

# 알츠하이머병과 다른 퇴행성 치매에서의 양전자방출단층촬영

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학 교실

정 용, 나덕렬

## PET studies in Alzheimer Disease and Other Degenerative Dementias

Yong Jeong, M.D., Duk L. Na, M.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center,

School of Medicine, Sungkyunkwan University,

### Abstract

Neurodegenerative disorders cause a variety of dementia including Alzheimer disease, frontotemporal dementia, dementia with Lewy bodies, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and Huntington's disease. PET scan is useful for early detection and differential diagnosis of these dementing disorders. Also, it provides valuable information about clinico-anatomical correlation, allowing better understanding of function of brain. Here we discuss recent achievements PET studies regarding these dementing disorders. Future progress in PET technology, new tracers, and image analysis will play an important role in further clarifying the disease pathophysiology and brain functions.

(Korean J Nucl Med 2003;37:13-23)

**Key Words** : PET, dementia, Alzheimer disease, frontotemporal dementia, dementia with Lewy bodies, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, Huntington disease

### 서 론

치매는 후천적인 뇌 손상에 의하여 인지기능의 저하가 나타나고 이로 인하여 일상생활의 지장이 초래되는 증후군이다. 대표적인 치매의 원인질환은 알츠하이머병(Alzheimer disease, 이하 AD)과 혈관성 치매(Vascular dementia, 이하 VD)이다. 이외에도 전두측두치매(frontotemporal dementia, 이하 FTD), 루이체치매(dementia with Lewy bodies, 이하 DLB), 피질기저핵변성(corticobasal degeneration, 이하 CBD),

진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy, 이하 PSP), 헌팅톤병(Huntington disease, 이하 HD) 등의 퇴행성 치매가 있고 그 외에 정상압 수두증(normal pressure hydrocephalus, 이하 NPH), 크로이츠펠트-야콥 병(이하 CJD)과 같은 감염성질환, 갑상선 저하증 같은 대사성, 독성질환 등이 있다. 치매의 원인질환을 밝히는데 가장 정확한 방법은 뇌조직 검사나 사후 부검이다. 그러나 현실적으로 병리적 진단의 적용은 제한적이다. 환자가 생존시 시행하는 뇌조직 검사는 침습적일 뿐만 아니라 뇌 피질의 일부의 조직이므로 진단하는데 제한점이 있다. 따라서 치매의 원인질환에 대한 진단은 문진, 신경학적 검진, 신경심리검사, 이상행동평가, 혈액검사 그리고 뇌 촬영 등 임상적 진단 도구를 총 동원하여 진단할 수 밖에 없다. 실제로 표준화된 진단기준에 따라 임상적으로

Received Feb. 9, 2003; accepted Feb. 9, 2003

Corresponding author: Duk L. Na, M.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong Gangnam-gu Seoul, 135-710, Korea. TEL: 82-2-3410-3591, 3599, FAX: 82-2-3410-0052.

AD로 진단된 환자의 경우 부검으로 확인한 결과 80% 이상의 민감도와 70%의 이상의 특이도를 가진다고 알려져 있다.<sup>1)</sup>

혈관성 치매나 수두증처럼 구조적 질환에 의해서 생긴 치매의 경우에는 CT나 MRI 같은 뇌 영상이 진단에 지대한 기여를 한다.<sup>2,3)</sup> 이에 비해서 퇴행성 치매의 경우 CT나 MRI는 전반적인 뇌 위축 등 매우 비특이적인 소견만을 보일 뿐이다. 이에 비해 SPECT나 PET 같은 기능적 뇌 영상은 퇴행성 치매에서 많은 기여를 하고 있다.

여러 치매 원인 질환 중 PET으로 도움을 받을 수 있는 것은 AD, FTD, DLB, CBD 등의 퇴행성 뇌질환이다. 따라서 본 글에서는 치매 원인 중 퇴행성 질환인 AD, FTD, DLB, CBD, PSP, HD에 국한하여, 주로 FDG를 이용한 static PET을 위주로 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 치매 환자에서의 PET 검사

모든 치매 환자에서 PET을 시행하는 것은 비용-효과면에서 적절하지 않다. 또한 PET으로 진단하는 것이 임상적으로 진단하는 경우보다 우세하다는 증거는 부족하다. 치매 환자에 대한 일반적인 진료지침에서도 이 점을 명시하고 임상적인 검사로의 사용을 피하도록 하고 있다.<sup>4,5)</sup> 따라서 일련의 환자군 또는 특정한 상황에 대해서만 PET을 시행하게 된다. PET을 하게 되었을 때 도움을 얻을 수 있는 상황을 고려해 보면 다음과 같다. 먼저 임상적인 목적을 살펴 보면 첫째로 치매 원인의 감별 진단 또는 임상적 진단의 확인을 위해 시행한다. 예를 들어 신경학적 검사와 MRI가 정상이고 신경심리 검사가 AD를 시사하나 확실치 않은 경우 PET을 시행해 볼 수 있다. 만약 PET에서 측두두정엽 대사저하가 보이면 AD의 진단에 더 무게를 둘 수 있다. 반면 PET 소견이 정상이면 AD를 완전히 배제할 수는 없으나 우울증에 의한 가성치매 등 다른 원인의 치매를 고려할 수 있다. 또 다른 예로서 성격변화 등 전두엽기능 저하의 임상양상을 보이는 환자에서 PET 검사 결과 전

