

알츠하이머형 치매환자에서 SPM 방법을 이용한 뇌 관류 SPECT와 정신-인지기능 수행성능의 상관

서울대학교병원 핵의학과¹, 정신과², 성균관대학교 인지과학협동과정³

강혜진^{1, 3}, 이동수¹, 강은주¹, 이재성¹, 여정석¹, 김진영², 이동우², 조맹제², 정준기¹, 이명철¹

Relationship between Brain Perfusion SPECT and MMSE Score in Dementia of Alzheimer's Type: A statistical Parametric Mapping Analysis

Hyejin Kang, M.S.,^{1, 3} Eunjoo Kang, Ph. D.,¹ Jae Sung Lee, Ph. D.,¹ Jeong Seok Yeo, M.D.,¹ Jin Yeong Kim, M.S.,² Dong Soo Lee, M.D.,¹ Dong Woo Lee, M.D.,² Maeng Je Cho, M.D.,² June-Key Chung, M.D.,¹ Myung Chul Lee, M.D.¹

Dept. of Nuclear Medicine,¹ Dept. of Psychiatry,² Seoul National University Hospital, Interdisciplinary Program in Cognitive Science,³ Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Abstract

Purpose : The aim of this study was to identify the brain areas in which reductions of regional cerebral blood flow (rCBF) were correlated with decline of general mental function, measured by Mini-Mental State Examination (MMSE). **Materials and Methods** : Tc-99m HMPAO brain SPECT was performed in 9 probable AD patients at the initial and follow-up periods of 1.8 years (average) after the first study. MMSE scores were also measured in both occasions. The mean MMSE score of the initial study 16.4 (range: 5 - 24) and the mean MMSE score of the follow-up was 8.1 (range: 0 - 17). Each SPECT image was normalized to the cerebellar activity and a correlation analysis was performed between the level of rCBF in AD patients and the MMSE scores by voxel-based analysis using SPM99 software. **Results** : Significant correlation was found between the blood-flow decrease in left inferior prefrontal region (BA 47) and left middle temporal region (BA 21) and the MMSE score changes. Additional areas such as anterior and posterior cingulate cortices, precuneus, and bilateral superior and middle prefrontal regions showed the similar trends. **Conclusions** : A relationship was found between reduction of regional cerebral blood flow in left prefrontal and temporal areas and decline of cognitive function in Alzheimer's disease(AD) patients. This voxel-based analysis is useful in evaluating the progress of cognitive function in Alzheimer's disease. (Korean J Nucl Med 2002;36:91-101)

key words : Dementia of Alzheimer's type, Brain perfusion SPECT, Tc-99m HMPAO SPECT, Mini-Mental State Examination

Received Dec. 7, 2001; accepted Mar. 13, 2002
Corresponding author: Dong Soo Lee, M.D.
Department of Nuclear Medicine
College of Medicine, Seoul National University

28 Yungun-Dong, Jongno-Gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 02-760-2501, Fax : 02-766-9083,
E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

서 론

알츠하이머형 치매(Dementia of Alzheimer's type)는 인간의 인지기능이 저하하는 질병으로 기억력을 포함한 인지기능에 심각한 장애가 일어난다.¹⁾ 알츠하이머형 치매 환자의 경우 MRI에는 비특정 뇌 위축이, 그리고 SPECT와 PET으로 뇌혈류와 뇌대사를 측정하면 신피질 연합부위(neocortical association areas)와 특히 양쪽 측두 두정엽부분(temporoparietal region)의 혈류와 대사가 감소한다.²⁻⁵⁾ 특히 두정엽 및 측두엽에 대사가 감소하기 시작하고 증세가 심해지면 전두엽에도 혈류 및 국소 당대사량이 대칭적으로 저하된다. 대사가 저하된 정도와 저하된 뇌영역의 범위 크기가 치매의 중증도와 일치한다.⁶⁾ Burns 등은 인지기능저하와 상관을 보이는 두뇌영역을 조사하였는데, 운동실행(praxis)은 후부 두정엽과 상관이 있고, 기억검사는 좌측 측두엽과, 언어검사는 좌반구 전반의 관류저하와 상관이 있음을 보고하였다.⁷⁾

이 기존의 연구들은 알츠하이머 환자들의 국소뇌혈류를 SPECT로 측정하고 망상, 우울, 불안 또는 공격성 등과 같은 정신과적 증상들과 상관을 조사하거나⁸⁻⁹⁾ 정신-인지기능 수행능력과 상관이 있는 뇌영역을 찾으려 하였다.¹⁰⁻¹²⁾ 그러나 결과분석에 관심영역(region of interest, ROI)을 이용하였거나 연구자의 가설과 표본선택에 의존하였다는 한계가 있다.¹³⁾ 관심영역 분석방법은 3차원 구조인 뇌를 2차원에서 평가하고, 그것도 일부영역만을 평가하되 관심영역을 그릴 때 주관성을 배제할 수 없고 개인간의 해부학적인 차이에 민감하여 결과의 재현성이 낮은 문제가 있다.¹⁴⁾ 대안으로 제안된 통계적 파라미터 지도 작성법(Statistical Parametric Mapping; SPM)은 표준화된 공간에서 화소를 바탕으로 한 분석방법인데 표준화된 공간에 영상을 공간적으로 쉽게 정합할 수 있게 되어서 이 SPM 방법으로 뇌영상의 집단 차이를 쉽게 통계적으로 분석할 수 있게 되었다. 이 분석방법을 사용하여 Kogure 등이 초기 알츠하이머형 치매환자들의 SPECT 영상을 분석하였는데, 추적검사의 영상에서 해마(hippocampus)와 후대상회(posterior cingulate) 그리고 전설소엽(precuneus)

