구성하는 부위의 대사에 심한 차이가 있을 경우에는 조직포도당대사율비는 조직포도당대사를 값 자체에 비해서는 그 정도가 덜하나 여전히 속도상수의 변이에 의해 예민하게 반응한다. 그러나 조직방사능비를 이용함으로써 속도상수의 변이에 의한 영향을 효과적으로 제거할 수 있다. 이와 같은 정량적인 유리함과 함께 조직방사능비의 적용은 혈장 입력함수를 얻기 위한 혈액채취와 반복적인 스캔을 필요로 하지 않는다는 기술적인 장점을 지니고 있다. 이러한 이론적 또는 실험적 사실들과

이 연구의 결과는 간편화된 조직방사능비가 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG 국소뇌포도당대사의 정량적 지표로서 임상적으로 유용하게 이용될 수 있음을 나타낸다. 한편 조직방사능비는 측정시간에 따라 변할 수 있는데 이 연구에서는 모든 대상인에 대하여 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG 투여 후 일정한 시간에 얻어진 영상(37분 - 66분 영상)에서 조직방사능비를 구하였다.

알츠하이머병에서 특징적으로 관찰되는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 대사이상 패턴은 전두엽의 대사저하와 함께 또는 전두엽의 대사저하 없이 나타나는 양쪽 측두두정엽의 대사저하이며, 반면 일차감각운동피질, 일차청각피질, 일차시각피질, 심부회백질, 뇌간 및 소녀의 대사는 비교적 잘 유지된다. 이 연구에서 양쪽 측두두정엽의 국소뇌부위/소뇌 방사능비가 모두 대조군 그것의 평균값 - 1 표준편차 미만이고 비교적 대사가 잘 유지되는 부위(일차감각운동피질, 일차시각피질, 미상핵, 피각, 시상)의 평균 국소뇌부위/소뇌 방사능비가 대조군 그것의 평균값 - 3 표준편차 보다 클 경우 알츠하이머병에 합당한 PET 스캔으로 판정하였을 때, 알츠하이머병 진단에 대한 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 스캔의 예민도와 특이도는 각각 86%, 73% 이었다. Salmon 등<sup>21)</sup>은 PET 스캔을 시각적으로 분석하여 특징적인 양쪽 측두두정엽 대사저하의 소견을 보이는 경우 알츠하이머병을 시사하는 것으로 판정하였을 때, 알츠하이머병의 진단에 대한 PET 스캔의 예민도는 66%에 지나지 않는다고 보고하였다. 한편 양쪽 측두두정엽의 대사저하 뿐만 아니라 한쪽 측두두정엽에서만 대사저하가 관찰될 때에도 알츠하이머병을 시사하는 것으로 판정하였을 때에는 알츠하이머병의 진단에 대한 PET 스캔의 예민도는 94%라고 보고하였다. 저자들의 국소뇌부위/소뇌 방사능비 자료에 이와 같은 기준을 적용하였을 때 그 예민도는 97%이었다.

비교적 많은 수의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 Holman 등의 뇌혈류 SPECT 연구<sup>22)</sup>에서 양쪽 측두두정엽 또는 한쪽 측두두정엽에 혈류저하를 보이는 환자는 80%에 지나지 않았다. 물론 SPECT 영상에서는 추적자 분포와 뇌혈류 사이의 직선성(linearity)에 문제가 있을 수 있으나, 한편 알츠하이머병에서 뇌혈류와 뇌대사는 밀접하게 연계되어 있으므로<sup>23)</sup> 뇌혈류를 통한 연구와 뇌대사를 통한 연구 사이에는 근본적인 차이가 없을 것이다. 결국 알츠하이머병의

진단에 대한 PET과 SPECT의 정확성 사이에 유의한 차이가 있는지는 동일한 대상에서 PET과 SPECT를 시행하여 얻어진 결과를 통해서만 밝혀질 수 있을 것이다.

이 연구에서 probable 알츠하이머병 환자 1명에서는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 국소뇌대사저하가 발견되지 않았다. SPECT를 이용한 연구에서 알츠하이머병 환자의 7.7% - 19%가 정상 뇌혈류분포를 보인다고 보고하였다<sup>24, 25)</sup>. 이러한 결과는 PET 또는 SPECT의 해상력과도 관련이 있을 수 있으나, 이러한 소견을 실마리로 유의한 신경병리학적 소견을 보이지 않는 치매 환자<sup>26)</sup>에서는 뇌대사가 정상으로 유지되는지를 밝히려는 노력이 진행되어야 할 것이다.

