

치매의 FDG PET 영상

경북대학교 의과대학 핵의학교실
안병철

FDG PET Imaging For Dementia

Byeong-Cheol Ahn, MD, PhD

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

Dementia is a major burden for many countries including South Korea, where life expectancy is continuously growing and the proportion of aged people is rapidly growing. Neurodegenerative disorders, such as, Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, Parkinson disease, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, Huntington disease, can cause dementia, and cerebrovascular disease also can cause dementia. Depression or hypothyroidism also can cause cognitive deficits, but they are reversible by management of underlying cause unlike the forementioned dementias. Therefore these are called pseudodementia. We are entering an era of dementia care that will be based upon the identification of potentially modifiable risk factors and early disease markers, and the application of new drugs postpone progression of dementias or target specific proteins that cause dementia. Efficient pharmacologic treatment of dementia needs not only to distinguish underlying causes of dementia but also to be installed as soon as possible. Therefore, differential diagnosis and early diagnosis of dementia are utmost importance. F-18 FDG PET is useful for clarifying dementing diseases and is also useful for early detection of the diseases. Purpose of this article is to review the current value of FDG PET for dementing diseases including differential diagnosis of dementia and prediction of evolving dementia. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):102-111)

Key Words : FDC, PET, diagnosis, dementia, pseudodementia, alzheimer disease, frontotemporal dementia, vascular dementia, dementia with lewy bodies

서 론

인지기능의 장애를 나타내는 치매 증상은 수세기 동안 인식되어 왔으며, 정신질환들과 함께 질병이라기보다는 도덕적인 원인으로 생각되어 왔다.¹⁾ 그러나 19세기 말과 20세기 초에 정신질환 뿐만 아니라 치매도 도덕적인 문제가 아니라 질병에 의해 발생하게 된다고 생각하게 되었으며, 그 이후 치매는 노화 혹은 동맥경화와 상관성이 있을 것으로 생각되었다.¹⁾ 요즘과 같은 체계적이고 과학적인 치매 분류는 최근 30년 정도 동안에 이루어 졌다.¹⁾ 전 세계적으로 노령인구의 증가로 인하여 치매환자가 지속적으로 증가되고 있으며,²⁾

이로 인한 사회 경제적인 문제점들이 나타나고 있어 이에 대한 사회적 예방적 관리대책이 필요한 실정이다.³⁾ 우리나라도 2000년에 65세 이상 인구가 전체의 7%를 상회함으로써 고령화 사회(Aging society)로 접어들었으며, 2022년에는 노인인구가 전체인구의 14%를 넘어서는 고령사회(Aged society)로 진입될 것으로 예상된다.³⁾ 노령인구의 증가는 치매환자의 빈도를 기하급수적으로 증가시키며,^{3,4)} 더욱이 우리나라에서 수행된 역학조사 결과를 보면, 65세 이상에서 치매 유병율이 9.5~13.0%로 외국에서의 연구결과 보다 더 높은 수준이다.³⁾

치매는 다발성 인지장애(multiple cognitive deficits)와 이 인지장애가 일상생활에 영향을 미치는 경우로 정의되는 질환군이며,^{5,6)} 알츠하이머 치매와 혈관성 치매가 가장 많은 원 인질환을 차지하고 있으나, 감상선 기능저하나 우울증에 의한 인지장애 증상도 치매로 오인될 수 있으며,^{7,8)} 완치가 가능한 수두증, 뇌수막염, 뇌종양 등도 치매 증상을 일으킬 수 있으므로 이들 질환에 대한 감별진단이 필요하다.^{6,7)}

알츠하이머 치매의 치료법이 지난 10년간 매우 발전되어

- Received: 2007. 4. 13. • Accepted: 2007. 4. 18.
- 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 산업자원부 지방기술혁신사업(RT104-03-02) 지원으로 수행되었음

