

Methamphetamine 남용자에서 I-123 IPT를 이용한 기저신경절 도파민운반체 밀도의 평가

경북대학교 의과대학 핵의학교실, 국립부곡정신병원¹, 인하대학교 화학과²
이주령 · 안병철 · 권도훈¹ · 성영욱 · 서지형 · 배진호 · 정신영 · 이상우 · 유정수
이재태 · 지대윤² · 이규보

Dopamine Transporter Density of the Basal Ganglia Assessed with I-123 IPT SPECT in Methamphetamine Abusers

Joo Ryung Lee, M.D., Byeong-Cheol Ahn, M.D., Do Hun Kewn, M.D.,¹ Young-Ok Sung, M.D.,
Ji Hyoung Seo, M.D., Jin-Ho Bae, M.D., Shin Young Jeong, M.D., Sang Woo Lee, M.D.,
Jeongsoo Yoo, PhD., Jaetae Lee, M.D., Dae Yoon Chi, PhD,² Kyu Bo Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University Medical School, Daegu, Korea

Department of Psychiatry, National Bugok Mental Hospital, Changryung, Kyungnam, Korea¹

Department of Chemistry, Inha University, Incheon, Korea²

Purpose: Functional imaging of dopamine transporter (DAT) defines integrity of the dopaminergic system, and DAT is the target site of drugs of abuse such as cocaine and methamphetamine. Functional imaging the DAT may be a sensitive and selective indicator of neurotoxic change by the drug. The aim of the present study is to evaluate the clinical implications of qualitative/quantitative analyses of dopamine transporter imaging in methamphetamine abusers. **Materials and Methods:** Six detoxified methamphetamine abusers (abuser group) and 4 volunteers (control group) were enrolled in this study. Brain MRI was performed in all of abuser group. Abuser group underwent psychiatric and depression assessment using brief psychiatric rating scale (BPRS) and Hamilton depression rating scale (HAMD), respectively. All of the subjects underwent I-123 IPT SPECT (IPT SPECT). IPT SPECT image was analysed with visual qualitative method and quantitative method using basal ganglia dopamine transporter (DAT) specific/non-specific binding ratio (SBR). Comparison of DAT SBR between abuser and control groups was performed. We also performed correlation tests between psychiatric and depression assessment results and DAT SBR in abuser group. **Results:** All of abuser group showed normal MRI finding, but had residual psychiatric and depressive symptoms, and psychiatric and depressive symptom scores were exactly correlated ($r=1.0$, $p=0.005$) each other. Five of them showed abnormal finding on qualitative visual I-123 IPT SPECT. Abuser group had lower basal ganglia DAT SBR than that of control (2.38 ± 0.20 vs 3.04 ± 0.27 , $p=0.000$). Psychiatric and depressive symptoms were negatively well correlated with basal ganglia DAT SBR ($r=-0.908$, $p=0.012$, $r=-0.924$, $p=0.009$). **Conclusion:** These results suggest that dopamine transporter imaging using I-123 IPT SPECT may be used to evaluate dopaminergic system of the basal ganglia and the clinical status in methamphetamine abusers. (Korean J Nucl Med 39(6):481-488, 2005)

Key Words: Methamphetamine Abuser, IPT, Dopamine transporter, Brain SPECT.

서론

급격한 현대문명의 발전과 더불어 대마초, 각성제, 본드, 부탄가스, 마약 등의 물질 오남용이 빠르게 사회내로 전파되며, 남용자의 연령 또한 하향화 추세에 있다.¹⁾ 히로뽕으로 불리는 methamphetamine은 소규모 실험시설에서도 쉽게 제조할 수 있어 관리가 어렵고,²⁾ 강한 의존성을 가지고 있어³⁾ 전 세계적으로 남용자가 늘어나고 있다. 이러한 실정으로 인

• Received: 2005. 10. 15. • Accepted: 2005. 11. 30.
• Address for reprints: Byeong-Cheol Ahn, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, #50, Samduck 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: 82-53-420-5583, Fax: 82-53-422-0864
E-mail: abc2000@knu.ac.kr

* 본 연구는 2005년도 과학기술부 원자력연구개발사업 (방사선 뇌 과학 연구) 일부 지원에 의하여 이루어진 것임.

Table 1. Demographic Characteristics of 6 Methamphetamine Abusers

Case number	Sex / Age(years)	Duration of Abuse (year)	Accumulated Administration Number	HAMD at time of IPT SPECT	BPRS at time of IPT SPECT
1	M/36	15	5000	11	6
2	M/32	15	5000	29	28
3	M/30	15	3000	19	18
4	M/31	10	1000	25	27
5	M/29	10	1000	17	16
6	M/35	10	500	14	9

M: male, HAMD: hamilton depression rating scale, BPRS: brief psychiatric rating scale

하여 methamphetamine 남용으로 인한 뇌조직 손상을 포함한 인체 부작용에 대한 연구의 중요성이 부각되고 있는 실정이다.⁴⁾

Methamphetamine 남용자들은 약제 만성적인 의존상태이거나, 투여를 끊은 후에도 조급증, 불안정, 우울증 등을 포함한 다양한 정신과적 증상을 보일 수 있다.^{4,5)} 이러한 증상들은 장기간 유지되기도 하며, methamphetamine의 재 투여 시나 심한 정신적 스트레스 상황에서 재발되기도 한다.⁶⁻⁸⁾ 동물실험을 통해 methamphetamine이 도파민성 신경말단에 손상을 일으킬 수 있음이 알려져 있으며,⁹⁻¹¹⁾ 인간을 대상으로 한 사후 부검 연구나 PET를 이용한 연구에서 methamphetamine을 장기적 투여한 남용자의 기저신경절에는 도파민운반체의 밀도가 감소하는 것으로 보고된 바 있다.^{5,12-14)}