이 연구에서 미흡한 점으로 지적될 수 있는 것은 대상환자의 치매 원인질환의 진단이 대부분 조직학적으로 증명된 것이 아니라 임상진단을 통하여 이루어졌다는 점이다. 특히 비알츠하이머형 치매 원인질환의 진단은 뇌조직생검을 통하여 증명된 2례의 크로이츠펠트-야콥병을 제외하고는 모두 임상검사와 임상경과의 관찰을 통하여 이루어졌으며, 또 대상환자의 수와 특히 그 분포가 비알츠하이머형 치매 환자를 적절하게 대표한다고 할 수 없으므로, 이 연구에서 제시된 알츠하이머병 진단에 대한 PET의 특이도는 연구자들의 최종값이 아니며 중간추정값으로 받아들여져야 할 것이다. 다만 이 연구는 치매 환자의 연구유입 여부를 결정할 때 다른 검사결과를 참고로 하지 않음으로써 테스트후 의뢰 바이어스(post-test referral bias)가 개입되지 않도록 디자인되었다.

이 연구에서 저자들은 알츠하이머병에서 국소뇌부위/소뇌 방사능비 및 복합방사능비 지수로 측정된 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 국소뇌포도당대사의 감소 정도와 인지기능 결손 정도의 상관관계를 검토하였다. 조직방사능비 지수는 뇌의 전반적인 인지기능 뿐만 아니라 뇌 국소와 관련되어 있는 언어기능 및 언어성, 비언어성 기억력과 대체로 유의한 상관관계를 보였다. 이러한 결과는 알츠하이머병에서 대사저하의 범위 및 정도가 치매의 심한 정도와 관련되어 있음을 관찰한 보고들과 일맥상통하는 것이며<sup>27-37)</sup>, 국소뇌포도당대사의 지표로서 국소뇌부위/소뇌 방사능비와 복합방사능비 지수의 정량성을 뒷받침하는 것이다. 이와 같은 사실은 궁극적으로 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 국소뇌포도당대사 영상이 알

쯔하이머병의 심한 정도를 평가하고 질병의 진행을 추적하는데 유용한 정량화된 생화학적 지표를 제공할 수 있음을 나타낸다.

## 결론

알츠하이머병에서 [<sup>18</sup>F]FDG PET 국소뇌대사 변화의 정량적 평가 방법으로서 조직방사능비 분석은 정량성과 안정성이 우수한 국소뇌포도당대사의 지표를 제공하며, 조직방사능비 지수는 알츠하이머병 환자의 인지기능을 정량적으로 반영한다. 따라서 [<sup>18</sup>F]FDG PET 조직방사능비 지수는 알츠하이머병에서 국소뇌 대사 장애의 분포를 객관적으로 파악하고, 질병의 심한 정도를 정량적으로 평가하며, 질병의 진행을 추적하는데 유용한 생화학적 지표로 이용될 수 있다. 더욱이 조직방사능비 분석은 복잡한 모델링 과정과 이에 필요한 혈액채취와 반복적인 스캔을 필요로 하지 않기 때문에 [<sup>18</sup>F]FDG PET 영상분석에 임상적으로 간편하고 효율적인 방법이다.

