

## 약물 중독 환자의 뇌신경계 핵의학 영상

가톨릭대학교 의과대학 방사선과학교실<sup>1</sup>, 정신과학교실<sup>2</sup>  
정용안<sup>1</sup> · 김대진<sup>2</sup>

### Neuroimaging in Nuclear Medicine: Drug Addicted Brain

Yong-An Chung, M.D.<sup>1</sup> and Dae-Jin Kim, M.D.<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Radiology and <sup>2</sup>Psychiatry, The College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Addiction to illicit drugs is one of today's most important social issues. Most addictive drugs lead to irreversible parenchymal changes in the human brain. Neuroimaging data bring to light the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the abused drugs, and demonstrate that addiction is a disease of the brain. Continuous researches better illustrate the neurochemical alterations in brain function, and attempt to discover the links to consequent behavioral changes. Newer hypotheses and theories follow the numerous results, and more rational methods of approaching therapy are being developed.

Substance abuse is on the rise in Korea, and social interest in the matter as well. On the other hand, diagnosis and treatment of drug addiction is still very difficult, because how the abused substance acts in the brain, or how it leads to behavioral problems is not widely known. Therefore, understanding the mechanism of drug addiction can improve the process of diagnosing addict patients, planning therapy, and predicting the prognosis.

Neuroimaging approaches by nuclear medicine methods are expected to objectively judge behavioral and neurochemical changes, and response to treatment. In addition, as genes associated with addictive behavior are discovered, functional nuclear medicine images will aid in the assessment of individuals.

Reviewing published literature on neuroimaging regarding nuclear medicine is expected to be of assistance to the management of drug addict patients. What's more, means of applying nuclear medicine to the care of drug addict patients should be investigated further. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(1):1-8)

**Key Words** : Addiction, PET, SPECT

## 서 론

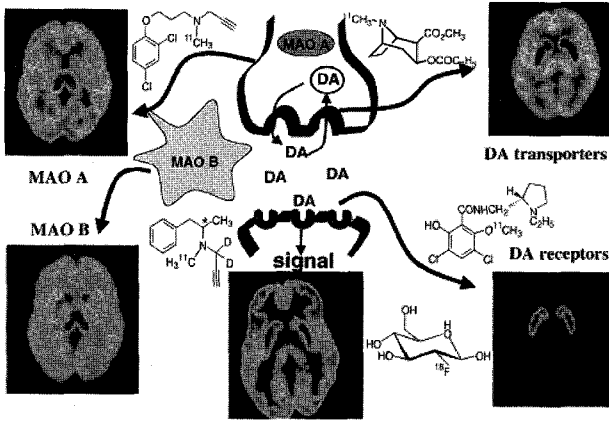
과거에는 잘 몰랐던 약물의 중독이 현재는 뇌의 질병으로 분류되고, 이러한 약물 중독 환자는 우리 사회에 많은 문제를 야기하고 있고 최근에는 그 수가 매우 급증하고 있다.<sup>1)</sup> 약물 중독이 질병화 되는 개념의 진보에 따라 이들을 진단하고 치료하기 위한 다양한 방법들이 연구되고 있다. 하지만 각각의 중독성 약물들이 인간의 두뇌에 어떠한 신경화학적 변화를 일으키는지 그리고 그러한 변화에 의한 행동과 중독성의 관계에 대해서 정확하게 알려지지 않았기 때문에 그 치료 역시 아직은 어렵다.

최근에 영상기법이 발달되고 다양한 표지약물과 방사성 추적자를 이용하여 인간의 뇌에 미치는 약물의 약동학과 약역학의 명시화와 함께 양을 측정하는 것이 가능하게 되었다. 이러한 약리학적, 기능적 요소와 중독성 행동 사이의 관계를 이해하려는 행동과 약물의 도전에 따라서 상이한 방사성 추적자들과 상이한 영상기법들의 혼용의 경향이 증가되고 있음에 주목하고 이를 통해 약물 중독 연구에 이용하고자 하는 새로운 시도들이 있었다.<sup>2-4)</sup>

특히 핵의학 영역에서 방사선 추적자의 원리를 이용한 단일광자방출단층촬영술(single photon emission computed tomography, SPECT)의 사용과 최근 이용이 증대되는 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)의 적용으로 약물 중독 환자의 영상화는 새로운 전기를 맞이하고 있다. 하지만 아직도 약물중독이 가지는 반사회적인 면과 위법적인 면 등 많은 요인에 의해 밖으로 드러나지 않아 그 연구 발전에 있어 수많은 저해요인으로 작용하고 이로 인해 약물중독연구가 미미했던 것이 사실이다.

본 논문에서는 최근 가장 많이 오남용 되는 약물 중 코카

• Received: 2006. 1. 24. • Accepted: 2006. 2. 3.  
• Address for reprints: Yong-An Chung, M.D., Department of Nuclear Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, #62 Youido-dong, Youngdungpo-gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel: 82-2-3779-1289, Fax: 82-2-784-6869  
E-mail: nm@catholic.ac.kr



(Volkow ND et al.<sup>2</sup>, Semin Nucl Med 2003;33:114-28)

**Fig. 1.** Dopamine nerve terminal is depicted in this diagram. Radiotracers and parametric images for the dopamine transporter (with C-11 cocaine), dopamine receptors (with C-11 ractopride), glucose metabolism (with F-18 FDG) and monoamine oxidase (MAO) A and B (with C-11 clorgyline and C-11 L-deprenyl-D2) are visualized.