두엽과 전방측두엽에 대사저하를 보이게 되면 FTD를 의심할 수 있다. 둘째로 치매의 조기 발견을 위해 시행할 수 있다. 이는 유전성 AD환자의 가족이나 AD로의 진행 가능성이 높은 경도인지장애(mild cognitive impairment, 이하 MCI)의 경우 AD와 유사한 대사 저하 양상을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>6,7)</sup> 최근 들어 AD 환자들에게 인지기능의 저하를 늦출 수 있는 콜린에스터라제 억제제들의 개발에 따라 그 중요성은 더욱 커지고 있다. 그러나 정상인에게 치매로의 진행 여부의 가능성을 알기 위해 PET을 시행하는 것은 효용성은 입증되지 않았다. 세째로 병의 심한 정도나 예후의 판정을 위해 시행될 수 있다.

이러한 임상적인 목적 외에도 다양한 연구 목적으로 사용할 수 있다. 먼저 임상 양상과 대사저하 부위간의 관계를 분석함으로써 뇌의 기능적-해부학적 상관관계를 연구하는 데 사용할 수 있다. 또한 약물 반응연구나 약물에 의한 신경전달물질의 변화 또는 약동학적 연구를 위해 사용할 수 있다. 이 경우 동질의 환자 집단에서 약물 연구가 가능해지고, in vivo 상태에서 환자의 약물 반응을 확인할 수 있는 등의 장점을 가지게 된다.

### 2. 알츠하이머병

AD는 서서히 진행되는 기억력 장애로 시작하여 언어장애, 시공간 기능 장애 등 다른 인지기능의 장애를 초래한다. AD의 임상적 진단기준에는 National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)<sup>8)</sup>에서 제시한 진단기준과 DSM-III-R<sup>9)</sup> 또는 IV의 진단 기준<sup>10)</sup> 등이 사용된다.

초기 AD에서 전형적인 PET 소견은 측두두정엽 합영역의 대사 저하를 들 수 있다. 이 경우 일차 운동 및 감각 영역의 대사는 보존되어 있다(Fig 1B).<sup>11)</sup> 이러한 소견은 부검으로 확인된 환자의 경우 93%의 민감도와 63%의 특이도를 가진다.<sup>12)</sup> AD에서 대뇌의 전방부의 대사저하와 후방부의 대사저하의 ratio를 구하여 FTD와 같은 다른 치매와의 감별에 사용되기도 한다.<sup>13,14)</sup> AD가 진행함에 따라 전두엽과 후

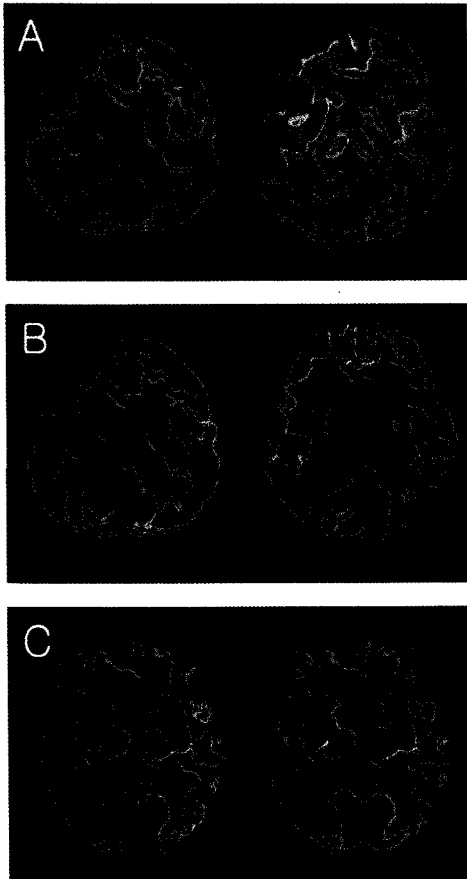


Fig. 1. FDG-PET findings of Alzheimer disease. Note involvement of temporoparietal area in early stage (B), which progresses to frontal area in later stages (C).