## REFERENCES

- 1) 통계청: 추계 인구통계. 1993
- 2) 의협신보 1994; 제2864호:p6
- 3) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd edition, revised. pp103-107, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987*
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. Neurology 1984;34:939-944*
- 5) Jobst KA, Hindley NJ, King E, Smith AD: *The diagnosis of Alzheimer's disease: A question of image? J Clin Psychiatry 1994;55[11, suppl]:22-31*
- 6) Gurland B, Toner J: *Differentiating dementia from nondementing conditions. In: Mayeux R, Rosen WG, eds. The dementia pp1-17, New York, Raven Press, 1983*
- 7) Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, Phelps ME, Cummings JL, Tsai SY: *The fluorodeoxyglucose <sup>18</sup>F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Arch Neurol 1983;40:711-714*
- 8) Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, et al.: *Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: Positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose. J Comput Tomogr 1983;7:590-598*
- 9) Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, DiChiro G: *Alzheimer's disease: focal changes shown by positron emission tomography. Neurology 1983;33:961-965*
- 10) McGeer PL, Kamo H, Harrop R, et al.: *Positron emission tomography in patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease. Can Med Assoc J 1986;134:597-607*
- 11) Duara R, Grady C, Haxby J, et al.: *Positron emission tomography in Alzheimer's disease. Neurology 1986;36:879-887*
- 12) Szeliés B, Herholz K, Pawlik G, Beil C, Wienhard K, Heiss WD: *Zerebraler glukosestoffwechsel bei präseniler demenz vom Alzheimer-typ-verlaufskontrolle unter therapie mit muskarinergem cholinagonisten. Fortschr Neurol Psychiatr 1986;54:364-373*
- 13) Herholz K, Perani D, Salmon E, Franck G, Fazio F, Heiss W.-D., Comar D: *Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. J Nucl Med 1993;34:1460-1466*
- 14) Herholz K, Adams R, Kessler J, Szeliés B, Grond M, Heiss W.-D.: *Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. Dementia 1990;1:156-164*
- 15) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al.: *The 14C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem 1977;28:897-916*
- 16) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: *Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. Ann Neurol 1979;6:371-388*
- 17) Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC: *Effects of temporal sampling, glucose metabolic rates and disruptions of the blood-brain barrier on the FDG model with and without a vascular compartment: Studies in human brain tumors with PET. J Cereb Blood Flow Metab 1986;6:170-183*
- 18) Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH: *Patterns of*

- local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the [<sup>18</sup>F]fluorodeoxy-glucose method. Ann Neurol 1984;15:419-424*
- 19) Camargo EE, Szabo Z, Links JM, Sostre S, Dannals RF, Wagner HN: *The influence of biological and technical factors on the variability of global and regional brain metabolism of 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. J Cereb Blood Flow Metab 1992;12:281-290*
- 20) Bartlett EJ, Brodie JD, Wolf AP, Christman DR, Laska E, Meissner M: *Reproducibility of cerebral glucose metabolic measurements in resting human subjects. J Cereb Blood Flow Metab 1988;8:502-512*
- 21) Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, Comar D, Franck G: *Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. J Nucl Med 1994;35:391-398*
- 22) Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A: *The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: A prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. J Nucl Med 1992;33:181-185*
- 23) Frackowiak RSI, Pozzilli C, Legg NJ, et al.: *Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia: a clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. Brain 1981;104:753-778*
- 24) Derouesne C, Rancurel G, Le Poncin Lafitte M, Rapin JR, Lassen NA: *Variability of cerebral blood flow defects in Alzheimer's disease on <sup>123</sup>I-iodo-isopropyl-amphetamine and single photon emission tomography. Lancet 1985;1:1282*
- 25) Neary D, Snowden JS, Shields RA, et al.: *Single photon emission tomography using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in the investigation of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;19:68-74*
- 26) Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, et al.: *The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: A clinicopathological study of 57 cases. Neurology 1988;38:359-364*
- 27) Mazziotta JC, Phelps ME: *Positron emission tomography studies of the brain. In: Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR, eds. Positron emission tomography and autoradiography: Principal applications for the brain and heart. pp493-580, New York, Raven Press, 1986*
- 28) De Leon NJ, Ferris SH, George AE, et al.: *Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab 1983;3:391-394*
- 29) De Leon NJ, George AE, Marcus DL, Miller JD: *Positron emission tomography with the deoxy-glucose technique and the diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1988;9:88-90*
- 30) Duara R, Grady C, Haxby J, et al.: *Positron emission tomography in Alzheimer's disease. Neurology 1986;36:879-887*
- 31) Foster NL, Chase TN, Mansi L, et al.: *Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1984;16:649-654*
- 32) Frackowiak RSI, Possilli C, Legg NJ, et al.: *Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. Brain 1981;104:754-778*
- 33) Friedland RP, Budinger TF, Koss E, Ober BA: *Alzheimer's disease: Anterior-posterior and lateral hemispheric alterations in cortical glucose utilization. Neurosci Lett 1985;53:235-240*
- 34) Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al.: *Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer's type. J Clin Exp Neuropsychol 1988;10:576-596*
- 35) McGeer PL, Kamo H, Harrop R, et al.: *Positron emission tomography in patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease. Can Med Assoc J 1986;134:597-6107*
- 36) McGeer PL, Kamo H, Harrop R, et al.: *Comparison of PET, MRI, and CT with pathology in a proven case of Alzheimer's disease. Neurology 1986;36:1569-1574*
- 37) Grady CL, Haxby JV, Schlageter NL, Berg G, Rapoport SI: *Stability of metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer's type. Neurology 1986;36:1390-1392*