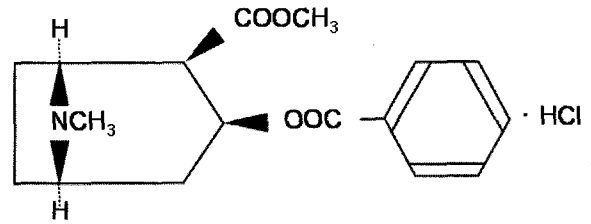
인(cocaine), 메탐페타민(methamphetamin), 알코올(alcohol) 그리고 담배(nicotine) 등에 대한 유해성과 SPECT와 PET 관련연구 영상에 대해서 알아보려고 하였다. 먼저 인간의 뇌에서 보상 시스템의 핵심인 도파민계에 대해 간단하게 설명하고 이후 각각 중독성 약물들의 취약성과 영상진단 및 치료에 대한 최신 지견을 설명하겠다.

### 뇌도파민계(Brain Dopamine System)

뇌도파민계는 뇌의 보상기전의 핵심이며, 약물 오남용의 연구에 있어서 주요 쟁점이다. 잘 알려져 있듯이 도파민을 생산하는 세포체들은 중뇌(mid brain)의 흑색질(substantia nigra) 과 배쪽피개부(ventral tegmental area)에 위치해 있고, 보상회로의 중심으로 알려진 중격의지핵(nucleus accumbens)을 포함하는 선조체(striatum) 부위로 투사된다. 또한 중뇌의 도파민 세포들은 다양한 피질(cortex)과 변연계(limbic system) 영역으로 투사된다. 도파민의 뇌 보상 및 강화의 관련성은 모든 약물의 오남용이 중격의지핵에서의 도파민 생성이 증가된다는 것에서 유래되었다.

일반적으로 약물에 의한 도파민의 증가는 약물의 투여 직후에 일어나며, 강한 쾌감과 관련이 있다. 다양한 약물들의 오남용이 서로 다른 기전으로 작용하지만, 모두 연결 도파민(synaptic dopamine)을 증가시킨다는 점은 공통된다.

SPECT와 PET을 이용한 약물 오남용의 연구는 뇌의 도파민과 다른 신경전달물질들에 특이성을 가지는 다양한 방사성추적자들의 이용이 가능하게 되면서 진보되었다. 이것



**Fig. 2.** Chemical structure of cocaine is represented.

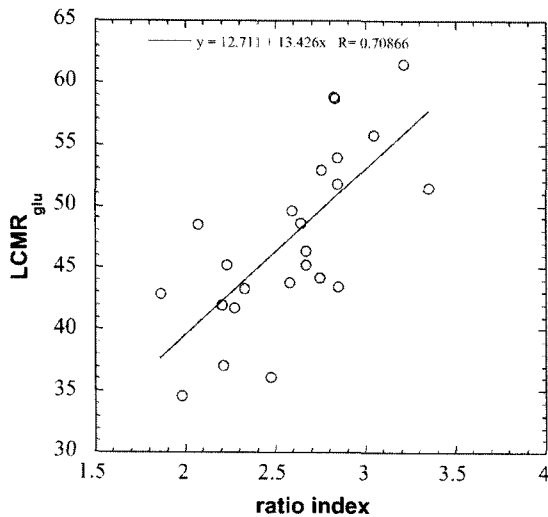
들은 도파민의 수용체(receptor), 전달체(transporter), 소포 저장부위(vesicular storage site), 전구체(precursor), 효소(enzyme)들을 포함한다(Fig. 1). 또한 SPECT와 PET는 신경흥분제와 기타약제들이 연결 도파민에 미치는 효과를 평가하기 위해서, 그리고 방사성추적자로 혈류와 당 대사를 측정하여 약물에 의한 뇌기능의 변화를 평가하기 위해서도 사용되어왔다. 마지막으로 표지된 약물은 그 자체가 뇌 내에서 그리고 기타 장기에서의 그 약물의 약동학에 관련된 훌륭한 정보를 제공한다. 도파민은 중독에 관련된 연구에서 중요한 신경 전달 물질이지만, 다른 신경전달물질들도 정상이나 질병이 있는 상태에서 중요한 역할과 상호작용을 일으킨다.

### 중독성 약물

#### 1. 코카인(Cocaine)

코카인(Fig. 2)은 코카나무 식물에서 추출되는 알칼로이드로 강력한 중독성이 있는 흥분제이다. 도파민, 노어에피네프린(norepinephrine), 세로토닌(serotonin) 운반체와 매우 높은 친화력을 가지고 결합한다. 코카인의 흥분성은 일반적으로 연결전 도파민 말단(presynaptic dopamine terminal)의 도파민 전달체를 방해하는 능력 때문에 일어나는 것이다. 도파민 전달체는 도파민을 시냅스로부터 제거하고, 따라서 도파민의 작용을 종결시키는데 코카인이 도파민 전달체를 방해하여 중격의지핵(nucleus accumbens)에 있는 시냅스도파민의 증가를 촉발시키고 도파민 수용체를 자극하는 역할을 한다. 코카인이 가장 고농도로 결합하는 부위는 기저핵(basal ganglia)으로 이 부위에는 도파민 말단이 고밀도로 존재하며, 뇌의 다른 부위에는 거의 결합하지 않는다.<sup>5)</sup>