두엽의 연합영역에 대사저하도 나타나게 된다(Fig. 1C). 이 경우에도 전두엽 대사 저하가 두정엽의 대사저하보다 심하게 나타나지는 않는다. 그러나 이러한 PET 소견에도 예외가 있다. 예를 들어 병리학적으로 AD로 진단된 환자가 초기부터 전두엽기능장애를 보이기도 한다. 이를 frontal variant AD라 부른다(Fig. 2).<sup>15)</sup> 또한 측두두정엽의 대사 저하가 대개 대칭적이거나 비대칭적이거나 한쪽만 나타날 수도 있다.<sup>16)</sup> 반대로 PET 상 측두두정엽 대사저하를 보이는 환자 가운데는 사후 부검상 CJD, DLB, Parkinson disease with dementia 등 다른 질환으로 진단되는 경우도 적지 않다.<sup>17,18)</sup>

그 동안 AD에 대해 PET를 통해 알려진 결과들

을 FDG-PET을 중심으로 정리해 보고자 한다. 첫째, AD의 변화는 뇌 전체가 한꺼번에 골고루 나타나는 것이 아니라는 점이다. 치매에 대한 연구가 초보단계였던 시절에는 치매가 대뇌 피질의 전반적인 위축을 보이는 것이며 증상의 차이는 병진 성격이나 환경에 의한 것으로 생각되었다. 그러나 병리학적인 연구 결과 미만성이 아닌 국소적 변화가 있음을 제시하였고, PET의 결과도 이를 뒷받침 하였다. 즉, AD의 초기 단계에서 전두엽에 비해 측두두정엽의 대사 저하가 두드러지기 때문에 기억장애, 이룸대기 장애, 방향감각소실, 계산능력, 쓰기, 그리고 읽기 장애를 보이다가 나중에 전두엽의 대사저하가 심해지면 성격변화가 나타난다는 것이다.

둘째, AD와 정상 노화 과정과는 질적인 차이를 보인다는 점이다. 이전에는 AD는 노화가 촉진되어 나타나는 현상으로 노화와 AD의 차이는 양적인 차이로 생각되어 왔다. 그러나 PET를 이용한 연구에서 질적인 차이를 보임을 밝혀내게 되었다. 우선 AD에서 보이는 측두두정엽 대사저하 양상은 정상 노인에게서 나타나지 않는다.<sup>19,20)</sup> 또한 정상 노인에서는 당대사율의 변화를 보이지 않으나 AD에서는 저하된다.<sup>21)</sup> 이러한 결과들은 AD와 정상 노화과정 이 기본적으로 다름을 보여준다

셋째로 초로성(presenile)과 노인성(senile) AD가 비슷한 대사 저하 소견을 보인다는 점이다. 또한 가족형 AD에서도 비슷한 양상을 보인다.<sup>22)</sup> AD에서 서로 다른 유전적 배경, 위험 요인과 원인에도 불구하고 비슷한 대사 저하 양상을 보인다는 사실은 당대사 저하가 AD에서 나타나는 pathophysiology의 최종 경로임을 제시한다. 이와 같이 초로형과 노인형 간에 유사성이 있는 반면 차이점도 있다. 즉 노인형은 좀더 전반적인 대사 저하를 보이지만 초로성의 경우 국소적인 대사저하의 양상이 더 뚜렷하게 보인다.<sup>23)</sup> 임상적으로도 초로성인 경우 다른 인지 기능에 비해 일부 인지기능 영역에서 좀더 심한 저하를 보인다.

넷째, 치매 환자에서 나타나는 증상들도 기존에 뇌졸중이나 뇌종양에서 알려진 국소화가 적용이 된다는 점이다. 예를 들어 실어증이 주 증상인 치매 환자의 경우 우성반구의 대사 저하가 현저하며, 반

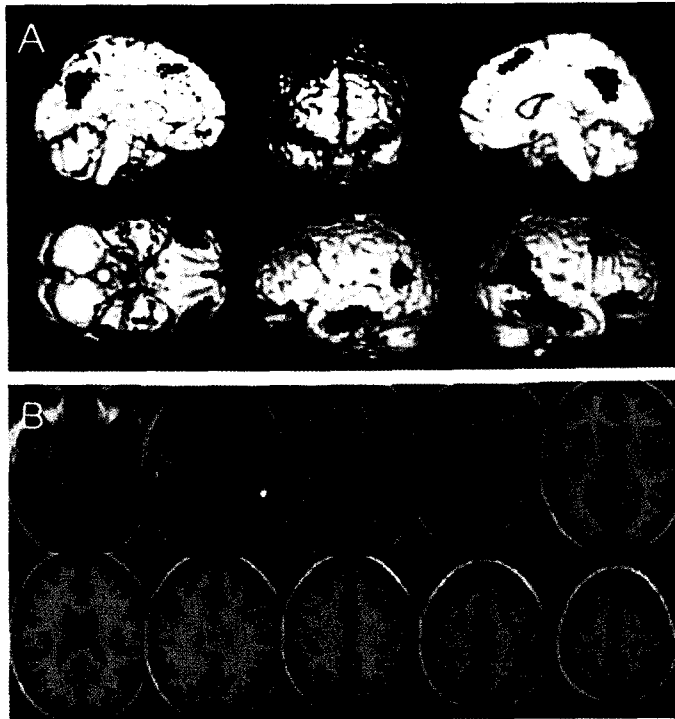


Fig. 2. Brain regions with glucose hypometabolism in frontal variant Alzheimer disease. Results of SPM analysis from 3 frontal variant Alzheimer disease patients were superimposed onto rendering (A) and axial (B) MRI templates. Note the hypometabolism in frontal area in addition to temporo-parietal area even in early stage of Alzheimer disease.