에서 뇌혈류량이 저하되었다.¹⁵⁾

본 연구에서는 probable 알츠하이머형 치매로 진단된 환자의 뇌혈류가 뇌의 어느 부위에서 정상인에 비하여 감소하는지, 시간이 경과하면서 감소하는 뇌영역이 어느 부위로 확장되는지를 SPM 방법으로 연구하였다. 또한 MMSE (Mini-Mental State Examination)로 측정된 정신-인지 기능 수행의 저하와 상관을 보이며 혈류가 감소한 뇌영역을 찾기 위해 SPM 분석방법을 적용하였다.

대상 및 방법

대 상

Probable 알츠하이머형 치매로 진단한 9명의 환자와 연령을 맞춘 9명의 정상인을 대상으로 하였다. 대상군의 특징을 Table 1에 요약하였다. 환자는 probable 알츠하이머 환자 남자 2명과 여자 7명이었다. 연령은 72.2 ± 12 세(평균 \pm 표준편차)이며 모두 과거 혹은 현재 신경과 질환, 약물 또는 알코올남용, 심각한 내과적 질환의 병력이 없음을 확인하였다. 환자 군과 동일 연령대의 정상 노인 대조군으로 남자 3명과 여자 6명(72.2 ± 6.1 세)이 참여하였다. 이들 환자군은 진단분류 DSM-IV와 NINCDS/ADRDA의 알츠하이머형 치매 진단기준에 따라 평가하였다. 환자에서는 평균 1.8년에 걸쳐 한국형 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, Korean version: MMSE-K)와 뇌 관류 SPECT를 각각 두 번씩 시행하였다. 대조군에서는 MMSE-K 검사와 뇌 관류 SPECT를 한 번 시행하였다.

한국형 간이정신상태검사(MMSE-K)

MMSE-K 검사에서 검사총점 30점을 기준으로 17점 이하의 고도의 인지기능저하, 18-23점을 정도의 인지기능 저하, 24점 이상을 정상으로 분류하였다.¹⁵⁾

알츠하이머형 치매 환자군의 평균 MMSE-K 점수는 기저검사 시에는 평균 16.4 ± 6.2 (5-24점)이었고, 추적검사에서는 평균 8.1 ± 5.9 (0-17점)이었다(Table 1). 정상 대조군의 평균 MMSE-K 점수는 28.3 ± 1.3 (27-30점)이었다.

Table 1. Profiles of AD Patients and Normal Healthy Controls

| | AD patients | Normal Healthy Controls |
|---------------|-------------|-------------------------|
| M/F | 2/7 | 3/6 |
| Age(yr) | 72.2±12.0 | 72.2±6.1 |
| Education(yr) | 7.4±3.8 | 10±4.4 |
| MMSE-K 1 | 16.4±6.2 | 28.3±1.3 |
| MMSE-K 2 | 8.1±5.9 | - |

Data are presented as Mean±SD.

M/F =male/female; MMSE-K= Mini-Mental State Examination

MMSE-K 1: at the time of initial scan

MMSE-K 2: at the time of follow-up scan

SPECT 영상촬영

영상촬영 동안 어둡게 조명을 낮춘 방에 누워있는 상태에서 정맥도관을 연결하고 충분히 안정한 후에 Tc-99m HMPAO를 555 MBq을 주사하였다. 고해상도 부채살 조준기를 부착한 3중 헤드 감마카메라(Prism 3000, Picker, USA)로 뇌 SPECT 영상을 얻었다. Butterworth 여과기(차단 주파수: 0.4, 차수: 7.0) 저주파 통과 필터로 전처리를 한 후 여과후역투사 방법으로 40-50개의 횡단면을 재구성하였고, Chang의 방법으로 감쇠를 보정하였다.

SPECT 영상분석방법

Analyze 형식으로 변환한 SPECT 영상을 SPM99(Institute of Neurology, University College of London, UK)를 이용하여 모두 동일한 SPECT용 표준지도 위에 공간정규화 하였다. 신호 대 잡음비를 높이고 미처 보정되지 않은 뇌피질의 차이를 극복하도록 16 mm의 FWHM을 갖는 가우시안 커널로 중첩적분하여 편평화하였다. 이어서 SPAM (Statistical Probabilistic Anatomical Mapping)을 이용하여 소뇌를 관심영역으로 선택하여 소뇌 평균화소값이 100이 되도록 영상 전체 계수를 정규화하였다.