Volkow 등<sup>6)</sup>의 보고에 따르면 코카인 만성중독환자 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET연구에서 커다란 국소적인 혈류 감소를 확인하였고 코카인에 의한 혈관수축 때문으로 생각하였고 후에 Tc-99m HMPAO 와 I-123 iodoamphetamine 뇌혈류 SPECT에서도 같은 결과를 보였다.<sup>7,8)</sup> 또한 같은 시기의 다른 연구에서 F-18 fluoroDOPA를 사용하여 도파민 대사를 측정하였고 코



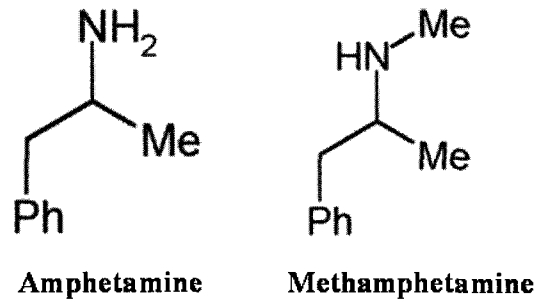
(Volkow ND et al.<sup>12)</sup>, Synapse 1993;14:169-77)

**Fig. 3.** Relationship between the glucose metabolic rate in the orbitofrontal cortex (units are mol/100g/min) and dopamine D2 receptor availability as measured by the ratio index is shown.

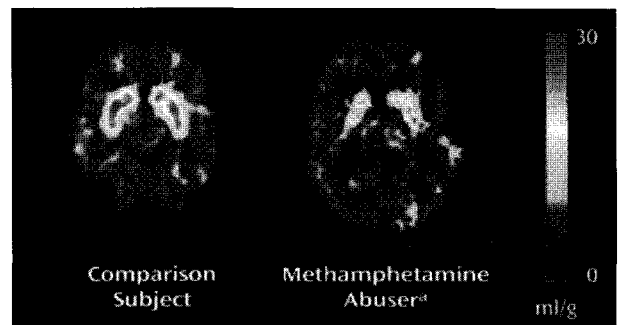
가인 만성중독환자에서 도파민 대사가 감소 되는 것을 알 수 있었다.<sup>9)</sup>

코카인 만성중독 환자에서 도파민 수용체에 관한 연구가 진행되었었고 특히 도파민 D2 수용체에 관한 PET 연구에서 코카인 중독에 관련된 뇌의 회로(brain circuits)의 중요한 정보를 얻게 해주었다. PET 연구결과 코카인 만성중독환자들은 정상 대조군에 대해 도파민 D2 수용체가 지속적으로 감소되어있는 것으로 나타났고, 흥분제 투여 후 도파민 분비가 정상 대조군에 비해 현저히 감소되어있는 것으로 보였다.<sup>10,11)</sup> 이는 도파민 D2 수용체의 감소와 도파민 분비의 감소가 함께 일어남으로써 보상회로의 억제가 일어나게 되어 이를 보충하기 위해서, 그리고 일시적으로 이 보상회로를 활성화시키기 위해서 약물 자극을 받게 될 위험이 더 커질 수 있다는 사실을 알려준다.

코카인 만성중독 환자들에서 코카인 사용을 중지하였을 경우 도파민 D2 수용체와 포도당 대사를 F-18 N-methylspiperidol과 F-18 FDG를 사용하여 PET을 통해 연구한 결과 도파민 D2 수용체의 감소는 변연관련 도파민계(mesolimbic dopamine system)에 투사되는 영역인 전대상회(anterior cingulate gyrus)와 안와전두 피질(orbitofrontal cortex)의 활성 감소와 관련이 있었다.<sup>12)</sup>(Fig. 3) 중독의 행동에 이 두 가지 뇌영역이 연관되는 것은 이 두 영역이 갖고 있는의욕이나 감정적인 반응들을 억제하는 기능들이 망가지고 스트레스 등에 약물의 사용을 제어하지 못하는 것과 관련



**Fig. 4.** Chemical structures of amphetamine and methamphetamine are represented.



(Volkow ND, et al.<sup>17)</sup>, Am J Psychiatry 2001;158:377-82)

**Fig. 5.** Striatal distribution volumes of the dopamine transporter ligand (<sup>11</sup>C) *d-threo*-Methylphenidate in a 33-year-old male comparison subject and a 33-year-old male methamphetamine abuser are demonstrated.

이 있을 수 있다.<sup>13)</sup>

더불어 뇌의 도파민계 외에도 내인성 아편양계와 세로토닌계 또한 코카인의 의존성과 갈망을 야기할 수 있다. 코카인 만성중독환자에서 코카인을 사용한 후 1-4일 뒤에 뇌의  $\mu$  opioid 결합이 증가되는 것이 C-11 carfentanyl PET 연구에서 밝혀졌다.<sup>14)</sup> 결합의 증가는 코카인의 갈망 정도와 양의 상관관계가 있었다. 최근에 뇌세로토닌계의 역할에 대한 연구가 있었고 코카인 의존적인 환자에게 갑자기 코카인을 중단시킨 결과 코카인의 중단 동안에 세로토닌 대사의 이상소견을 확인하였다.<sup>15)</sup>