대로 시공간기능의 저하를 보이는 경우 뇌졸중 환자에서 보듯이 비우성반구의 두정엽의 대사 저하를 보이게 된다.<sup>24)</sup> 이러한 결과는 환자의 증상을 이해하는 데 도움이 되며 신경심리검사결과와의 상관관계를 볼 수 있어 뇌 기능을 연구하는 데 중요한 역할을 하게 된다.

다섯째, AD에서의 병변이 피질 뿐 아니라 피질 하 구조도 침범한다는 것이다. 예전에 AD는 피질성 치매로 다른 피질하 치매와 구분지어져 왔다. 그러나 PET의 결과는 피질의 대사저하 뿐만 아니라 시상, 미상핵, 피각 등의 피질하 구조들도 대사저하가 일어남을 보여주었고 있다. 이의 기전이 실제 병리학 적 변화가 일어남에 따라 나타난다고 하기도 하지만 대부분의 경우 피질의 손상으로 인한 deafferentation에 의한 것으로 생각하고 있다.<sup>25)</sup>

여섯째, 치매 증상의 심한 정도와 대사저하 정도

간에 상관관계를 보인다는 점이다.<sup>26)</sup> 이러한 점은 대사저하가 치매 진행정도를 반영할 수 있음을 의미하며, 임상 약물 연구에서 질환의 진행과 예후를 측정하는 지표로도 사용될 수 있음을 시사한다. 그리고 국소적인 분석을 통해 앞서 말한 바와 같이 국소적인 대사저하의 심한 정도와 신경심리검사의 수행정도와의 상관관계를 볼 수 있다. 또한 PET의 결과는 단순히 조직학적으로 신경세포의 손실이 아닌 신경세포의 기능을 보여주므로 환자의 증상을 병리 결과보다도 더 반영한다고 할 수 있다.

마지막으로는 초기 AD에 대한 내용이다. 최근 AD에 대한 치료약제의 개발로 조기 진단의 중요성이 강조되고 있다.<sup>27)</sup> 매우 초기의 환자들을 대상으로 조사한 결과 후대상회(posterior cingulate gyrus)의 대사 저하가 가장 먼저 나타나는 것으로 알려졌다.<sup>28)</sup> 또한 증상을 보이지 않는 apolipoprotein E4

allele을 가진 환자에서도 이 부위의 대사가 저하되어 있다.<sup>29)</sup> 비록 병리학적 변화는 해마에서 시작되나 대사 저하가 이 부위부터 시작하는 것은 이 부위가 해마로부터 오는 afferent의 소실에 의한 것으로 생각되고 있으나 아직 확실한 설명은 부족하다.

AD를 조기에 발견하고자 하는 점에 중점을 두게 됨에 따라 최근 경도인지장애(mild cognitive impairment, 이하 MCI)에 대한 관심이 높아지고 있다. MCI란 치매는 아니면서 주관적인 기억장애 호소, 객관적인 기억장애의 증거를 보이며 일상생활에는 지장이 없는 경우를 의미한다.<sup>30)</sup> MCI 환자가 모두 AD로 진행되는 것은 아니고 일부만 AD로 진행한다. PET 검사상 초기에 대사저하를 보이는 MCI 환자는 그렇지 않은 환자들에 비해 AD로의 진행할 위

험도가 4.7배에 이른다고 보고하고 있다.<sup>7)</sup>

### 3. 전두측두엽 치매 (Frontotemporal Dementia)

FTD는 frontotemporal lobar degeneration (FTLD)의 한 아형으로 전두엽과 측두엽의 병변으로 초기에 성격변화나 이상행동 혹은 언어 장애를 보이며 상대적으로 기억력이나 시공간 기능은 보존되는 임상 양상을 보인다. FTLD는 임상 양상에 따라 1) 성격변화와 탈억제, 무감동, 감정둔마 등을 보이는 FTD, 2) 문법 착오, 음소착어, 명칭실어증을 동반한 비유창성 발화를 보이는 진행성 비유창성 실어증 (progressive non-fluent aphasia, 이하 PA), 그리고 3) 단어나 사물에 대한 의미를 잃게 되는 의미치매