Table 1. Characteristics FDG PET findings in dementing diseases

Dementing diseases	Brain regions with reduced FDG uptake
Alzheimer disease	parietotemporal cortex, posterior cingulate cortex
Dementia with Lewy bodies	occipital and parietotemporal cortices
Frontotemporal dementia	prefrontal and temporal cortices
Parkinson disease	similar to dementia with Lewy bodies
Progressive supranuclear palsy	frontal cortex, basal ganglia, midbrain
corticobasal degeneration	parietal and central cortices, striatum, thalamus
Huntington disease	caudate nucleus, putamen
Vascular dementia	cortical, subcortical and cerebellar cortices
Depressive pseudodementia	frontal cortex
Hypothyroidism	global cerebral cortex

choline esterase 억제제의 사용으로 인지기능 감소속도를 현저하게 감소시킬 수 있게 되었으며,⁹⁾ 혈관성 치매도 뇌졸중의 위험인자를 감소시켜 재발을 예방하면 생존율을 상당히 상승시킬 수 있어 이들에 대한 감별진단과 조기진단이 매우 중요하다.^{2,10)} 혈관성 치매, 수두증, 뇌종양 등과 같이 뇌구조에 이상을 동반한 치매는 CT, MRI와 같은 해부학적인 영상으로 진단이 비교적 간단하나,^{11,12)} 뇌의 퇴행성질환에 의한 치매의 경우 그 원인질환을 밝히는 가장 정확한 방법은 뇌조직 검사이다.^{9,13)} 그러나 뇌조직의 채취를 통한 검사는 현실적으로 적용하기 거의 불가능하여, 병력청취, 신경학적 검사, 신경심리검사, 뇌영상 촬영 등을 이용하여 진단하게 된다.^{6,7)}

본 논문에서는 치매 원인 질환 감별을 위한 핵의학적 영상검사법 가운데 가장 손쉽게 사용할 수 있는 F-18 FDG PET 영상 소견과 그 가치를 위주로 최근 발표 자료를 인용하여 기술하고자 한다.

알츠하이머 치매(Alzheimer Dementia)

알츠하이머 치매는 우리나라를 포함하여 전세계적으로 치매의 가장 빈번한 원인이며,³⁾ 1906년 독일인 의사 Alois Alzheimer가 진행성의 인지기능 장애로 사망한 50대 여자 환자의 뇌조직에서 노인반(senile plaque)과 신경섬유덩어리(neurofibrillary tangle) 및 혈관주위에 아밀로이드 침착(amyloid deposition)을 발견함으로써 그의 이름을 따 명명되었다.¹⁴⁾ 우리나라의 65세 이상의 인구에서 유병율은 4.5~8% 정도로 보고되고 있으며, 남자보다 여자에서 월등히 높게 보고되고 있다.³⁾ 낮은 교육정도가 알츠하이머 치매의 위험인자로 알려져 있으며,^{15,16)} 성별, 결혼여부 등도 가능성 있는 위험인자로 거론되고 있다.^{9,17-19)} 알츠하이머 치매를 가족적으로 발생시키는 Presenilin I, Presenilin II, APP 유전자도 발견되었으며,^{1,20)} 알츠하이머 치매 감수성을 증가시키는 Apolipoprotein e4 유전자형도 알려져 있다.²¹⁾ 생활양식도 알츠하이머 치매의 발병에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며,

지적활동, 육체적 활동, 오락활동 및 사회 활동 등 다양한 활동이 알츠하이머 치매의 발병빈도를 감소시킨다고 보고되고 있다.²²⁾ 뇌손상, 당뇨병, 우울증 등 의학적 위험인자도 알츠하이머 치매의 발병에 영향을 미친다고 알려져 있다.²³⁻²⁵⁾