SPM99를 이용하여 세 가지의 분석이 이루어졌다. 첫째, 알츠하이머형 치매 환자군의 기저영상과 추적검사 영상을 정상대조군 영상과 각각 집단비교 (unpaired t-test)하였다. 둘째, 알츠하이머 환자군에

서 기저영상과 추적검사 영상 사이의 차이는 집단 내에서 두 조건을 비교하는 방식으로 분석(paired t-test)하였다. 셋째, 9명의 알츠하이머형 치매 환자군으로부터 각각 2회에 걸쳐 얻어진 18개의 영상의 뇌혈류량과 각 MMSE-K 수행 점수와 상관관계를 두뇌의 모든 voxel에 대해서 조사하였다. 본 연구에서는 cluster를 유의미한 voxel이 연속적으로 100 개 이상(extent threshold k = 100). 덩어리로 간주하였다. 이때 유의미한 voxel이란 위에서 언급한 세 번째 분석인 상관분석(p<0.05 uncorrected for multiple comparison at voxel level)을 제외한 모든 분석에서는 통계적으로 유의한 수준인 p <0.001 (uncorrected for multiple comparison)인 height threshold를 만족시키는 voxel을 의미한다. 따라서 Table 2-4에서는 위의 cluster중 cluster 수준이 p <.10 (uncorrected for multiple comparison at cluster level)을 만족시키는 cluster의 국소 최대값 (local maximum)의 Talairach 좌표를 제시하였다.

결 과

한국형 간이정신상태검사 소견

추적시기에 측정된 MMSE-K 점수(8.11±5.92)는 평균 1.8년 전에 측정하였던 기저시기의 점수(16.44±6.22)에 비하여 유의하게(p <0.005) 감소하였다 (Fig. 1).

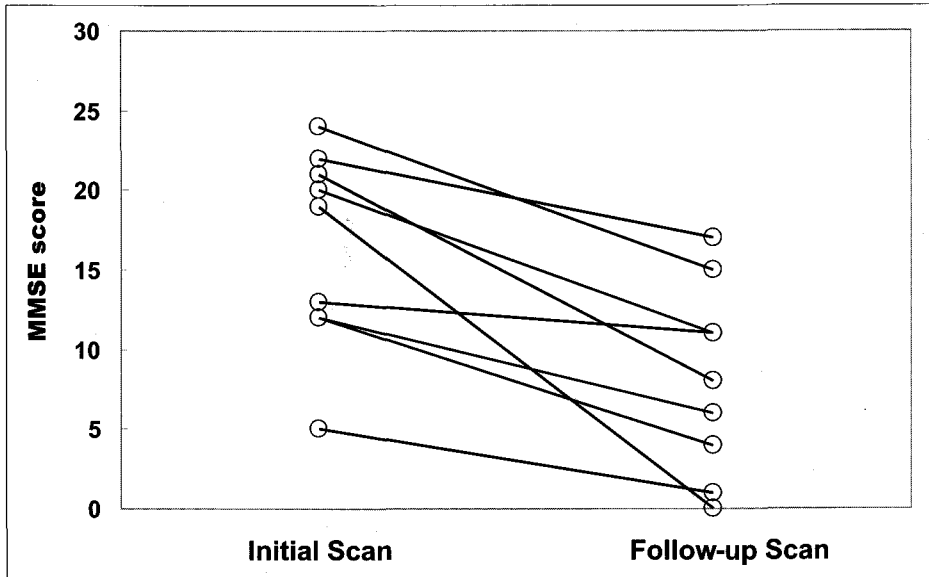


Fig 1. MMSE-K scores were significantly decreased in probable AD patients at follow-up scan compared with initial scan.

치매 환자의 뇌혈류 감소 부위

알츠하이머형 치매 환자군의 기저영상과 정상대조군의 영상을 비교했을 때, 환자군에서 좌측 두정-측두엽(Brodmann Area 39/42), 양측 상전두엽(superior frontal gyrus, BA 8/9), 후대상회(posterior cingulate; BA 23), 전대상회 (anterior cingulate; BA 33), 그리고 우측 상측두엽(BA 42)의 혈류가 유의하

게($P < 0.001$, un+++corrected) 감소하였다(Fig. 2a, Table 2). 추적 SPECT를 정상대조군과 비교하였을 때 더 광범위한 뇌영역에서 뇌혈류가 감소하였다. 특히 두정-측두엽에서의 뇌혈류가 유의하게 감소하였으며 뇌혈류 감소 영역이 좌우의 전두엽까지 전반적으로 확장되었다(Fig.2b). 이외에도 좌측의 후대상회, 전대상회, 해마옆이랑(parahippocampal gyrus)에서 혈류가 감소하였다.

환자군의 추적영상을 기저영상과 집단내에서 비교하였을 때 두뇌의 우측보다 좌측에서 더 많은 혈류

Table 2. Regions of Hypoperfusion at Initial Scan

| L/R | Regions | BA | Talairach coordinate* | | | T value |
|-----|---|----|-----------------------|-----|----|---------|
| | | | X | Y | Z | |
| L | Inferior parietal gyrus (included posterior cingulate) | 39 | -55 | -65 | 29 | 5.68 |
| L | Superior frontal gyrus | 9 | -28 | 39 | 37 | 4.79 |
| L | Anterior cingulate | 33 | -4 | 20 | 19 | 4.21 |
| R | Posterior cingulate | 23 | 2 | -26 | 29 | 4.61 |
| R | Superior/Middle frontal gyrus | 8 | 34 | 45 | 40 | 5.28 |
| R | Superior temporal gyrus | 42 | 57 | -21 | 7 | 4.79 |