코카인은 도파민의 재섭취를 일으키는 도파민운반체에 강하게 결합하여 시냅스전 신경말단에서 도파민수용체와 결합하고 돌아오는 도파민의 재섭취를 방해한다.^{11,15-17)} Fowler 등¹⁸⁾은 인간 뇌 PET 영상을 이용하여 C-11 코카인이 뇌저신경절에 집적됨을 보고하였다. 그 이후 많은 종류의 코카인 유도체가 합성되었고, 이 화합물을 SPECT 및 PET용 방사성핵종을 표지하여 도파민 신경말단의 분포를 파악하는 연구가 진행되었다.^{5,17)} 도파민운반체 리간드의 결합 부위는 시냅스전 도파민 신경말단부위로 알려져 있다.¹⁵⁾ 국내에서도 I-123을 표지하여 사용할 수 있는 코카인 유도체인 N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl) tropane (이하 IPT)가 생산 되어,¹⁹⁾ 뚜레 장애 혹은 주의력 결핍 과다활동장애 아동에서 기저신경절의 도파민운반체의 밀도변화를 측정하는데 이용되었으며, 도파민운반체의 기능적 영상술이 이러한 신경정신과적 질환의 진단 및 경과관찰에 사용될 수 있음이 보고되었다.^{20,21)} 그러나 아직 약물 중독자를 대상으로 한 연구는 없는 실정이며, 또한 국제적으로도 PET를 이용한 도파민운반체 영상으로 약물 남용자를 잔류 정신병적 증상정도와 도파민운반체밀도를 비교한 연구는 있으나,^{4,5)} I-123 IPT SPECT를 이용한 정량적 자료와 약물 남용자를 잔류 정신병적 증상정도의 비교 보고는 없다.

따라서 본 연구는 methamphetamine 남용자들을 대상으로 하여, 국내에서 생산된 IPT를 I-123으로 표지하여 기저신경절 도파민운반체 영상을 얻은 후, 이 영상의 정성적 및 정량적 분석 결과가 methamphetamine 남용자에서 임상적 증상과 어떠한 상관관계가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

Methamphetamine 남용자 6명(남용자군, 전부 남자, 평균 연령: 32.2±2.8세, Table 1) 및 정상인 지원자인 대조군 4명(대조군, 남:여=3:1, 평균연령=44.0±14.7세)을 대상으로 연구를 시행하였다. 남용자군은 methamphetamine의 투여 기간이 10년 이상이고 투여 횟수로는 500회 이상이었다. 대조군은 약물 남용 및 정신병 병력이 없는 지원자를 대상으로 하였다. 대조군은 정신과전문의가 정신질환에 대한 면담을 실시하였으나, 신경학적 검사나, 뇌 MRI 검사는 시행하지는 않았다. 남용자군 환자 6명 모두에서 뇌 MRI가 시행되었다. 남용자군과 대조군 모두에서 I-123 IPT 뇌 SPECT가 시행되었다.

2. Methamphetamine 남용자의 정신과적 평가

남용자군에서 정신과적 및 우울증 증상이 methamphetamine에 의한 급성 증상이 아님을 증명하기 위해, 정신과적 평가 시 소변으로 methamphetamine의 존재여부를 정성적으로 측정하는 AccuSign[®] MET 검사를 시행하여 소변내에 methamphetamine이 없음을 확인하였다. 정신과적 평가는 I-123 IPT 뇌 SPECT 영상의 결과를 모르는 정신과 전문의에 의해 시행되었으며, 정신과적 증상지수(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)와 해밀턴 우울증 지수(Hamilton depression rating scale: HAMD)를 구하였다.^{22,23)}