## 2. 메탐페타민(Methamphetamine)

메탐페타민(Fig. 4)은 화학적으로나 약리학적으로나 암페타민이나 에페드린과 밀접하고 그 약리학적 작용은 모노아민(monoamine)을 분비하는 기능을 통해 일어난다고 생각된다. 지속적으로 강한 흥분반응을 일으키며 모노아민성 신경세포에 독성을 만들어낸다고 보고되고 있다.<sup>16)</sup>

Volkow등<sup>17)</sup>은 메탐페타민을 중독환자들은 정상 대조군

과 비교하였을 때 운동 수행능력과 기억 수행능력이 떨어져 있었으며 PET을 이용한 연구 결과 이들에게 있어서 도파민 전달체가 감소되어 있었다.(Fig 5) 이러한 사실들은 뇌에서 도파민의 기능을 개선시키는 치료가 환자의 운동 기능과 인지 기능을 향상시킬 수 있다는 것을 알려준다. Volkow등<sup>18)</sup>에 의한 다른 연구에서는 메탐페타민을 남용하는 환자들이 적어도 9개월 동안 약을 복용하지 않을 경우 도파민 전달체가 상당 부분에서 회복 되었고 기간이 길어 질수록 도파민 전달체는 더 많이 회복되는 것을 보여 주었다. 이는 도파민 전달체의 회복은 약을 복용하지 않은 기간에 비례한다는 것을 알 수 있고 장기간에 걸쳐 약을 복용하지 않는 것이 메탐페타민으로 유발된 도파민 말단 변화를 반전시킬 수 있다는 사실을 보여주고 있다.

Wang등<sup>19)</sup>은 PET을 이용하여 뇌의 포도당 대사를 측정하였는데 메탐페타민을 사용한 환자들에서 9개월 이상 약을 복용하지 않아도 선조체의 대사는 지속적으로 감소되어 있었고 이것은 도파민 세포의 활성도가 장기간에 걸쳐 변화한다는 것을 반영하며 중격의지핵에서 감소된 대사는 해독된 환자에서 지속되는 무감동증(amotivation)과 무쾌감증(anhedonia)를 설명할 수 있다. 이에 반해 시상의 대사는 다른 부위에 비해 대사가 회복되었으며 이는 도파민 부족을 상쇄하기 위해 반응하는 것으로 생각되며 신경정신학적 수행(neuropsychological performance)이 개선되는 것과 연관이 있다고 하였다.

메탐페타민을 사용한 환자들에서 시상과 선조체의 대사가 감소되는 것에 반해 두정엽(parietal lobe)의 대사는 상당히 증가되어 있는 소견을 보고하기도 하였는데 이는 두정엽은 도파민의 경로와의 연결이 적기 때문으로 생각된다.<sup>20)</sup> 그러나 이렇게 증가된 대사는 유수화 과정(myelinated processes)의 퇴화, 추체 글루탐산성 세포(pyramidal glutamatergic cell)의 손상, 세로토닌 신경말단의 손상을 일으킬 수 있고 결과적으로 기능적 손실을 줄 수 있다.

SPECT 연구에서는 뇌위축이나 경색증이 없더라도 대뇌 피질에 다수의 국소 관류 결핍이 관찰되었고 또한 장기간 약을 복용하지 않아도 지속되었으며 이는 이러한 혈관의 변화가 어느 정도는 비가역적임을 암시하고 있다.<sup>21)</sup> Buffenstein 등<sup>22)</sup>은 메탐페타민을 사용하였으면서 정신증적 증상이 있는 21명의 환자들을 대상으로 SPECT을 시행하였는데 76%에서 국소적인 관류 결핍이 있었으며 특히 전두엽, 측두엽, 두정엽에서 심하였고 이러한 소견으로 메탐페타민 환자들의 난폭하고 공격적인 행동을 설명할 수 있을 것이다. 또한 이러한 결핍은 시간이 지나도 지속되었다.

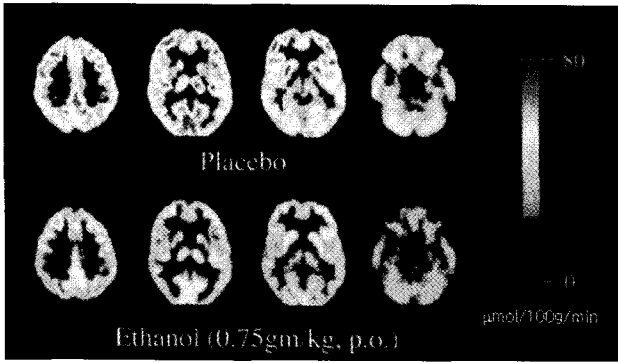
### 3. 알코올(Alcohol)