알츠하이머 치매는 점진적인 진행양상을 가지며, 전형적인 경우 진단에서 사망에 이르기까지는 10여년 정도 소요된다.¹⁾ 십 수 년 전까지만 해도 알츠하이머 치매는 특별한 치료법이 없었으나 1992년 cholinesterase 억제제를 필두로 N-methyl-D-aspartate antagonist가 사용되고 있으며, Aβ 펩타이드나 tau 단백을 표적으로 하는 치료법들이 개발되고 있다.^{1,26)} 새로운 치료법의 개발과 발전과 함께 알츠하이머 치매의 조기 치료로 병의 진행을 방해 할 수 있어 조기진단의 중요성이 높아지고 있으나^{7,27)} 많은 제한이 있다.^{17,18,28)} MRI와 CT가 알츠하이머 치매가 의심되는 환자에서 시행되고 있으나, 진단적 예민도와 특이도가 모두 낮다.^{17,18,29)} 이에 비하여 FDG PET은 알츠하이머 치매의 초기에도 비교적 정확하게 진단할 수 있으며,^{2,17,18)} 이는 뇌관류 SPECT보다 진단의 예민도가 높다고 알려져 있다.^{9,18)}

알츠하이머 치매에서 FDG PET 촬영은 종양환자에서 시행되는 PET과 동일한 표준방식으로 시행할 수 있다. 즉 4시간 이상의 금식이 필요하며, FDG 투여 후 30분 이상이 경과되어 FDG가 뇌에 축적된 후 영상획득을 시행하여야 한다. 병소의 위치 판별과 CT의 해부학적 정보가 도움이 되는 악성종양질환에서와는 달리 알츠하이머 치매 평가에는 PET/CT가 PET 보다 유용성이 더 높지 않다. 영상획득시 안정제의 사용이 필요한 경우, FDG 투여 30분 이상이 지난 후 투여하여야 한다.²⁶⁾ 그러나 치매에서 뇌 PET 촬영시 안정제가 필요한 경우는 거의 없으며, 대부분은 벨크로 띠나, 보조자가 두부를 고정해주면 영상촬영을 무난히 마칠 수 있다.²⁶⁾ 불안감이 많은 환자의 경우 가족이 영상 촬영시 같이 있게 해 줌으로써 더 좋은 결과를 얻을 수도 있다.²⁵⁾