3. I-123 IPT 표지

Sn-IPT는 퓨처캠(서울, 대한민국)에서 구입하였고, I-123

은 원자력의학원(서울, 대한민국)으로부터 구입하였다. Sn-IPT에 I-123을 아래와 같은 과정을 거쳐 표지하였다. 100% 에탄올 50 μ L를 피펫으로 Sn-IPT 바이알에 넣는다. I-123은 1N HCl 100 μ L과 혼합하여 Sn (stannum, 주석)-IPT 바이알에 주입한 후, 30% H₂O₂ 30 μ L를 다시 첨가하여 2~3분 간격으로 흔들어주며 10분간 실온에서 반응시킨다. 반응이 진행되는 동안, Sep-Pak C-18 cartridge를 우선 1 mL의 100% 에탄올로 밀어내고 5 mL의 증류수로 천천히 씻어준 후 3 mL 정도의 공기로 밀어내어 Sep-Pak 활성화 과정을 실시해 놓는다. 반응이 끝난 후 포화 NaHSO₃ 100 μ L를 피펫을 이용하여 Sn-IPT 바이알 내에 천천히 흔들며 주면서 넣어주고 뚜껑을 닫아주고 기포가 생겨 열이 발생하면 공기를 제거해 준다. IPT 용액을 주사기를 이용하여 Sep-Pak C-18 cartridge에 천천히 통과시키고, 이때 통과되는 용액은 튜브에 모은다. 다음으로는 포화 NaHCO₃를 1.5 mL을 Sn-IPT 바이알 내에 넣고 이 용액을 또한 Sep-Pak C-18 cartridge에 천천히 통과 시킨다. 이때 통과되는 용액도 튜브에 모은다. 다시 Sep-Pak C-18 cartridge를 증류수 10 mL로 6분 동안 자동 주사기펌프를 이용하여 씻어낸다. 이 조작에 의하여 미 반응물은 씻겨 나가고, 생성물은 cartridge에 남아있게 된다. Sep-Pak C-18 cartridge에 추출용매인 1% NH₄OH가 함유된 6 mL의 70% 에탄올로 ascorbic acid 100 μ L가 첨가된 진공 바이알에 I-123 IPT를 얻어낸다. 앞서 모은 모든 용액과 Sep-Pak C-18 cartridge를 dose calibrator를 이용하여 각각의 방사능을 측정한다. 추출된 용액에서 아주 적은 양을 취하여 pH paper로 pH를 확인하다 (pH = 6-7정도). 2 μ m의 구멍크기를 가진 멸균필터를 먼저 1 mL의 생리적 식염수로 씻어내고 다시 100% 에탄올을 몇 방울 통과시킨 후 바이알 내의 용액을 10 mL 주사기로 필터를 통과시키고, 이때 용액은 다른 진공 바이알에 모은다. 이 용액도 방사능을 측정하고 납통 내에 보관한다. 진공 바이알내의 산물을 60-70°C 온도 하에서 질소를 이용하여 30분간에 걸쳐 에탄올을 완전히 제거한다. 마지막으로 질소를 제거하고 약 3-4분정도 기다려 최종 생성물이 실온이 되면 생리적 식염수로 희석하여 환자에게 정맥주사를 시행한 준비를 한다.

4. I-123 IPT 뇌 SPECT

I-123 IPT SPECT 촬영 하루 전 갑상선을 보호하기 위하여 150 mg의 Lugol 용액을 3회에 나누어 투여하였다. I-123 IPT 185 MBq을 정맥 주사한 2 시간에 고해상도 저에너지 fanbeam 조준기를 장착한 삼중헤드 감마카메라 (Prism 3000, Picker, USA)를 이용하여 영상을 step and shoot 방식으로 획득하였다. 투사 영상은 3° 간격으로 125개의 영상을

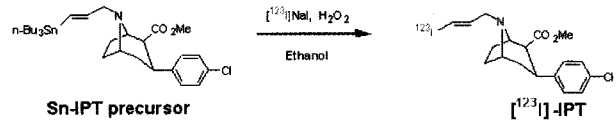


Fig 1. The chemical structures of Sn-IPT and I-123 IPT were shown.

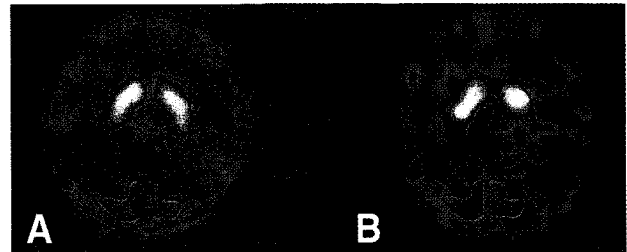


Fig 2. ROIs for specific (basal ganglia) and non specific uptake (occipital cortex) were drawn on transaxial image of I-123 IPT brain SPECT in normal volunteer (A) and methamphetamine abuser (B). Methamphetamine abuser showed uneven decreased tracer uptake in both basal ganglia, especially in caudal portion.

128 × 128 매트릭스 크기로 각각 30 초간 얻었으며, 159 keV 광절정 중심에 20%의 대칭 에너지 창을 이용하였다. 투사영상을 Ramp 여과 후 역투사 방법으로 재구성 하였으며, low pass 여과기로 여과를 하고 Chang 법으로 감쇠 보정(attenuation coefficient=0.1cm⁻¹)을 시행하였다. 영상의 재구성은 AC-PC (anterior commissure-posterior commissure)선으로 reslicing 한 후 영상이 기울어진 경우 횡단면 영상을 참고로 재구성하였다.

5. SPECT 영상 분석

영상은 정성적 및 정량적으로 분석하였다. 정성적분석은 기저신경절의 섭취를 정상과 비정상적으로 나누어 판독하였다. 정량적 분석을 위하여 기저신경절에 방사능 섭취가 가장 높게 나타나는 횡단면상에서 좌, 우측 기저신경절, 후두엽 뇌피질에 관심영역을 그려 평균 방사능량을 얻었다. 기저신경절의 도파민운반체의 특이결합/비특이결합 비율(특이결합비)는 좌, 우측 기저신경절 도파민운반체의 특이결합과 비특이결합의 비율에 대한 계산으로, 특이결합의 도파민운반체 밀도에서 비특이결합 도파민운반체 밀도를 뺀 값을 비특이결합 도파민운반체 밀도로 나누어 계산하였다.

$$\text{도파민운반체 특이결합비} = \frac{\text{양측 기저신경절 평균방사능량} - \text{후두엽 평균방사능량}}{\text{후두엽 평균방사능량}}$$