술이 정신활성 효과를 나타내는 신경화학적 기전은 만성 알콜 중독이 뇌에 일으키는 변화와 마찬가지로 잘 알려지지 않고 있다. 여러 영상을 이용한 연구들은 급성으로 알코올을 투여하였을 경우 뇌의 포도당 대사는 감소되고, 뇌혈류량은 증가한다는 것을 밝혀냈다.<sup>5)</sup> 게다가 알코올 중독자들에게는 알콜의 독성작용이 주관적인 반응을 적게 나타냄에도 불구하고 알코올을 투여하였을 경우 더 큰 대사 반응을 보인다는 것을 알아냈다.<sup>23)</sup> 알코올 중독자들에게서 이 대사적인 반응과 행동의 반응 사이의 불일치는 알코올에 의한 대사 변화의 내성을 가졌음을 나타낸다고 볼 수 있다. 대부분의 신경학적 이상이 없는 알코올 중독자들을 대상으로 한 연구에서 뇌혈류량을 측정하는 PET을 사용하지 않는 연구 결과와 일치하는 전두엽 대사의 이상소견을 보였다.<sup>24-26)</sup> 흥미롭게도 뇌의 포도당 대사의 감소는 알코올 중독자들의 회복기에도 나타나는데 특히 술을 끊은 지 16-30일 정도의 기간에 나타났다.<sup>27)</sup>

Adams등<sup>28)</sup>은 PET과 위스콘신카드검사(Wisconsin Card Sorting Test)와 홀스테드카테고리검사(Halstead Category Test)를 이용하여 안쪽 전두엽의 포도당 대사저하증을 행동적인 측면에서 연구하였는데 그 결과들은 장기적으로 알코올을 섭취한 환자들에서 안쪽 전두엽의 대뇌조직의 기능에 손상이 있다는 것을 암시하고 있다. 전두엽은 중추신경 전반에 걸쳐 구심성(afferent) 및 원심성(efferent) 신경을 연결하고 있는 중요한 부분이고<sup>29)</sup> 따라서 전두엽에 이상이 있을 경우 단기 기억, 계획 세우기, 문제 해결 등에 문제가 있을 수 있고, 충동성과 탈억제 등이 발생할 수 있다.<sup>30)</sup>

알코올과 벤조디아제핀(benzodiazepines)은 GABA-벤조디아제핀 수용체(GABA-BZR) 복합체에 각각 결합 부위를 가지고 있기 때문에 알코올의 신경 화학적인 효과의 일부는 이 경로를 통하여 중재된다고 볼 수 있다.<sup>2)</sup> Volkow등<sup>31)</sup>은 PET 을 이용하여 로라제팜(lorazepam)에 대한 포도당 대사율을 정상인과 알코올 의존 환자에서 비교하였는데 알코올 의존이 있는 환자가 시상, 기저핵, 안와전두피질에서 반응이 감소된 것으로 나타난다고 보고했다. 알콜의 급성투여의 영향은 F-18 FDG PET을 이용하여 측정되었고 이전에 시행했던 건강한 사람에게 로라제팜을 투여한 연구에서와 유사하게 후두엽 피질에서 뇌대사가 감소하였고 좌측 측두엽 피질에서 대사가 증가하였다.<sup>32)</sup>(Fig. 6) 이는 알코올과 벤조디아제핀의 약리학적 작용 사이에 유사성이 있다는 것을 말한다.

PET을 이용한 다른 연구에서는 심한 만성 음주는 전두엽의 위 안쪽 면(superior medial aspects)에 있는 GABA-BZR



(Wang GJ, et al.<sup>32</sup>, Alcohol Clin Exp Res 2000;24:822-9)

**Fig. 6.** FDG-PET images were obtained from a normal subject after placebo (diet soda) and ethanol (0.75 g/kg) were taken orally.

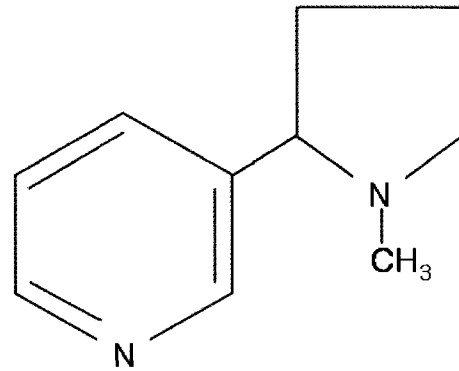
를 포함하고 있는 신경세포에 손상을 준다고 하였고 이것은 결국 전방신피질(anterior neocortex)의 통합성(integrity)을 방해하여 술과 관련된 행동 문제가 발생하는 위험한 요소가 될 것이라고 하였다.<sup>33)</sup>

Kuruoglu등<sup>34)</sup>은 15명의 반사회성 인격 장애를 포함한 40명의 알코올 의존 환자들이 금단 증상이 끝난 뒤에 SPECT, CT 그리고 뇌간 유발전위(brain stem auditory evoked potentials)를 이용하여 국소 뇌혈류를 검사하였는데 알코올 의존 환자들은 국소 뇌혈류가 명확하게 감소되어 있었다. 특히 전두엽에서 국소 뇌혈류가 감소된 환자들 중 67.5%는 알코올을 섭취한 시간과 연관이 있었으나 반사회성 인격 장애를 가진 사람들은 그와 상관없이 심한 전두엽의 관류저하가 있었다.

알코올 의존 환자들은 불안증이나 우울증 등을 함께 가지고 있고 충동적인 행동 조절에도 문제가 있는데 이는 세로토닌이 연관이 있을 수 있다<sup>35)</sup>. Heinz등<sup>36)</sup>은 SPECT연구를 통해 알코올 의존이 뇌간(brain stem)에서 솔기핵(raphe nucleus)내의 세로토닌 전달체(5-HT transporter)의 수준을 낮추는 것과 연관이 있음을 보고 하였으며 이러한 감소는 일생 동안 알코올의 섭취량과 비례하며 또한 금단 기간 동안의 우울증과 불안증과 관련된다. Guardia등<sup>37)</sup>은 SPECT연구를 통해 알코올 의존 환자에서 도파민이 낮은 경우나 자유 선조체의 도파민 D2 수용체의 밀도가 증가되어 있는 경우 초기 재발이 높다는 것을 발견하고 이러한 검사들이 회복 단계에 있는 알코올 의존 환자에 있어서 재발을 예측할 수 있는 생물학적 표지자가 될 수 있다고 보고하였다.