* coordinates of local maxima of significant clusters (uncorrected $p < .05$ at cluster level)
voxels=2.0*2.0*2.0(mm)

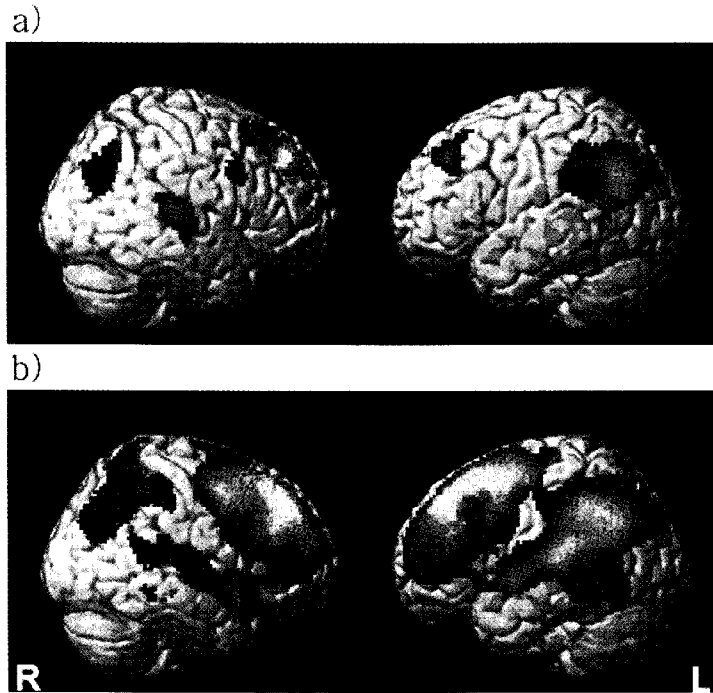


Fig. 2. The brain regions with significant rCBF reduction in probable AD patients, relative to normal controls at (a) initial and (b) follow-up scans. The areas with hypoperfusion were extended at the follow-up scan (b) relative to the initial scan. Interval between the two scans was an average of 1.8 year.

감소를 관찰할 수 있었다. 좌측 상측두엽(BA38/47)에서 가장 심하게 혈류가 감소하였으며 소뇌, 뇌교(pons), 좌측의 전전두엽(BA47), 좌측 하측두엽, 후

대상회(BA30), 그리고 갈고리이랑 (uncus)에서 혈류가 유의하게 감소하였다(Fig. 3, Table 3).

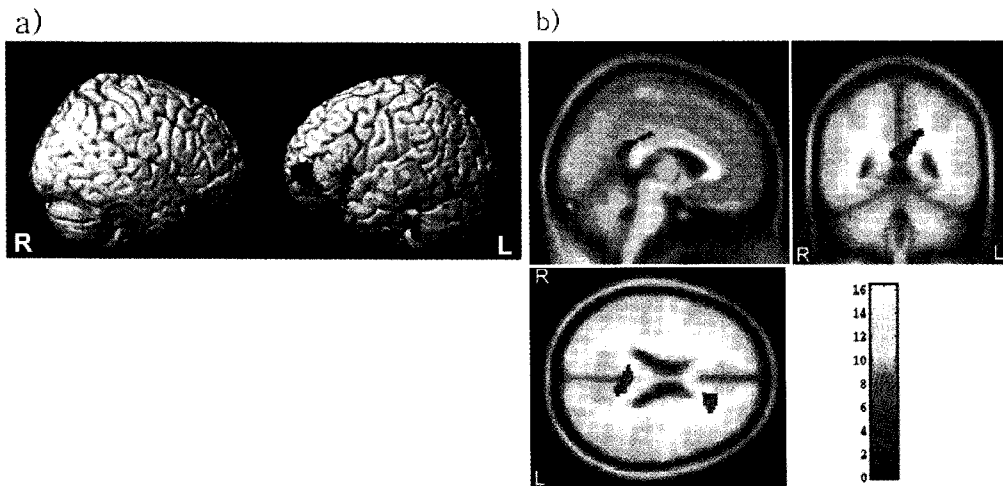


Fig. 3. Brain regions with significant rCBF reduction from initial scan to follow-up scan in AD patients. a) rCBF reduction occurred mostly in left hemisphere, shown in a 3D-rendered brain. b) Region of rCBF reduction in post cingulate cortex is shown at three different orthogonal sections of MR template image

Table 3. Regions of rCBF Reduction from Initial to Follow-up Scans

| L/R | Regions | BA | Talairach coordinate* | | | T value |
|-----|----------------------------------|-------|-----------------------|-----|-----|---------|
| | | | X | Y | Z | |
| L | Superior temporal /post. orbital | 38/47 | -26 | 20 | -25 | 16.33 |
| L | Cerebellum | | -4 | -92 | -16 | 12.02 |
| L | Pons | | -10 | -25 | -31 | 8.96 |
| L | Inferior frontal gyrus | 47 | -40 | 42 | -16 | 7.66 |
| L | Cerebellum | | -32 | -37 | -33 | 7.14 |
| L | White matter | | -20 | 27 | 6 | 6.78 |
| L | Inferior temporal gyrus | 20 | -65 | -38 | -18 | 6.23 |
| L | Inferior frontal gyrus | 47 | -55 | 19 | -4 | 5.77 |
| M | Posterior cingulate | 30 | 0 | -42 | 17 | 7.77 |
| R | Uncus | 28 | 18 | 7 | -22 | 7.65 |