6. 통계처리

통계적 처리는 SPSS 12.0K for windows 프로그램을 이용하였으며, 기저신경절 특이결합비를 비교하기 위해서는 Mann-

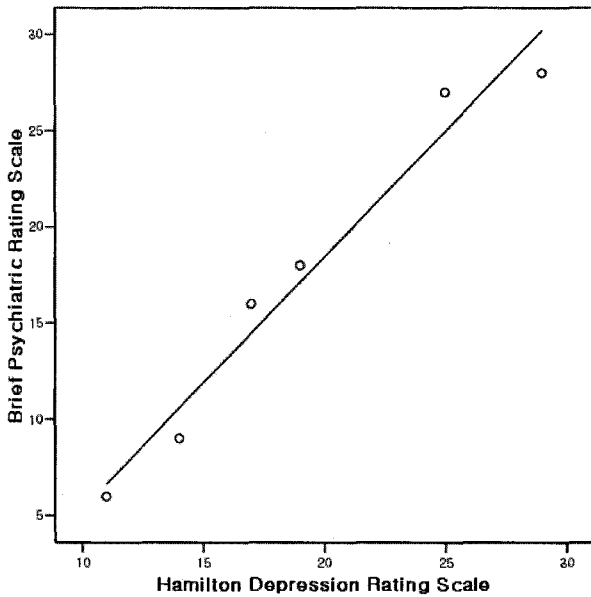


Fig. 3. Psychiatric symptom score (Brief Psychiatric Rating Scale) and depression score (Hamilton Depression Rating Scale) were exactly correlated in methamphetamine abuser group ($r=1.0$, $p=0.005$).

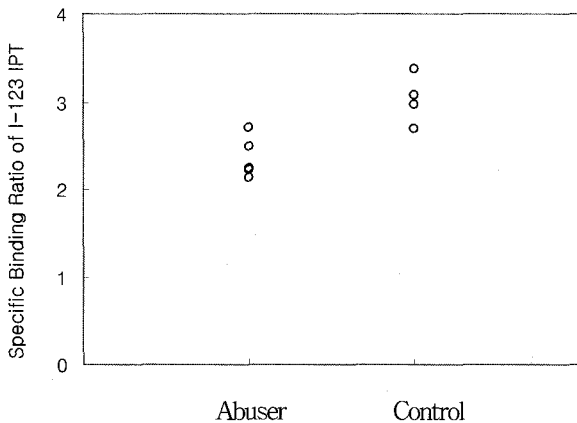


Fig 5. Difference of specific binding ratio of dopamine transporter of basal ganglia between abuser group and control was demonstrated.

Whitney test를 이용하였고, 상관관계 비교는 Kendall's tau-b correlation을 이용하였다. p 값이 0.05이하인 경우 유의한 것으로 인정하였다.

결 과

남용자군 6명 모두는 뇌 MRI상 특이 소견이 관찰되지 않았으나, 모든 환자는 적대감, 이상한 사고, 흥분감, 환각행동 등과

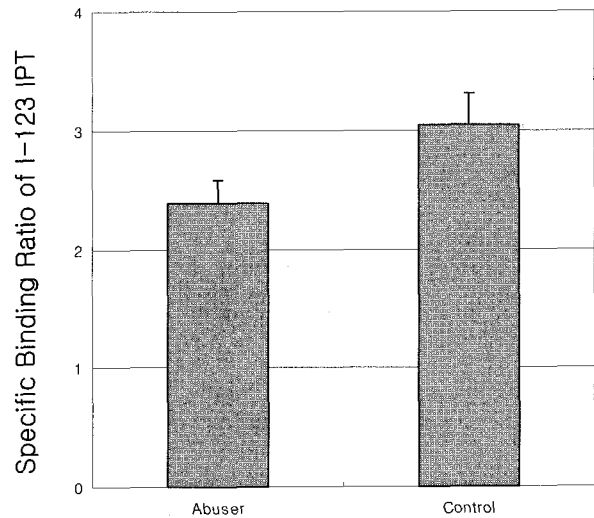


Fig 4. Difference of specific binding ratio of dopamine transporter of basal ganglia between abuser group and control was demonstrated (2.38 ± 0.20 vs 3.04 ± 0.27 , $p=0.000$).

같은 잔류 정신과적 증상 1가지 이상과 죄책감, 우울한 기분, 초조감, 건강염려증 등과 같은 우울증 증상 1가지 이상을 나타내었다. 남용자군 환자에서 우울증 정도를 나타내는 HAMD 점수와 정신과적 증상 정도를 나타내는 BPRS 점수는 서로 유의한 상관성을 보여 주었다($r=1.0$, $p=0.005$, Fig. 3).

I-123 IPT 뇌 SPECT의 시각적인 정성적분석에서 5명(83.3%)이 기저신경절의 전체적 섭취가 불균등하고 미측의 섭취가 감소되어 비정상적으로 판독 되었으며, 1명은 정상으로 판독되었다. 남용자군은 대조군에 비하여 낮은 기저신경절 특이결합비를 나타내었다(2.38 ± 0.20 vs 3.04 ± 0.27 , $p=0.000$, Fig 4, 5).

남용자군의 HAMD 점수가 높을수록 낮은 기저신경절 특이결합비를 나타내어 역상관관계를 보였다($r=-0.924$, $p=0.009$). 또한 남용자군의 BPRS 점수가 높을수록 낮은 기저신경절 특이결합비를 나타내어 역상관관계를 보였다($r=-0.908$, $p=0.012$, Fig 6, 7).