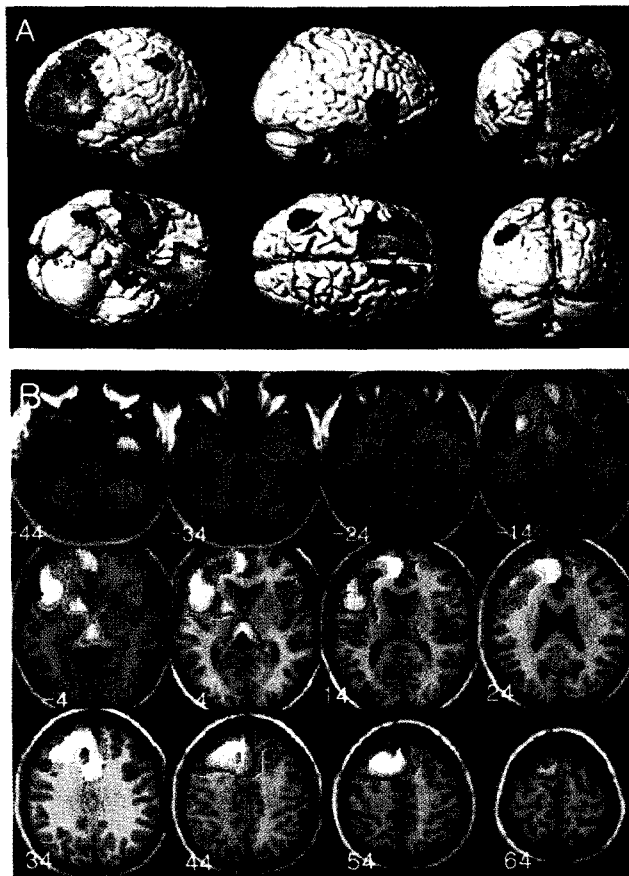


Fig. 3. Brain regions with glucose hypometabolism in frontotemporal dementia (N=30). SPM analysis shows asymmetric glucose hypometabolic areas in frontal and anterior temporal area.

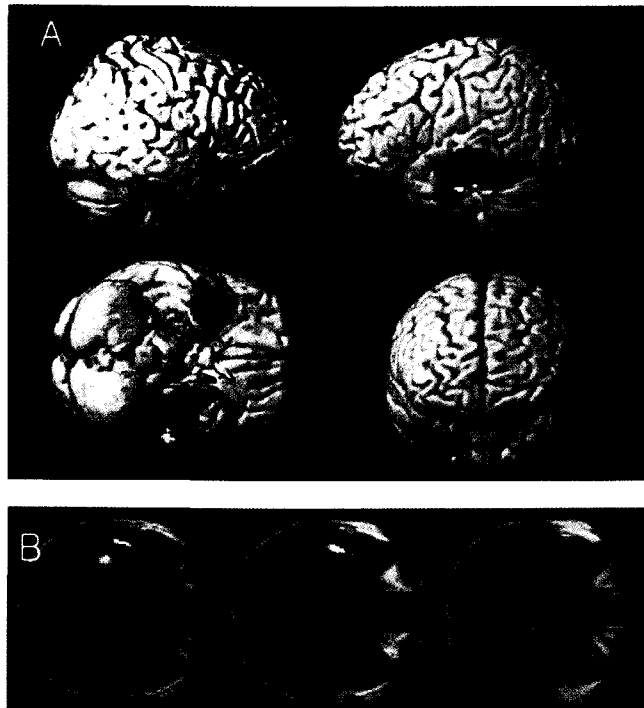


Fig. 4. Brain regions with glucose hypometabolism of semantic dementia (N=7). SPM analysis shows glucose hypometabolism in bilateral anterior temporal area, more pronounced in left side.

(semantic dementia, 이하 SD)의 세가지로 구분한다. 흔히 Pick 병이라고도 불리지만 Pick병은 임상적으로는 FTD와 차이를 보이지 않지만 조직검사상 Pick체가 있는 경우에 국한하여 사용한다. 일부 FTD의 경우는 운동신경질환(motor neuron disease)을 동반하기도 한다.<sup>31)</sup>

FTLD의 임상적 진단 기준으로는 현재 Consensus criteria<sup>32)</sup>이 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 부검으로 확진된 FTD 환자의 대부분이 AD의 진단 기준에도 부합되어 실제 임상에서 감별하는 것이 쉽지는 않다.<sup>33)</sup> 임상적으로 의심되는 환자에게서 PET 검사상 뇌 후방부의 대사는 보존되며 전두엽의 대사가 저하된 경우 진단에 도움이 될 수 있으며 특히 정신과적 질환과의 감별에 도움이 될 수 있다. 그러나 아직 PET에 의해 진단이 더 도움이 되는지에 대한 객관적인 증거는 부족하다.

FTD의 PET 검사 결과 여러 부위의 대사가 저하되어 있으나 특히 전두엽과 측두엽의 전방부의 대사 저하가 두드러진다(Fig. 3).<sup>34)</sup> 많은 경우에서 대사 저하가 비대칭적으로 나타난다. 이러한 대사장애의 부위별 차이는 임상 증상과도 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>35)</sup> 운동신경질환이 동반된 FTD의 경우 동반되지 않은 경우보다 내측 측두엽의 대사저하가 심하고 좀더 대칭적인 특징을 보인다고 하였다.<sup>36)</sup> PA의 경우는 좌측 전두엽의 대사 저하가 두드러지며,<sup>37)</sup> SD의 경우 양측 측두엽의 전방부의 대사저하를 보이며 특히 좌측이 두드러진다(Fig. 4).<sup>38)</sup> 이들 세 질환은 치매가 진행함에 따라 다른 부위로의 침범이 확대되어 비슷한 양상을 보이게 된다.