* coordinates of local maxima of significant clusters (uncorrected $p < .05$ at cluster level)
voxels=2.0*2.0*2.0(mm)

MMSE-K 수행 정도와 상관을 보이는 뇌혈류 감소 부위

환자 9명으로부터 두 번의 검사로 얻어진 전체 18개의 영상과 동일한 시기에 측정된 MMSE-K 수행점수의 상관관계를 분석한 결과 좌측의 하전두엽

(BA47), 측두엽(BA21), 소뇌, 전설소엽, 후대상회, 중전두엽(BA6), 그리고 우측에서는 소뇌, 중전두엽(BA8), 상전두엽(BA6/8), 하전두엽(BA47), 전대상회(BA24)에서 뇌혈류의 저하가 MMSE-K 수행점수의 저하와 유의한($p < 0.05$, uncorrected) 정적 상관관계를 보였다(Fig. 4, Table 4).

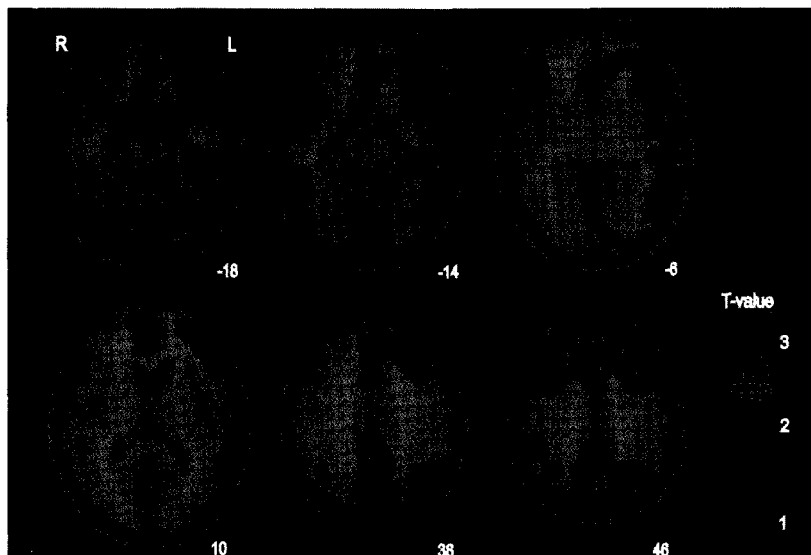


Fig. 4. Brain regions of significant correlation between MMSE-K score and cerebral blood perfusion in AD patients. Numbers at the lower left corner of each axial image represent a distance (mm) from horizontal plane connecting anterior and posterior commissures. Positive number indicates above the plane.

Table 4. Regions with Correlation between MMSE Scores and Brain Perfusion

| L/R | Regions | BA | Talairach coordinate* | | | T value |
|-----|---|----|-----------------------|-----|-----|---------|
| | | | X | Y | Z | |
| L | Inferior frontal gyrus | 47 | -46 | 36 | -9 | 3.74 |
| L | Middle temporal gyrus | 21 | -69 | -41 | -10 | 3.49 |
| L | Cerebellum | | -22 | -68 | -35 | 3.26 |
| L | Precuneus (included posterior cingulate) | 31 | -4 | -49 | 36 | 2.84 |
| L | Middle frontal gyrus | 6 | -32 | 11 | 55 | 2.29 |
| R | Cerebellum | | 34 | -78 | -38 | 3.01 |
| R | Middle frontal gyrus | 8 | 36 | 24 | 54 | 2.82 |
| R | Superior frontal gyrus | 8 | 2 | 22 | 49 | 2.69 |
| R | Superior frontal gyrus | 6 | 22 | -6 | 78 | 2.37 |
| R | Inferior frontal gyrus | 47 | 46 | 31 | -10 | 2.26 |
| R | Anterior cingulate | 24 | 2 | 27 | -6 | 2.11 |

* coordinates of local maxima of significant clusters (uncorrected $p < .10$ at cluster level)
voxels=2.0*2.0*2.0(mm)

유의한 상관관계를 보인 좌측 전두엽과 측두엽 두 영역에 대하여 각각 구형(반지름 10 mm) 관심부피 (Volume of interest: VOI)를 그려 정상군과 환자의 기저 및 추적영상의 관심부피 내 평균계수를 산출

하였다. 이들 값과 MMSE-K 점수의 상관을 Fig. 5에 나타내었다. 좌측 전두엽(Fig. 5a)과 측두엽(Fig. 5b)의 국소뇌혈류와 MMSE-K 점수의 상관계수(Fisher's r)는 각각 0.69($p < .0001$), 0.66($p < .0001$)이었다.