FDG PET의 판독은 시각적 정성적 판독이 주를 이룬다. 하지만 비슷한 연령의 정상인 뇌의 부분별 평균 FDG 섭취

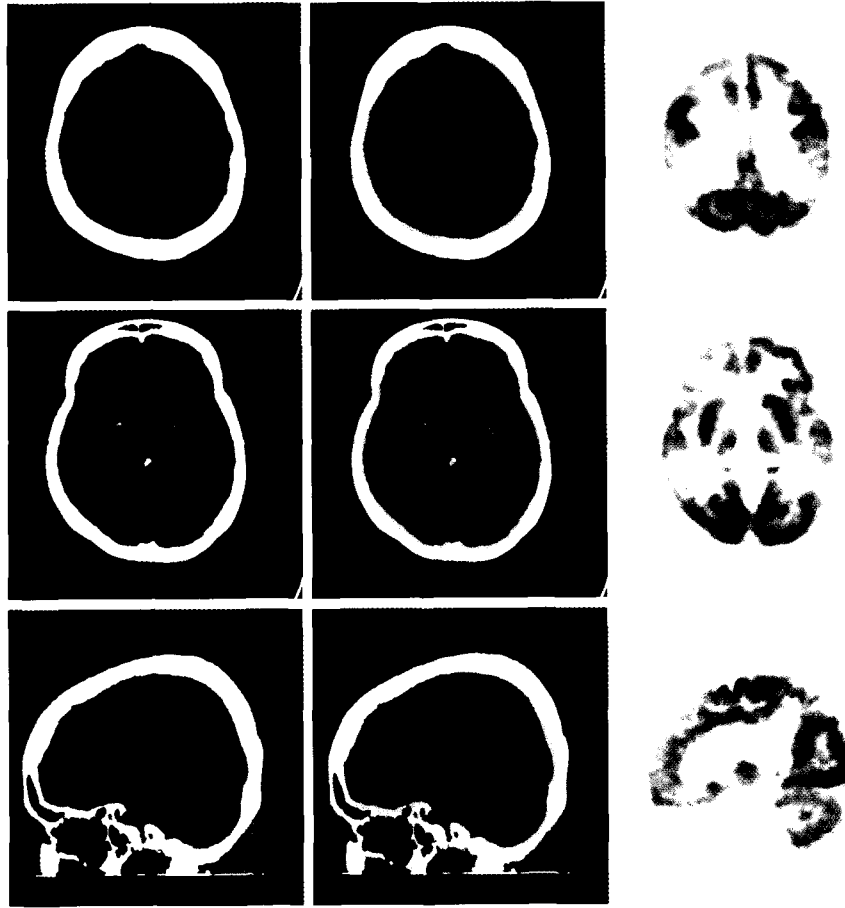


Fig. 1. FDG PET/CT axial and sagittal images of 72 years old Alzheimer disease patient show diffuse hypometabolism of the bilateral frontal, parietal and temporal lobes with relative sparing of the primary sensorimotor cortex, primary visual cortex, and subcortical structures of the brain.

량을과 비교하여 일정 역치이상 FDG 섭취가 변경된 부분을 찾아내는 프로그램들도 많이 이용된다. 이러한 자동화 검사법은 객관적이며 표준화된 결과를 제공한다는 장점이 있으며, 결과의 정량화가 필요한 연구목적의 검사나, 경험이 많지 않은 판독자에게는 매우 유용하다.²⁶⁾

알츠하이머 치매 환자는 정상인에 비하여 전반적인 뇌피질의 당대사 감소가 관찰된다고 알려져 있다.^{18,30,31)} FDG PET 영상소견은 측두두정엽(parietotemporal cortex)과 후부 대상회(posterior cingulate gyrus)에 FDG 섭취가 감소되어 나타난다.^{30,31)} 기저신경절(basal ganglia), 시상(thalamus), 소뇌(cerebellum), 뇌간(brain stem), 감각 및 운동신경피질(sensory and motor cortex), 시각피질(visual cortex)은 특징적으로 보존되는 경향을 나타낸다.⁹⁾ 측두두정엽의 FDG 섭취감소소견은 초기에는 편측성으로 나타날 수 있으나, 병이 경과함에 따라 양측성으로 진행하게 되며, 질환이 더욱 진행하게 되면 전두엽(frontal cortex)에도 FDG 섭취가 감

소되게 된다.⁹⁾ 이러한 뇌피질의 당대사 정도는 인지기능의 감소정도와 비례하여 하여 감소하게 된다.

알츠하이머 치매의 확진을 위해서는 뇌조직 병리소견이 필수적이므로, FDG PET의 알츠하이머 치매 진단 성능 연구는 그리 많지 않다. Silverman 등⁹⁾이 부검을 통하여 확진된 대상에서 시행한 연구발표를 보면, FDG PET의 알츠하이머 치매에 대한 진단성능은 예민도 94%, 특이도 73%, 정확도 88%였다. 또한 Herholz 등³¹⁾은 알츠하이머 치매의 중증도에 따라 FDG PET의 진단성능에 차이가 있다고 발표하였는데, 경미하거나 중간정도의 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 하면 예민도와 특이도가 93% 정도이나, 경미한 환자만을 대상으로 하는 경우는 예민도가 84%로 낮아진다고 발표하였다. FDG PET의 알츠하이머 치매 진단성능의 메타분석에서는 예민도와 특이도가 86% 정도로 보고되고 있다.²⁶⁾