고 찰

도파민운반체는 도파민 신경전달계의 연접틈새(synaptic cleft)에서 도파민을 제거하는 기능을 보이므로 도파민 분비에 의한 신경전달의 효과를 종료시키는 역할을 하는, 12개의 세포막 통과 단백질부위(transmembrane domain)를 가지는 Na^+ 및 Cl^- 의존 세포막 운반체이다.^{15,24)} 도파민운반체는 파킨슨병, 뚜레 증후군, 주의력결핍 과다활동장애 등 몇몇 신

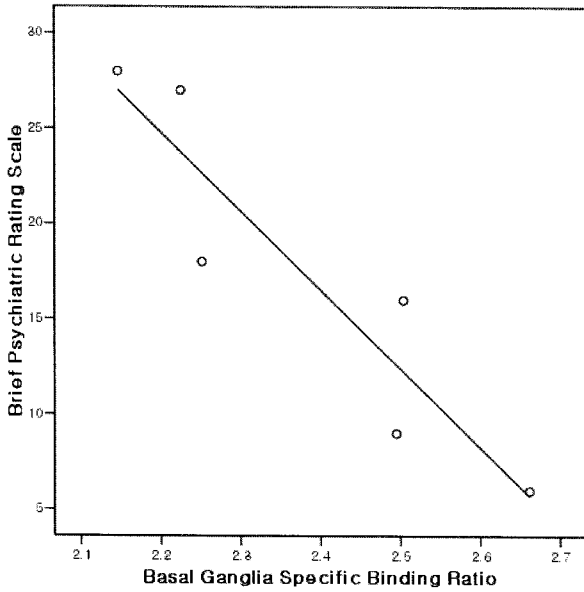


Fig. 6. Psychiatric symptom score (Brief Psychiatric Rating Scale) and specific binding ratio of I-123 IPT at basal ganglia were excellently correlated in methamphetamine abuser group ($r=-0.908$, $p=0.012$).

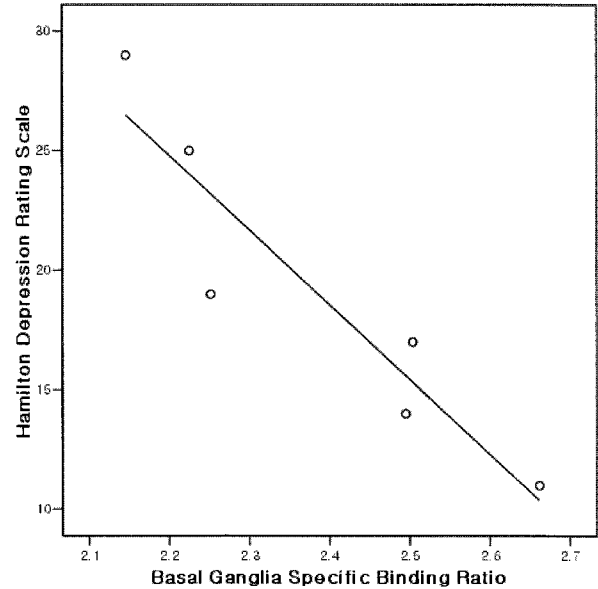


Fig. 7. Depression score (Hamilton Depression Rating Scale) and specific binding ratio of I-123 IPT at basal ganglia were excellently correlated in methamphetamine abuser group ($r=-0.924$, $p=0.009$).

경정신과적 질환에서 주된 병인으로 작용하며, 앞서 언급된 methamphetamine, amphetamine, 코카인 등의 남용약물의 작용부위 뿐만 아니라, methyl phenidate 등의 약물이 영향을 미치는 부위이다.^{15,20,24)}

도파민 신경계의 도파민운반체에 결합되는 리간드를 이용한 방사성의약품의 개발이 지속적으로 진행되고 있으며, 이를 이용한 도파민운반체 기능적 영상술은 도파민 신경계의 시냅스전 신경말단(presynaptic terminal)의 상태를 나타내 줄 수 있어, 파킨슨병, 다발성신경계 위축(multiple system atrophy), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy) 및 약물중독 및 남용자의 평가 등의 진단 및 중증도 판단에 이용될 수 있다고 알려져 있다.^{15,25,26)}

경찰청 마약부 마약과의 최근 발표에 따르면 국내에서의 마약류관련 사범은 단속에도 불구하고 해가 갈수록 증가되고 있으며, 그 가운데 향정 관련 건수가 전체의 3/4을 차지하고 있고, 향정 중에는 소위 “히로뽕”이라고 불리는 methamphetamine이 95%이상을 차지하고 있다.^{1,27)} 강한 의존성을 일으키는 methamphetamine은 지방질 친화성 양이온 물질로서 강한 교감신경 및 중추신경 자극을 일으키며 신경독성을 가진다.⁸⁻¹¹⁾ Methamphetamine에 의한 뇌조직의 손상은 실험동물 연구, 인간 사후 연구나 PET를 이용한 생체내 기능적 영상술 연구에서 도파민성 신경말단에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{5,12,14)} Methamphetamine은 도파민

신경말단에서 vesicular transporter와 monoamine oxidase B의 활성도를 억제하여 세포내 도파민 농도를 높게 하고,²⁸⁾ 이로 인하여 도파민 퀴놀론을 포함한 도파민 산화물들이 다량 형성되게 되며,²⁹⁾ 이렇게 생성된 도파민 산화 생성물들은 도파민운반체의 cysteinyl 기를 변형 시키게 됨으로서 도파민 신경말단에 도파민운반체의 농도가 감소하게 된다고 알려져 있다.⁵⁾ 그 외에도 미토콘드리아 막전위와 전자전달계에 변화에 의한 세포고사도 methamphetamine에 의한 신경손상기전으로 제시되고 있다.³⁰⁾

본 연구에서는 남용자군이 대조군에 비해 기저신경절의 특이결합비의 값이 낮게 나타나, PET를 이용한 이전 보고들과^{12,14)} 유사하게 methamphetamine 남용에 의해 기저신경절의 도파민운반체의 밀도가 감소한다는 점을 IPT SPECT로도 확인 할 수 있음을 보여 주었다.