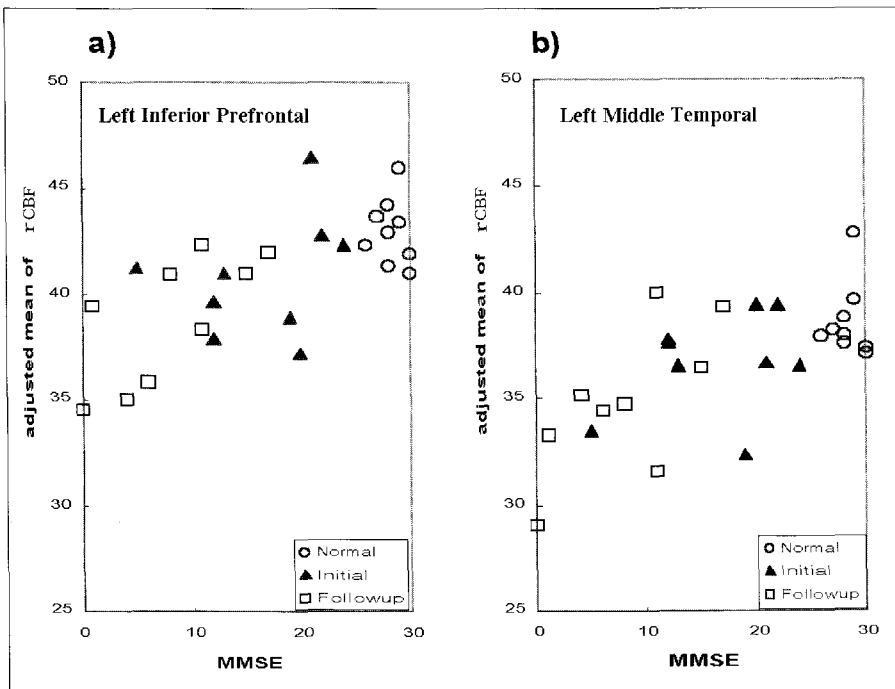


Fig. 5. Results of correlation analysis between MMSE-K and mean rCBF rate of a) left inferior prefrontal and b) left middle temporal areas. Normalized rCBF scores of those VOIs from each SPECT images were positively correlated with MMSE-K scores when all subjects were pooled. MMSE-K tests were given approximately at the same time of SPECT scan.

고 찰

본 연구에서는 probable 알츠하이머형 치매 환자에서 평균 1.8 년의 기간을 두고 뇌혈류 변화를 종단추적하고 SPM 방법으로 분석하여 알츠하이머형 치매에서 뇌혈류 감소 범위가 두정-측두엽에서 점차 전두엽으로 확장되어 감을 확인하였다. 또한 후대상회에서도 혈류가 정상대조군에 비해 유의미하게 감소하였다.

Ishii 등은 $H_2^{15}O$ PET을 이용해서 초기 알츠하이머형 치매 환자의 연구에서 후대상회의 절대 국소 뇌혈류량을 평가하고 후대상회도 두정측두엽과 같이 이미 질병 초기에 혈류가 감소한다는 것을 관찰하였다.¹⁶⁾ Nitirini 등은 220명의 환자의 SPECT 영상을 육안으로 판독한 결과 104명의 probable 알츠하이머 환자를 감별하였는데 병세가 심할수록 양측 두정-측두엽의 혈류가 두드러지게 감소하였으며 만발성보다 조발성 알츠하이머 치매에서 두정-측두엽 혈류감소가 더 자주 관찰되었다.¹⁷⁾ Nitirini 등은 두정엽과 후부 측두엽의 연합영역의 뇌혈류 감소가 질병의 정도, 병발시기, 성별과 관련 있다고 하였다.

본 연구에서 초기 SPECT에 나타난 두정-측두엽 혈류감소는 위의 연구 결과들과 부합하며, 추적 검사에서 발견한 전두엽, 대상회를 비롯한 여러 곳의 혈류 감소는 질병의 진전과 더불어 나타난 것으로 볼 수 있다.

알츠하이머형 치매 환자의 국소뇌혈류는 환자의 망상, 우울, 불안과 같은 여러 가지 정신과적 소견과 상관있다고 한다. 이 연구에서는 간편하고 정량적인 인지기능 지표인 MMSE 점수가 추적기간 동안 저하하는 것을 확인하고, 점수 저하와 상관있는 뇌영역을 조사하였다. SPM 방법의 상관 분석 기능을 이용하면 공변인으로 설정한 MMSE-K 점수가 감소할 때 뇌혈류가 감소하는 국소 부위를 분석할 수 있다. 환자군에서 좌측 전전두엽과 측두엽은 공변인인 MMSE-K 점수와 두드러진 상관을 나타내었다. 즉 MMSE-K의 점수가 높고 낮음은 좌측 전전두엽과 좌측 측두엽의 뇌혈류량의 저하와 상관 있다. 그 외에도 후대상회, 전설소엽이 MMSE-K의 점수와 상관을 보이므로 이들 영역의 병변이 진전하여 뇌혈

류가 감소하고 동시에 정신-인지 기능이 감소한다고 생각된다.

좌측 전전두엽과 측두엽은 기억의 부호화와 관련된 것으로 잘 알려진 영역으로 인지신경과학적 관점에서도 이 부위의 기능 저하는 MMSE-K에 나타나는 인지 기능 저하로 표출될 수 있다. 이 부위는 기존의 연구들에서도 기억을 포함한 다른 인지기능저하와 상관을 보이는 부분이다.