#### 4. 파킨슨 증상을 동반한 치매

치매를 일으키는 많은 질환들이 흔히 파킨슨 증

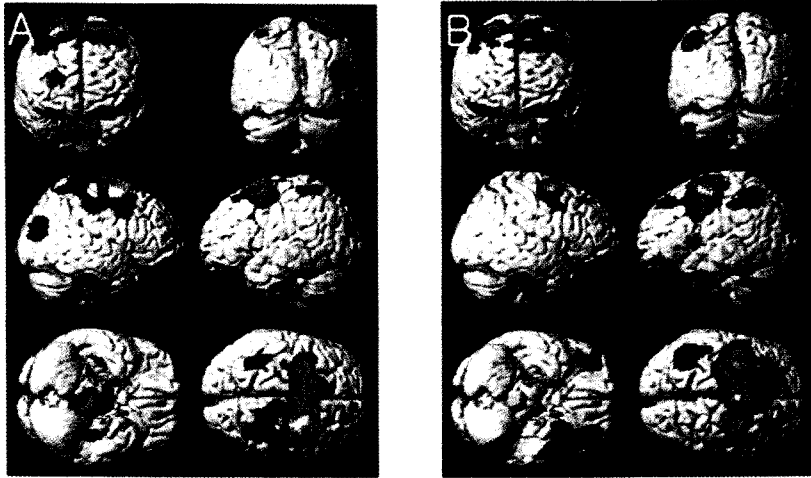


Fig. 5. Brain regions with glucose hypometabolism in illustrative cases of corticobasal degeneration. (A) A patient with corticobasal degeneration presented with left hand clumsiness followed by left hand apraxia, rigidity, dystonia, cortical sensory deficits, and dementia. Hypometabolic regions are superior frontal lobule including supplementary motor area and parietal lobes, more severe in right side. (B) Another corticobasal degeneration patient with right hand clumsiness, rigidity, apraxia, cortical sensory loss and dementia has hypometabolic regions in bilateral frontal, parietal lobes, more severe in left side.

상을 동반한다. 임상적으로 이 두 증상이 동반된 경우 감별이 힘든 경우가 많다. AD의 경우에도 파킨슨 증상을 동반할 수 있으며 주로는 진행된 경우에 나타난다. 치매에 선행해서 파킨슨 증상이 나올 수도 있고 반대의 경우도 있다. 이 경우 두가지 질환이 공존하는 혼합성 치매 (mixed dementia)의 가능성도 있다. PET을 이용하게 되는 경우 FDG-PET 외에도 흔히 <sup>18</sup>fluoro dopa를 이용한 PET이 사용된다.

4-1. 루이체 치매 (Dementia with Lewy Bodies)

퇴행성 뇌질환 중 AD에 다음으로 흔한 치매의 원인이다. 임상적으로 진단을 위해 Consortium for DLB 진단기준을 사용한다.<sup>39)</sup> 특징적인 임상양상은 증상의 변동이 두드러지며, 시각적 환각을 보인다는 점이다. 또한 이 질환은 neuroleptic 약물에 민감하여 환각 치료의 목적으로 투여하게 되는 경우 환자가 악화되며,<sup>40)</sup> AD 치료제인 콜린에스터라제 억제제에 대해 AD보다 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>41,42)</sup> 따라서 진단이 매우 중요하다. DLB의 PET 소견은 AD와 비슷한 양상을 보일 수 있다. 특

징적으로 후두엽의 대사저하가 현저하다.<sup>18)</sup> 이러한 소견이 어떤 의미를 가지는 지는 아직 불분명하며 시각적 환각과 관계가 있을 것으로 생각하고 있다.

4-2. 피질기저핵변성 (Corticobasal Degeneration)

CBD는 비대칭적인 파킨슨 증상, 치매, 실행증 (apraxia), 근간대증(myoclonus), 피질성 감각장애, 외계인 손(alien hand) 현상, 다양한 안구운동 장애 등을 보이는 질환이다.<sup>43)</sup> FDG-PET에서는 선조체, 시상, 후방 전두엽, 하부 두정엽, 외측 측두엽의 대사 저하와 뇌량 체부의 대사저하를 보이며 비대칭적으로 나타나는 것이 특징이다(Fig. 5).<sup>44,45)</sup> 이 경우 대사저하는 증상이 심한 팔의 반대쪽에만 나타나거나 현저하게 나타난다. 여기에 포함된 보조운동영역 (supplementary motor area) 병변이 CBD 환자들에게서 보이는 실행증과 관련이 있을 것으로 생각되고 있다.<sup>46)</sup> F-dopa PET 상에서는 미상핵과 조가비핵에서의 uptake가 비대칭적으로 감소된 소견을 보인다.<sup>47)</sup>

4-3. 진행성핵상마비 (Progressive Supranuclear Palsy)

처음 이병을 기술한 이들의 이름을 따서 Steel-

Richardson-Olszewski syndrome이라고도 한다. 핵심적인 임상 소견은 파킨슨 증상, 피질하 치매, 핵상 안구운동마비, 가성구마비(pseudobulbar palsy), 목의 이긴장증, 균형 장애로 인해 자주 넘어지는 증상 등으로 요약할 수 있다.<sup>48)</sup>