Methamphetamine 남용자를 대상으로 한 연구에서 PET를 이용하여 평가한 도파민운반체 밀도의 감소정도가 남용자의 운동과 기억능력 감소 정도와 비례한다고 보고되고 있으며,⁴⁾ 환자의 정신과적 증상의 정도와 비례한다고 보고되고 있다.⁵⁾ 본 연구에서도 정신과적 증상 정도나 우울증 정도가 심한 환자에서 I-123 IPT SPECT로 측정된 기저신경절 특이결합비가 더 많이 감소하는 것으로 나타나 앞선 PET를 이용한 연구 결과와 유사하게 나타났다.

Methamphetamine 남용자에서 도파민운반체의 감소는

도파민 신경말단의 소실과 도파민운반체의 발현 감소가 원인으로 생각되는데, 일부 동물실험 연구에서 methamphetamine의 투여에 의해 발생된 도파민 신경말단의 손상과 도파민운반체의 기능변화는 일부 회복된다고 보고된 바 있다.³¹⁻³³⁾ Segal 등³¹⁾은 백서에서 methamphetamine을 투여를 중지한 후 30일이 지나면 기저신경질의 도파민 D1 및 D2 수용체는 상승되어 정상화가 이루어지나, 도파민운반체는 상승이 되나 정상화에 이르지 못하는 것으로 발표하였다. 인체의 사후 연구에서도 도파민 신경말단의 손상보다는 도파민운반체 발현의 감소가 도파민운반체의 감소의 주원인으로 추정되고 있어, methamphetamine의 투여 증지로 도파민운반체의 밀도가 다시 높아질 가능성이 있다고 생각되고 있다.⁴⁾ Volkow 등¹⁴⁾은 PET 영상을 이용하여 methamphetamine 투여 중지 시 도파민운반체의 회복이 일어나는 현상을 발견하여 도파민운반체 밀도의 회복 가능성을 인간 대상 연구에서 확인하였다. 그러나 도파민운반체의 회복만큼 임상적으로 호전되지는 않는다고 보고하였다. Sekine 등⁵⁾은 methamphetamine의 투여기간이 길수록, 투여량이 많을수록, 도파민운반체의 밀도가 더 감소된다고 보고 하였으나, 본 연구에서는 methamphetamine의 투여 횟수나 투여 기간과 환자의 정신과적 및 우울증 증상이 상관성을 나타내지 않았고, methamphetamine 남용의 정도와 기저신경질의 특이 결합비와 유의한 상관성을 보여주지 못하였다. 이는 환자에 개개인의 methamphetamine에 대한 감수성 차이가 증상 발현 및 도파민운반체 손상에 더 큰 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 최근에는 도파민운반체의 다형태(polymorphism)가 methamphetamine에 의한 신경손상 영향정도 차이에 대한 연구도 진행되고 있다.³⁴⁾ 또한 Maggio 등³⁵⁾은 methamphetamine에 의한 신경 독성은 니코틴에 의해 저해되는 것으로 보고하였는데, methamphetamine 남용자의 흡연 여부 및 흡연량도 본 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

Methamphetamine은 세로토닌 운반체에도 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되고 있고,³⁶⁾ 세로토닌 운반체 역시 정신과적 증상과 관련되어 있는 것으로 알려져,^{37,38)} 도파민운반체에 대한 영향 외에도 methamphetamine의 다른 신경독성 작용이 이번 연구에서 나타난 남용자의 정신과적 증상에 기여할 수 있다고 생각된다.

본 연구에서 대상으로 methamphetamine 남용자는 기저신경질의 도파민 신경말단의 손상이 발생하여 파킨슨병 환자와 동일한 병리조직학적 소견을 가지며, 기저신경질의 도파민운반체의 밀도가 감소하는 점 역시 I-123 IPT 뇌 SPECT 영상소견과 동일하다. 그러나 도파민운반체의 감소 정도가

methamphetamine 남용자는 파킨슨병 환자에 비하여 낮아 (미발표 자료, 0.99 ± 0.32 vs 2.38 ± 0.20 , $p=0.000$), 파킨슨병 환자에서 보이는 진전, 서행, 보행 장애 등의 운동장애 증상은 나타나지 않았던 것으로 생각된다. PET를 이용한 다른 연구에서도 methamphetamine 남용자는 도파민운반체의 감소가 20% 정도로 파킨슨병 환자의 80%보다 낮아 파킨슨병에서 보이는 증상은 나타나지 않았다고 보고되었다.^{5,36)} 그러나 파킨슨병이 발병하지는 않았으나 파킨슨병환자의 가족처럼 파킨슨병의 소인이 있는 대상의 경우, methamphetamine 투여에 의해 파킨슨병의 발생 가능성이 높아지고 발병시기가 빨라질 수 있을 것으로 생각되고 있다.⁴⁾

본 연구는 methamphetamine의 남용 기간이 길고 횟수가 많은 남용자를 대상으로 하였고, 연구에 참여한 대상의 수가 많지 않았으며, 또한 대조군도 신경학적 검사나 뇌의 해부학적 영상검사가 시행되지 않은 제한점을 가지고 있다.