Hirono 등은 알츠하이머형 치매환자의 공격성 성격성향과 좌측 전측 측두영역의 뇌혈류 감소가 관련된다고 하였다.⁹⁾ 후대상회와 전설소엽은 Kogure 등¹³⁾의 연구에서도 초기에서 후기로 진전하면서 알츠하이머형 치매에서 혈류가 감소한 영역이었고 이 연구에서도 재현되었다. 이 영역은 인지적 행동지표와의 관계에서 지적 기능저하와 상관을 보이는 영역임을 시사하였다.¹³⁾

그밖에 Sayit 등은 MMSE 점수와 뇌혈류의 활성화 정도 사이의 상관을 양적으로 관찰하여, 두정엽 혈류감소를 보고하였고¹²⁾ Muller 등은 MMSE 점수는 전두엽보다는 측두-두정엽의 혈류와 상관있다고 하였다.³⁾ 김 등⁵⁾도 국내에서 FDG-PET으로 국소 뇌포도당대사 저하와 인지기능의 장애정도를 분석하였으나 이는 뇌의 전체 영역을 두고 화소바탕의 분석을 한 것이 아니라 관심영역 방법을 사용하였기 때문에 한계가 있다. 알츠하이머형 치매환자에서도 인지기능 수행시의 뇌활성화를 연구한 문헌도 있으나^{11,18)} 이러한 뇌활성화 연구는 초기 알츠하이머형 치매와 같이 병세가 심하지 않은 환자가 협력할 수 있어야 하는 방법론상의 제한점이 있다.

SPM을 사용하여 FDG-PET¹⁹⁾을 분석한 전례에 따라 Kogure 등은 알츠하이머형 치매 환자에 대한 종단연구에서 기저상태연구에서는 정상대조군에 비해서 후대상회에서, 추적연구에서 좌측해마와 해마 옆이랑에서 혈류량 감소를 관찰하였다.¹³⁾ 이들의 환자는 초기에 기억 장애를 호소한 환자로서 DSM-IV 기준에 의하면 알츠하이머형 치매로 확진하지 못한 환자로서 추적검사시 알츠하이머형 치매로 확진되었다. 따라서 이들은 알츠하이머형 치매가 시작하는 매우 초기의 변화를 기술한 셈이다. 본 연구에서는 이미 probable 알츠하이머형 치매로 진단한 환자를

대상으로 하였기 때문에 알츠하이머형 치매가 발병한 후 병세가 진전하면서 나타나는 뇌의 병변을 관찰한 것이라 생각한다. 어느 결과도 다양한 임상경과와 병세 진전 병리학적 변화를 보이는 알츠하이머 병의 표준적인 진전이라고 일반화할 수 없다.

SPM은 화소를 바탕으로 한 분석방법으로 표준화 객관화되어 연구자에 따른 변이를 최소화하였으므로 신뢰도가 높다고 생각한다. SPM의 영상을 공간적으로 표준화하는 단계는 표준화되어 있지만 계수를 표준화하는 것은 전체 뇌의 계수를 기준으로 한 표준화 방법을 쓰기 곤란하였다. 알츠하이머형 치매처럼 뇌 전체의 병으로 전체 뇌의 계수가 감소할 경우 전체 뇌의 평균계수로 표준화(global normalization)하면 혈류감소 부위가 과소평가 되기 때문이다. 이런 경우 혈류가 변화 없는 부위는 증가한 것처럼 나타날 수도 있다. 이 연구에서는 소뇌를 해부학적으로 정의하고 이 영역의 평균계수를 골라내어 계수 표준화의 지표로 삼았다. 이 방법으로 환자 군에서는 대뇌에서 혈류가 증가한 것으로 나타난 곳은 없었다. 소뇌도 뇌의 퇴행성 병변이 침습하지 않는 것은 아니지만 SPM 분석에는 영향을 미치지 않으므로 생각한다.

SPM 방법은 이 연구에서와 같이 환자와 정상인을 서로 비교하는 또는 환자의 두 시기 영상을 종적으로 비교하는 집단 분석에 사용될 뿐 아니라 정상인 집단과 개인환자를 비교하는 데에도 사용할 수 있다. 이 연구에서는 18명 모두를 비교할 때의 자유도가 집단-개인 분석 때에는 반으로 줄어 제1형 오류를 방지하기 위하여 p 값을 엄격하게 정했을 때 통계의 성능이 너무 떨어질 것으로 보아 집단-개인 분석은 수행하지 못하였다. 정상인의 수를 늘리고 SPM 방법을 사용하여 집단 개인 분석을 수행하면 알츠하이머형 치매 환자 개개인의 경과추적과 진단에도 도움이 될 수 있을 것으로 추측한다.

이 연구는 대상 환자 수가 작다는 한계가 있다. 초기에 검사한 환자들을 MMSE-K 점수가 정상에 가까운 환자들로 소집단화하여 인지기능이 경증에서 진행할 때와 중증으로 진행할 때를 나누어 종단 분석을 하려면 대상 환자 수를 증가하여야 한다고 생각한다. 환자와 정상인 집단을 선정하고 추적 검

사하는 작업을 계속 진행 중이므로 곧 이어 광범위한 분석을 수행할 수 있을 것으로 기대한다. 이 연구는 SPM 분석 방법을 뇌 관류 SPECT의 추적 검사 결과의 해석에 적용하였을 때 해석 가능한 결과를 생산할 수 있다는 것을 보인다. 분석도구를 갖추었으므로 알츠하이머형 치매의 뇌혈류 병태생리의 종단연구가 가능하고 이런 종단연구로서 진단과 예후를 이해할 수 있게 되기 기대한다.