FDG-PET 검사상 양측 전두엽, 시상, 중뇌의 대사 저하를 보인다. 임상적으로나 신경심리검사상에서도 전두엽 기능의 저하가 두드러진다.<sup>49,50)</sup> 이 경우 전두엽 기능 저하는 전두엽의 병변에 의한 것이라기 보다는 선조체 병변으로 인하여 전두엽-선조체 회로의 이상으로 frontal deafferentation에 의한 것으로 생각하고 있다.<sup>51)</sup> F-dopa PET상은 CBD와 비슷하게 미상핵과 조가비핵의 uptake 저하를 보이거나 좀더 대칭적이다.<sup>52)</sup>

#### 4-4. 헌팅톤병 (Huntington Disease)

HD는 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 임상적으로 가족력이 있으며 무도성 무정위 운동(choreoathetoid movement)와 인지 기능 및 정서장애를 가져오는 질환이다. 현재 이 질환은 염색체 4번 단완에 CAG 삼염기 반복서열에 의해 발병하는 것이 밝혀졌으며 삼염기 반복수와 임상 증상 발현 시기 및 정도와도 관련이 있다. 따라서 현재 HD의 진단은 CAG 삼염기 반복수를 분자생물학적 방법으로 측정하여 확진하게 된다.<sup>53)</sup>

FDG-PET 검사상 정상인과 대뇌피질의 대사는 차이를 보이지 않으며 미상핵과 조가비핵의 대사가 현저히 감소되어 있다. 대사의 감소의 정도는 무도증 등 임상증상과도 상관관계를 보이고 있다.<sup>54)</sup> 또한 유전자 이상은 있으나 무증상인 환자들의 경우도 정상인에 비해 미상핵의 대사가 저하되어 있다.<sup>55)</sup>

### 결 론

AD와 같은 퇴행성 뇌질환에서 PET은 환자들에 필요한 감별진단, 조기진단, 예후 등의 정보를 제공함으로써 임상적인 중요성이 커져 가고 있다. 그러나 정확한 임상 정보 없이 시행하는 것은 낭비라 볼 수 있으며 현실적으로 모든 환자에게 사용하는 것

은 불가능하다. 아직 실제로 어느 정도 도움이 되는지의 근거도 부족한 상태이다. 따라서 PET이 실제로 환자들에게 도움이 될 수 있는 방향을 잡기 위한 임상 연구가 필요할 것이다.

앞으로는 크게 두가지 점에서 PET을 이용한 연구가 더욱 유용하게 되리라 생각한다. 첫째는 FDG 외의 새로운 tracer를 이용하여 신경전달물질이나 이의 운반체(transporter) 같은 생화학적인 면과 더 나아가 분자생물학적 면도 분석이 가능해지고 있다는 점이다. 예를 들어 AD의 경우 무스카린 수용체<sup>56)</sup>와 같은 신경전달물질의 수용체나 콜린에스터라제 활성도<sup>57)</sup> 같은 효소뿐만 아니라 neurofibrillary tangle 과 beta-amyloid plaque의 영상화<sup>58)</sup>도 가능해지고 있다. 이러한 발전이 퇴행성 뇌질환 병인 연구 및 치료에 큰 전환을 가져 올 것으로 기대된다. 둘째는 영상분석 방법의 발전이다. 기술의 발달로 3D PET이 가능해지고 공간적 해상도도 증가하였다. 최근에는 statistical parametric mapping (SPM) 등의 방법을 통한 voxel based 분석이 가능해지고 MRI와 co-registration하여 해부학적 정확도를 높일 수 있게 되었다. 또한 PET image간의 subtraction이나 뇌파, transcranial magnetic stimulation (TMS), 뇌자도(MEG)와 같은 다른 modality의 연구 결과와 같이 분석할 수 있게 되었다.

이러한 발전을 토대로 PET은 여러 퇴행성 뇌질환들의 병인을 밝히는 데 중요할 뿐만 아니라, 임상 증상과 기능적 해부학적 상관관계의 규명에도 유용하여 인간의 뇌 연구에 중요한 역할을 하리라 생각된다.

### References

1. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999;174:45-50.
2. Metter EJ, Mazziotta JC, Itabashi HH, Mankovich NJ, Phelps ME, Kuhl DE. Comparison of glucose metabolism, x-ray CT, and postmortem data in a patient with multiple cerebral infarcts. *Neurology*