향후 methamphetamine 남용의 정도가 다양한 많은 남용자를 대상으로 한 연구가 필요하며, 향 후 methamphetamine 투여를 중지한 직후와 1년 이상 중지 후 I-123 IPT 뇌 SPECT 영상을 얻어 methamphetamine의 투여 중지에도 의한 도파민운반체의 회복 여부를 알아보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 추적관찰 I-123 IPT 뇌 SPECT상 변화된 도파민운반체의 밀도와 남용자의 증상호전 정도와의 비교연구도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구 결과로 보아 I-123 IPT 뇌 SPECT는 흑질-선조체 도파민신경계의 손상을 일으키는 중증의 methamphetamine 남용자의 평가에 이용될 수 있다고 생각되며, 또한 I-123 IPT 뇌 SPECT에서 얻어진 기저신경질의 도파민운반체 특이결합비의 감소정도는 methamphetamine 남용자의 정신과적 및 우울증 증상 중증도와 비례함을 알 수 있었다.

요 약

목적: 도파민운반체의 기능적 영상술은 도파민 신경계의 시냅스전 신경말단의 상태를 나타내 줄 수 있어, 기저신경질을 침범하는 파킨슨 병 등의 진단 및 중증도 판단에 이용될 수 있으며, 도파민운반체가 코카인이나 methamphetamine 등 의존성 약물의 목표 부위이므로 이러한 약물의 남용자의 평가에 이용될 수 있다. 본 연구는 한국에서 생산된 도파민운반체 영상용 방사성의약품을 사용한 뇌 SPECT영상을 이용하여 methamphetamine 남용자에서 나타나는 소견과 이의 임상적 의의를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** Methamphetamine 남용자 6명(남용자군, 전부 남자, 평균연령: 32 ± 6.8) 및 정상대조군 4명(대조군, 남:여=3:1, 평균연령=44.0

±14.7세)을 대상으로 하였다. 남용자군 6명 모두에서 뇌 MRI가 시행되었다. 남용자군에서는 정신과적 증상과 우울 증 증상을 정량적으로 평가하였다. 도파민운반체 영상은 I-123 IPT 185 MBq을 정맥 주사한 후 2시간에 삼중헤드 감마카메라(Prism 3000, Picker, USA)를 이용하여 뇌 SPECT 영상을 얻었다. 정성적인 판독과 함께, 정량적 분석으로 기저신경절 부위에 관심영역을 그려 기저신경절의 방사능량을 구하였고, 배후 방사능량은 후두엽 부위에 관심영역을 그려 방사능량을 구하였다. 기저신경절과 배후 방사능량을 이용하여 기저신경절 도파민운반체 특이결합/비특이결합 비율(특이결합비) (기저신경절방사능량-배후방사능량/배후방사능량)을 구하였다. 각군의 도파민운반체 특이결합비를 비교하였으며, 남용자군에서는 정신과적 증상(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) 및 우울증 증상 정도(Hamilton Depression Rating Scale: HAMD)와 도파민운반체 특이결합비의 상관성을 알아보았다. **결과:** 남용자군 6명 모두는 뇌 MRI상 특이 소견이 관찰되지 않았으나, 모든 환자는 정신과적 증상과 우울증 증상을 나타내었으며 BPRS 점수와 HAMD 점수는 서로 밀접한 상관성을 보여 주었다($r=1.0$, $p=0.005$). 남용자군의 I-123 IPT 뇌 SPECT의 정성적분석에서 5명(83.3%)이 기저신경절의 전체적 섭취가 불균등하고 미측의 섭취가 감소되어 비정상적으로 판독 되었으며, 1명은 정상으로 판독되었다. 남용자군은 대조군에 비하여 낮은 기저신경절 도파민운반체 특이결합비를 나타내었다(2.38 ± 0.20 vs 3.04 ± 0.27 , $p=0.000$). 남용자군의 BPRS 점수와 HAMD 점수가 높을수록 낮은 기저신경절 특이결합비를 나타내어 역의 상관관계를 보였다($r=-0.908$, $p=0.012$, $r=-0.924$, $p=0.009$). **결론:** I-123 IPT 뇌 SPECT는 흑질-선조체 도파민신경계의 손상을 일으키는 중증의 methamphetamine 남용자의 평가에 이용될 수 있다고 생각된다.