요 약

목적: 본 연구의 목적은 첫째, 알츠하이머형 치매의 국소뇌혈류량이 일정 시간이 지난 후 감소되는 양상을 voxel based 분석을 통해 확인하고자 하였다. 둘째, 이들 환자에 있어서 두뇌 특정부위가 임상에서 흔하게 쓰이는 간이정신상태검사인 MMSE-K(Mini-Mental State Examination, Korean version)의 수행과 상관관계를 보이는 영역이 있는지 살펴보고자 하였다. 대상 및 방법: Tc-99m HMPAO SPECT를 이용해서 9명의 probable 알츠하이머형 치매 환자군에게 평균 1.8년의 기간을 두고 각각 두 번의 영상(기저영상과 추적검사 영상)을 얻었고, 이를 각각 9명의 정상노인으로부터 얻은 영상과 비교 분석하였다. 각 영상은 공간정규화 이후 소뇌의 활성화에 따라 계수 정규화되었고, SPM99를 사용하여 voxel based 분석을 하였다. **결과:** 대조군에 비하여 환자군에서 뇌혈류량의 감소를 보이는 영역이, 기저검사에서 주로 두 정측두영역인데 비하여 추적검사시에는 전두엽 영역으로 확대되었다. MMSE-K 점수와 가장 높은 상관관계를 보이며 뇌혈류가 감소하는 영역은 기억의 부호화와 관련된다고 알려진 좌측 중/하전두엽과 중측두엽, 그리고 후대상회와 전설소엽이었다. **결론:** probable 알츠하이머형 치매 환자군에게 있어서 질병이 진전됨에 따라 변하는 뇌혈류 감소가 두정엽에서 전두엽을 포함하였다. 특히 좌측전두엽의 혈류량 감소는 MMSE-K로 측정된 인지기능 수행 저하와 유의미한 상관관계를 보임이 확인되었다. 본 연구는 SPM을 이용한 이러한 분석방법을 통하여 핵의학 영상을 알츠하이머형 치매의 경과추적과 진단의 유용한 도구로 사용할 수 있음을 보인다.

참고 문헌

1. Feinberg TE, Farah MJ. Behavioral neurology and neuropsychology. New York: McGraw-Hill; 1997, p.521-550.
2. Mayberg HS. Clinical correlates of PET and SPECT identified defects in dementia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(suppl):12-21.
3. Muller H, Moller HJ, Stippel A, Fric M, Grunwald F, Laux G, et al. SPECT patterns in probable Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249:190-6.
4. Imran MB, Kawashima R, Awata S, Sato K, Kinomura S, Ono S, et al. Parametric mapping of cerebral blood flow deficits in Alzheimer's disease: a SPECT study using HMPAO and image standardization technique. *J Nucl Med*. 1999; 40:244-9.
5. Kim SE, Na DL, Lee J, Choi Y, Lee KH, Choe YS, et al. Assessment of metabolic impairment in Alzheimer's disease with [18F]FDG PET: Validity and role of simplified tissue radioactivity ratio analysis. *Korean J Nucl Med*. 1996; 30:299-314.
6. 고창순 편저. 핵의학입문. 서울: 고려의학. 1997. p.68-80.
7. Burns A, Philpot MP, Costa DC, Ell PJ, Levy R. The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52:248-53.
8. Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:167-71.
- 9) Hirono N, Mega MS, Dinov ID, Mishkin F, Cummings JL. Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Arch Neurol*. 2000; 57:861-6.
10. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*. 2001; 56:950-6.
11. Cardebat D, Demonet JF, Puel M, Agniel A, Viillard G, Celsis P. Brain correlates of memory processes in patients with dementia of Alzheimer's type: a SPECT Activation Study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998; 18:457-62.
12. Sayit E, Yener G, Capa G, Ertay T, Keskin B, Fadiloglu S, et al. Basal and activational 99Tcm-HMPAO brain SPECT in Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun*. 2000; 21:763-8.
13. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2000; 41:1155-62.
14. Lee DW. Study of cerebrovascular reactivity in dementia of Alzheimer's type using Diamox SPECT. MS dissertation, Seoul National Univ. College of Medicine. 2000.
15. Kwon YC, Park J-H. Korean version of Mini-Mental State Examination(MMSE-K): Part I : Developement of the test for the elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 1989; 28:125-35.
16. Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E. Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H215O positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24:670-3.
17. Nitrini R, Buchpiguel CA, Caramelli P, Bahia VS, Mathias SC, Nascimento CM. et al. SPECT in Alzheimer's disease: features associated with bilateral parietotemporal hypoperfusion. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101:172-6.
18. Buck BH, Black SE, Behrmann M, Caldwell C, Bronskill MJ. Spatial- and object-based attentional deficits in Alzheimer's disease. Relationship to HMPAO-SPECT measures of parietal

perfusion. *Brain*. 1997; 120(Pt 7):1229-44.

19. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G. et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic

abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [¹⁸F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage*. 1999; 9:63-80.