#### 4. 담배(Nicotine)

흡연자들은 대부분 흡연과 관련된 질환으로 일찍 사망할



**Fig. 7.** Chemical structure of nicotine.

것이라고 추정된다. 최근에 담배 흡연이 인간의 뇌에 미치는 영향이 영상기술을 통해서 연구되고 있다. PET연구에서 C-11에 니코틴(Fig. 7)을 표지시켜 인간의 뇌에서 니코틴의 약동학을 검사한 결과 빠르게 뇌에 섭취되었고, 많은 다른 중독성 약물의 특성을 밝혔다.<sup>38)</sup> 그러나 PET 영상에서 특정한 니코틴 결합 부위의 검사 보다는 약물의 소인과 약동학적인 측정을 위해서 사용하는 비특정 결합이 우수하다. 따라서 중독의 연구와 약물의 연구와 개발의 과학적인 도구로서 뇌의 니코틴 수용체 영상에 높은 특이도를 가지는 방사성 물질의 개발에 많은 노력을 기울이고 있다. 최근에 사람에서 I-123-5-iodo-3-[2(2SD)-2-azetidylmethoxy]pyridine을 이용하여 α4β2 니코틴성 아세틸콜린 수용체를 영상화한 결과 이미 알고 있던 이들의 결합부위와 동일한 뇌영역의 분포를 보인다고 보고하였다.<sup>39)</sup>

니코틴이 담배 흡연의 중독성인 요소라는 것은 의문의 여지가 없음에도 불구하고 담배흡연은 수천 가지의 화학물질을 함유하고 있고, 이것들의 일부는 담배 흡연의 행동효과와 독성효과에 기여하게 되는 것일지도 모른다. 최근에 담배흡연에 분자수준의 표적은 신경전달물질아민을 파괴시키는 모노아민산화효소(monoamine oxidase, MAO)로 확인되었다. 그것은 MAO A와 MAO B 두 가지 형태로 일어나는데, 각각 다른 기질과 저해제 특이성을 가진다.<sup>40)</sup> MAO A와 B에 특이성을 가진 방사성추적자인 C-11 clorgyline과 C-11 L-deprenyl-D2를 사용하여 정상 지원자들에게 PET을 시행한 결과 흡연자에게서 MAO A와 B가 각각 30%, 40% 감소되는 양상을 보였다.<sup>41, 42)</sup>(Fig 8) 이는 MAO A와 B는 도파민을 분해하기 때문에 흡연자에서 MAO A와 B의 감소는 뇌에서 도파민을 보존하게 되고 이로 인하여 흡연자들에서의 행동적 변화에 영향을 준다는 것을 예측할 수 있다. 다른 연구에서는 흡연자들 중에서 하루 동안 흡연하지 않는 기간

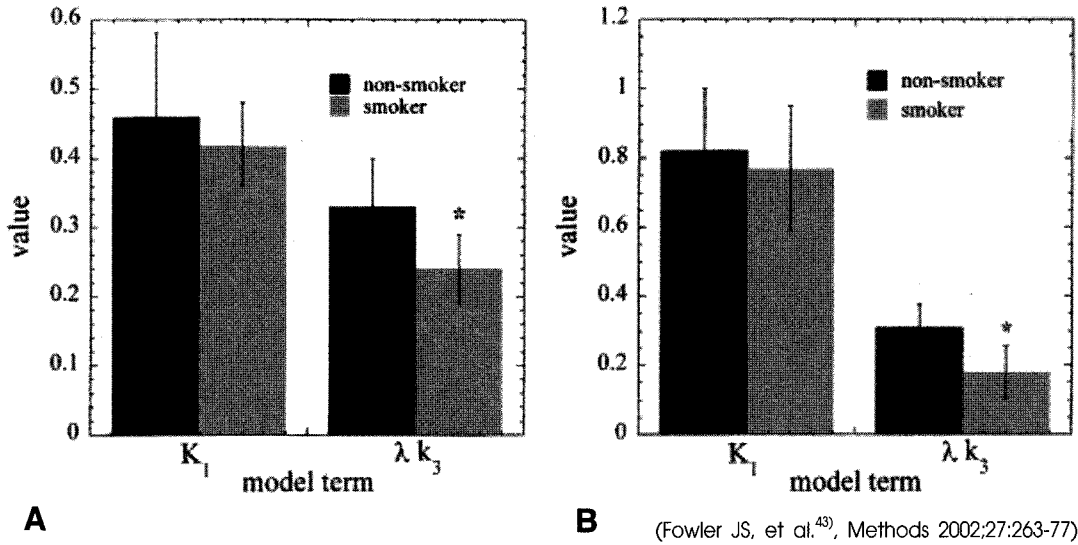


Fig. 8. Bar graphs shown here compare the  $K_1$  (plasma to brain transfer constant) and  $k_3$  (MAO A) (A) and MAO B (B) in nonsmokers and in smokers. Note that there were no significant differences in  $K_1$  while MAO A and B were significantly reduced in the smoker's brain.