References

1. 대검찰청 마약과. 마약류 범죄의 개황. 마약류 범죄백서. 2004; 28-43.
2. O'Dea PJ, Murphy B, Balzer C. Traffic and illegal production of drugs in rural America. *NIDA Res Monogr* 1997;168:79-89.
3. Woolverton ML, Cervo L, Jonanson CE. Effect of repeated methamphetamine administration on methamphetamine self-administration in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;21: 737-41.
4. Volkow ND, Chang L, Wang G, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psych* 2001;158:377-82.
5. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, et al. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psych* 2001;158:1206-14.
6. Sato M, Numach Y, Hamamura T. Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1992;18:115-22.
7. Iyo M, Sekine Y, Matsunaga T, Tsukamoto T, Takei N, Mori N. Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *J Clin Psych* 1999;60:337-8.
8. Buffenstein A, Heaster J, Ko P. Chronic psychotic illness from methamphetamine(letter). *Am J Psych* 1999;156:662.
9. Gibb JW, Johnson M, Elayan I, Lim HK, Matsuda L, Hanson GR. Neurotoxicity of amphetamines and their metabolites. *NIDA Res Monogr* 1997;173:128-45.
10. Larsen KE, Fon EA, Hastings TG, Edwards RH, Sulzer D. Methamphetamine induced degeneration of dopamine neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis. *J Neurosci* 2002;22:8951-60.
11. Sandoval V, Hanson GR, Fleckenstein AE. Methamphetamine decreases mouse striatal dopamine transporter activity: roles of hyperthermia and dopamine. *Eur J Pharmacol* 2000;409:265-71.
12. McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428. *J Neurosci* 1998;18:8417-22.
13. Bannon MJ. The dopamine transporter: role in neurotoxicity and human disease. *Toxicol App Pharmacol* 2005;204:355-60.
14. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler M, et al. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *J Neurosci* 2001;21: 9414 - 8.
15. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;18:1415-23.
16. Goodman MM, Kung MP, Kabalka GW, Kung HF, Switzer R. Synthesis and characterization of radioiodinated N-(3-iodopropen-1-yl)-2β-(c-chlorophenyl)tropanes: potential dopamine reuptake site imaging agents. *J Med Chem* 1994;37:1535-42.
17. Chi DY. Radioligand for imaging dopamine and serotonin receptors and transporters. *Korean J Nucl Med* 2000;34:159-68.
18. Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, Macgregor RR, et al. Mapping cocaine binding sites in human and baboon brain in vivo. *Synapse* 1995;4:371-7.
19. Chung KH, Lim CH, Lee DR, Jin C, Chi DY. Synthesis and binding affinities of 2β-(3-iodoallyloxycarboxyl)-3β-(4-substituted-aryl)tropane analogues as ligands for the dopamine transporter studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11:3077-80.
20. Ryu WG, Kim TH, Ryu YH, Cheon KA, Yun M, Chi DY et al. Dopamine transporter density of the basal ganglia in children with attention deficit hyperactivity disorder assessed with I-123 IPT SPECT. *Korean J Nucl Med* 2003;37:235-44.
21. Ryu YH, Kim TH, Ryu WG, Park SY, Chi DY, Choi TH, et al. Dopamine transporter density assessed with I-123 IPT SPECT before and after risperidone treatment in children with Tourette's disorder. *Korean J Nucl Med* 2004;38:41-51.
22. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
23. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psych* 1987;45:742 - 7.
24. Volz TJ, Schenk JO. A comprehensive atlas of the topography of functional group of the dopamine transporter. *Synapse* 2005;58: 72-94.

25. Mozley PD, Kim H-J, Gur RC, Tatsch K, Muenz LR, McElgin WT, Kung M-P, Mu M, Myers AM, Kung HF. I-123 IPT SPECT imaging of the CNS dopamine transporters: non-linear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nucl Med* 1996;37:1965 - 70.
26. Schwarz J, Tatsch K, Linke R, Pogarell O, Mozley PD, Kung HF. Measuring the decline of dopamine transporter binding in patients with Parkinson's disease using I23I-IPT and SPECT. *Neurol* 1997;48(Suppl):A208.
27. 대검찰청 마약과. 마약류의 개요. 마약류 범죄백서. 2004;2-27.
28. Kuczenski R, Segal DS. Neurochemistry of methamphetamine. In : Cho A, Segal DS. *Amphetamine and its analogs*. Eds. San Diego : Academic press; 1994. p. 81-113.
29. Hastings TG, Lewis DA, Zigmond MJ. Role of oxidation in the neurotoxic effects of interstriatal dopamine injections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1956-61.
30. Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Reviews* 2001;36:1-22.
31. Segal DS, Kuczenski R, O'Neil ML, Melega WP, Cho AK. Prolonged exposure of rats to intravenous methamphetamine: behavioral and neurochemical characterization. *Psychopharmacol* 2005;180:501-12.
32. Melega WP, Raleigh MJ, Stout DB, Lacan G, Huang SC, Phelps ME. Recovery of striatal dopamine function after acute amphetamine and methamphetamine-induced neurotoxicity in the vervet monkey. *Brain Res* 1997;766:113-20.
33. Sandoval V, Riddle EL, Ugarte YV, Hanson GR, Fleckenstein AE. Methamphetamine induced rapid and reversible changes in dopamine transporter function: an in vitro model. *J Neurosci* 2001;21:1413-9
34. Liua HC, Lina SK, Liud SK, Chena SL, Hue CJ, Chang JG, et al. DAT polymorphism and diverse clinical manifestations in methamphetamine abusers. *Psych Genetics* 2004;14:33-7.
35. Maggio R, Riva M, Vaglini F, Fornai F, Molteni R, Armogida M, et al. Nicotine prevents experimental Parkinsonsim in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. *J Neurochem* 1998;71:2439-46.
36. Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, et al. Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for β -CIT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1999;45:601-10.
37. Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Greer PJ, Cantwell MN, Houck PR, et al. PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders. *Am J Psych* 1999;156:1871-8.
38. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, DiBella D, et al. Influence of functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psych* 1999;156:1450-2.