- 1985;35:1695-1701.
3. Tedeschi E, Hasselbalch SG, Waldemar G, Juhler M, Høgh P, Holm S, et al. Heterogenous cerebral glucose metabolism in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:608-615.
  4. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 2001;56:1143-1153.
  5. Patterson C, Gauthier S, Bergman H, Cohen C, Feightner JW, Feldman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci* 2001;28(Suppl 1):S3-16.
  6. Kennedy AM, Frackowiak RS, Newman SK, Bloomfield PM, Seaward J, Roques P, et al. Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995;186:17-20.
  7. Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, et al. Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:494-504.
  8. 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.
  9. American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. revised. American Psychiatry Association. 1987, Washington, D.C.
  10. American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatry Association. 1994, Washington, D.C.
  11. Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, et al. Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr* 1983;7:590-598.
  12. Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, Earl N, Paine S, Delong D, et al. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomography studies in dementia. *Invest Radiol* 1996;31:316-322.
  13. Herholz K, Perani D, Salmon E, Franck G, Fazio F, Heiss WD, et al. Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1993;34:1460-1466.
  14. 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.
  15. Jeong Y, Han DH, Yi HA, Cho SS, Chin J, Kang SJ, et al. Neuropsychological and Neuroimaging Findings of Frontal Variant of Alzheimer's Disease. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:32-40.
  16. Haxby JV, Duara R, Grady CL, Cutler NR, Rapoport SI. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:193-200.
  17. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994;35:391-398.
  18. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996;47:462-466.
  19. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME. Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982;2:163-171.
  20. Duara R, Grady C, Haxby J, Ingvar D, Sokoloff L, Margolin RA, et al. Human brain glucose utilization

- and cognitive function in relation to age. *Ann Neurol* 1984;16:703-713.
21. Duara R, Margolin RA, Robertson-Tchabo EA, London ED, Schwartz M, Renfrew JW, et al. Cerebral glucose utilization, as measured with positron emission tomography in 21 resting healthy men between the ages of 21 and 83 years. *Brain* 1983;106:761-775.
  22. Cutler NR, Haxby JV, Duara R, Grady CL, Moore AM, Parisi JE, et al. Brain metabolism as measured with positron emission tomography: serial assessment in a patient with familial Alzheimer's disease. *Neurology* 1985;35:1556-1561.
  23. Mielke R, Herholz K, Grond M, Kessler J, Heiss WD. Differences of regional cerebral glucose metabolism between presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Neurobiol Aging* 1992;13:93-98.
  24. Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983;33:961-965.
  25. Akiyama H, Harrop R, McGeer PL, Peppard R, McGeer EG. Crossed cerebellar and uncrossed basal ganglia and thalamic diaschisis in Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:541-548.
  26. Foster NL, Chase TN, Mansi L, Brooks R, Fedio P, Patronas NJ, et al. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984;16:649-654.
  27. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2000;341:1670-1679.
  28. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
  29. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996 21;334:752-758.
  30. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
  31. Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:23-32.
  32. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
  33. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:184-188.
  34. Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hashimoto M, et al. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med* 1998;39:1875-1878.
  35. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, Cummings JL, Russell GL, Boone K, et al. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 1997;120:1027-1040.
  36. Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Franck G. Medial temporal lobe metabolic impairment in dementia associated with motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1999;168:145-150.
  37. Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, Rossor MN. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain* 1990;113:1321-1336.
  38. Kwon JC, Kang SJ, Chin J, Kang Y, Lee YM, Kim H, et al. Neuropsychological and neuroimaging findings of semantic dementia. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:598-607.
  39. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
  40. McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002;180:144-147.
  41. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes

- K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-2036.
42. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:794-802.
  43. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* 1994;117:1183-1196.
  44. Blin J, Vidailhet MJ, Pillon B, Dubois B, Fève JR, Agid Y. Corticobasal degeneration: decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Mov Disord* 1992;7:348-354.
  45. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Dong Y, Hayashi T, et al. Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism, and cognitive impairment in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:609-614.
  46. Eidelberg D, Dhawan V, Moeller JR, Sidtis JJ, Ginos JZ, Strother SC, et al. The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:856-862.
  47. Sawle GV, Brooks DJ, Marsden CD, Frackowiak RS. Corticobasal degeneration. A unique pattern of regional cortical oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. *Brain* 1991;114:541-556.
  48. Steel JC, Richardson JC, Olszewski. Progressive supranuclear palsy; a heterogenous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-359.
  49. Foster NL, Gilman S, Berent S, Morin EM, Brown MB, Koeppe RA. Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1988;24:399-406.
  50. Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J, Agid Y. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch Neurol* 1990;47:747-752.
  51. Litvan I. Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1994;42:69-78.
  52. Leenders KL, Frackowiak RS, Lees AJ. Steele-Richardson-Olszewski syndrome. Brain energy metabolism, blood flow and fluorodopa uptake measured by positron emission tomography. *Brain* 1988;111:615-630.
  53. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993 26;72:971-983.
  54. Young AB, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Markel DS, Berent S, Giordani B, et al. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann Neurol* 1986;20:296-303.
  55. Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Huang SC, Baxter LR, Riege WH, et al. Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N Engl J Med* 1987;316:357-362.
  56. Nordberg A, Lundqvist H, Hartvig P, Andersson J, Johansson M, Hellstrom-Lindahi E, et al. Imaging of nicotinic and muscarinic receptors in Alzheimer's disease: effect of tacrine treatment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:78-84.
  57. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Fieco EP, Foster NL, et al. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:691-699.
  58. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:24-35.