을 가졌을 지라도 MAO B 활성도가 회복하지 않았고 비흡연자들이 한번 흡연을 하였을 경우 MAO B 억제는 측정할 수 없었다.<sup>43)</sup> 따라서 흡연자의 MAO B의 감소는 점차적으로 일어나고 장기적인 흡연이 필요하다는 것을 암시하고 있다.

Pergadia 등<sup>44)</sup>은 SPECT을 이용하여 트립토판 고갈 (tryptophan depletion)을 시킨 다음 흡연자와 비흡연자의 국소 뇌혈류와 해밀턴 우울증 스코어(Hamilton Depression Scores)를 비교하였는데 흡연자에서 유의하게 아래측 전두엽의 국소 뇌혈류가 감소하였고 이것은 우울증과 연관이 있었다. 따라서 장기적으로 니코틴에 노출될 경우 우울증의 가능성이 더 높을 수 있음을 제시하였다. Staley 등<sup>45)</sup>은 SPECT로 도파민 전달체 뿐만 아니라 세로토닌 전달체 이용율을 평가하였는데 남성 흡연자는 뇌간에서 세로토닌 전달체가 약간 증가되어 있는 것을 제외하고는 흡연자와 비흡연자 사이에 차이가 없었고 여성 흡연자는 남성 흡연자에 비하여 도파민 전달체와 세로토닌 전달체가 높은 수치로 증가되어 있었다. 이는 뇌간의 세로토닌 전달체가 성별에 특이한 양식에 의해 조절을 받을 수 있다는 것을 제안하고 있다.

활성화 연구들은 흡연자와 비흡연자들이 보상 처리 (reward processing)에 관련해서 차이를 보였다.<sup>46)</sup> 니코틴을 사용한 약리학적 부하실험에서 기억 능력을 수행하는데 흡연자와 비흡연자 사이의 차이를 보였다.<sup>47)</sup> 최근에 니코틴 약물 부하실험에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체들이 고농도로 존재하는 영역인 시상의 뇌 대사가 증가한다고 보고하였다.<sup>48)</sup> 또한 밤사이 금연시킨 흡연자들에게서 니코틴 스프레

이를 이용한 약물부하 실험에서 시상내의 혈류량이 증가하였다.<sup>49)</sup>

### 중독 치료(Addiction Treatment)

중독을 치료하는 많은 연구자들은 동물실험이나 제한된 임상실험을 통해서 중독을 치료하는 전략들을 탐사해왔다. 최근에 도파민의 증가가 약물의 오남용에 의해 야기된다는 것이 밝혀졌고, 이는 항경련 약제 중의 하나로 GABA 아미노기전이효소(transaminase)의 비가역적억제제(suicide inhibitor)인 vigabatrin을 사용하여 GABA의 수준을 강화시키는 방법으로 약물의 오남용을 조절할 수 있다고 밝혀졌다.<sup>50)</sup> GVG(gamma-vinyl GABA)는 코카인과 니코틴에 의한 도파민 분비를 매우 강하게 감소시킨다.<sup>51,52)</sup> 이러한 GVG의 투여는 인간에서 자가 투여와 동물에게서 특정한 장소를 선호하는 등의 코카인과 니코틴의 유발성 행동을 억제한다.

결국 중독이란 것은 복잡한 질병이기 때문에 약물의 해독과 재활의 과정에 따라서 각각 다른 치료가 필요할지도 모른다. 뇌도파민계가 중독시에 변화한다는 것은 이미 밝혀졌고 낮은 뇌내 도파민 활성은 안와전두피질의 뇌 대사의 감소와 관련이 된다. 그러나 뇌도파민 기능의 감소가 중독의 보상 결핍 증후군 학설에 의한 오남용 되는 약물의 투여에 선행된다면, 코카인의 "길항제"를 이용한 약물은 이런 사람들에게 재발을 방지하기에 충분치 않을 수 있다. 이럴 경우에는 도파민 뇌기능을 보충하는데 도움이 되는 약물이 유용하게 쓰일 수 있다.

## References

1. 마약 관련 통계 자료 2005년도 6월-대검찰청 마약부.
2. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Semin Nucl Med* 2003;33:114-28.
3. Lingford-Hughes A. Human brain imaging and substance abuse. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:42-6.
4. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47:3-13.
5. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Gatley SJ, Logan J. [<sup>11</sup>C]Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol* 2001;28:561-72.
6. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1988;152:641-8.
7. Holman B, Carvalho P, Mendelson J, Teoh SK, Nardin R, Hallgring E, et al. Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: A study using technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 1991;32:1206-10.
8. Wallace E, Wisniewski G, Zubal G, vanDyck CH, Pfau SE, Smith EO, et al. Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology* 1996;128:17-20.
9. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Barrio J, Rawson RA, et al. Localization of neurochemical effects of cocaine and other stimulants in the human brain. *J Clin Psychiatry* 1988;49:23-6.
10. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Schlyer D, Shiue CY, Alpert R, et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1990;147:719-24.
11. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830-3.
12. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993;14:169-77.
13. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive. *Cerebral Cortex* 2000;10:318-25.
14. Zubieta JK, Gorelick DA, Stauffer R, Ravert HT, Dannals RF, Frost JJ. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med* 1996; 2:1225-9.
15. Jacobsen LK, Staley JK, Malison RT, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, et al. Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:1134-40.
16. Seiden LS, Sabol KE. Methamphetamine and methylenedioxy-methamphetamine neurotoxicity: Possible mechanisms of cell destructions. *NIDA Res Monogr* 1996;163:251-76.
17. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001;158:377-82.
18. 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.
19. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, Miller E, Sedler M, Hitzemann R, et al. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 2004;161:242-8.
20. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, et al. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001;158:383-9.
21. Iyo M, Namba H, Yanagisawa M, Hirai S, Yui N, Fukui S. Abnormal cerebral perfusion in chronic methamphetamine abusers: a study using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO and SPECT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21: 789-96.
22. Buffenstein A, Heaster J, Ko P. Chronic psychotic illness from methamphetamine. *Am J Psychiatry* 1999;156:662.
23. Volkow ND, Hitzemann R, Wolf AP, Logan J, Fowler JS, Christman D, et al. Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry Res* 1990;35:39-48.
24. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol Alcoholism* 2001;36:357-68.
25. Samson Y, Baron J, Feline A, Bories J, Crouzel C. Local cerebral glucose utilization in chronic alcoholics: a positron tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1165-70.
26. Gilman S, Adams K, Koeppe RA, Berent S, Klun KJ, Modell JG, et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990;28:775-85.
27. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, et al. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 1994;151:178-83.
28. Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, Klun KJ, Brunberg JA, Dede D, et al. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:205-10.
29. Nauta WJ. The problem of the frontal lobes: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 1971;8:167-87.
30. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive Neuroscience. 2nd ed. W.W. Morton & Company; p. 502-35.
31. Volkow ND, Wang G, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Poppas N, et al. Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1993;150:417-22.
32. Wang GJ, Volkow ND, Franceschi D, Fowler JS, Thanos PK, Scherbaum N, et al. Regional brain metabolism during alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:822-9.
33. Gilman S, Koeppe RA, Adams K, Johnson-Green D, Junck L, Klun KJ, et al. Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics. *Ann Neurol* 1996;40:163-71.
34. Kuruoglu AC, Arıkan Z, Vural G, Karatas M, Arac M, Isike E. Single photon emission computerised tomography in chronic alcoholism. Antisocial personality disorder may be associated with decreased frontal perfusion. *Br J Psychiatry* 1996;169:348-54.
35. Nutt D. Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. *Br J Psychiatry* 1999;175:114-9.
36. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, et al. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998;155:1544-9.
37. Guardia J, Catafau Am, Batlle F, Martin JC, Segura L, Gonzalvo B, et al. Striatal dopaminergic D2 receptor density measured by [<sup>123</sup>I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:127-9.

38. Sihver W, Nordberg A, Langstrom B, Mukhin AG, Koren AO, Kimes AS, et al: Development of ligands for in vivo imaging of cerebral nicotinic receptors. *Behav Brain Res* 2000;113:143-57.
39. Fujita M, Seibyl J, Vaupel DB, Tamagnan G, Early M, Zoghbi SS, et al: Whole body distribution, radiation absorbed dose and brain SPET imaging with [<sup>123</sup>I]5-iodo-A-85380 in healthy human subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2002;2:183-90.
40. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Ann Rev Neurosci* 1999;22:197-217.
41. Fowler JS, Wang G-J, Volkow ND, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-6.
42. Fowler JS, Volkow ND, Wang G-J, Pappas N, Logan J, Shea C, et al. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93:14065-9.
43. Fowler JS, Logan J, Volkow ND, Wang GJ, MacGregor RR, Ding YS. Monoamine oxidase: Radiotracer development and human studies. *Methods* 2002;27:263-77.
44. Pergadia M, Spring B, Konopka LM, Twardowska B, Shirazi P, Crayton JW. Double-blind trial of the effects of tryptophan depletion on depression and cerebral blood flow in smokers. *Addict Behav* 2004;29:665-71.
45. Staley JK, Krishnan-Sarin S, Zoghbi S, Tamagnan G, Fujita M, Seibyl JP, et al. Sex differences in [<sup>123</sup>I]beta-CTT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers. *Synapse* 2001;41:275-84.
46. Martin-Soelch C, Magyar S, Kunig G, Missimer J, Schultz W, Leenders KL. Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 2001;139:278-86.
47. Ernst M, Matochik JA, Heishman SJ, Van Horn JD, Jons PH, Henningfield JE, et al. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4728-33.
48. Domino EE, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, et al. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience* 2000;101:277-82.
49. Zubieta J, Lombardi U, Minoshima S, Guthrie S, Ni L, Ohl LE, et al. Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Biol Psychiatry* 2001;49:906-13.
50. Dewey SL, Smith GW, Logan J, Brodie JD, Yu DW, Ferrieri RA, et al. GABAergic inhibition of endogenous dopamine release measured in vivo with C-11 raclopride and positron emission tomography. *J Neurosci* 1992;12:3773-80.
51. Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR Jr, Horan B, Kushner SA, Logan J, et al. A novel GABAergic strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998;30:119-29.
52. Dewey SL, Brodie JD, Gerasimov M, Horan B, Gardner EL, Ashby CR Jr. A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse* 1999;31:76-86.