치료제의 개발과 함께 알츠하이머 치매의 조기진단의 중요성이 부각됨과 함께 경도인지장애(mild cognitive impair-

ment)에 대한 관심이 증가되고 있다. 경도인지장애는 Peterson 등에 의해 만들어진 새로운 개념으로,³²⁾ 일상생활은 가능하나 노화에 따른 변화정도를 넘어서는 기억력장애를 보이는 경우로, 정상노화와 치매의 중간정도로 인식되고 있다.³²⁾ 이는 다양한 구성으로 이루어져 있어 일부는 그 상태로 유지되나, 일부는 치매로 진행하고, 심지어 일부는 기억력이 회복되기도 한다.³³⁾ FDG PET에서 당대사가 감소된 경도인지장애 환자에서 알츠하이머 치매로 진행할 위험성이 4.78배 높다고 보고된 바 있으며,³⁴⁾ 다른 임상적인 정보보다 알츠하이머 치매로의 조기진행에 대한 예측능이 높다고 보고되었으나,²⁾ 아직까지 FDG PET 소견으로 경도인지장애의 알츠하이머 치매로의 진행을 예측하는 데는 더 많은 연구가 필요한 상태이다.¹⁸⁾

현재까지 한국에서는 FDG PET 검사의 보험급여 적응증에 치매가 제외되어 있어 이에 대한 검사빈도가 높지 않은 상황이나, 알츠하이머 치매의 진단영역에서는, FDG PET이 상용화된 영상기법 중에서 예민하고도 특이도가 높은 검사법이므로 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다. 최근에는 FDG 외에 FDDNP (2-(1-(6-[(2-[¹⁸F]fluoroethyl) (methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile) 등과 같이 아밀로이드를 표적으로 하는 새로운 PET 용 추적자들이 개발되고 있으며 이를 이용한 알츠하이머 치매의 진단성적이 매우 희망적이다.³⁵⁾ 이러한 새로운 추적자에 관해서는 다른 중설에서 거론되어 있으므로 참고하기 바란다.

레비소체 치매(Dementia with Lewy Bodies)

레비소체 치매는 기저신경절을 주로 침범하고, 연접소포(synaptic vesicle) 형성과 관련된 alpha-synuclein이 병적으로 모여 발생한 레비소체를 특징으로 한다.³⁷⁾ 정상적인 사회 및 직업 생활에 지장이 일으키는 점진적인 인지기능 장애를 일으키는 치매 가운데 레비소체 치매의 특징적 증상으로는 시각적 환상과 증상의 악화와 호전이 있다.¹⁾ 치매원인 중 알츠하이머 치매 혈관성 치매 다음으로 세 번째로 흔한 원인으로 알려져 있으며, 부검연구에서는 10~15%를 차지한다고 알려져 있다.¹⁾ 레비소체 치매 환자의 많은 부분이 알츠하이머 치매의 병리소견을 동반하고 있으며 이로 인하여 임상증상에 변화가 발생할 수 있다.

레비소체 치매는 파킨슨 치매와 유사점이 많아 이 두 질환을 병리적으로 명확히 감별할 수 없으며, 일년법칙(one year rule)을 이용하여 임의적으로 두 질환을 구분하기도 한다. 즉 파킨슨 증상이 발병한 후 12개월 이내에 치매가 발생하면 레비소체치매로, 그 이상의 시간이 지난 후 치매증상이

나타나면 파킨슨병 치매로 구분한다.¹⁾

레비소체 치매의 FDG PET 소견은 알츠하이머 치매와 유사하게 측두두정엽과 후부 대상회 등에 FDG 섭취가 감소가 관찰되며, 알츠하이머 치매에서는 비교적 당대사 유지되는 시각피질에 FDG가 감소된다는 차이점이 있다.³⁸⁻⁴²⁾ 도파민수송체 영상에서는 알츠하이머 치매와 달리 nigrostriatal dopaminergic system에 결함이 관찰된다.⁴³⁾

레비소체 치매는 알츠하이머 치매에서 사용되는 cholinesterase inhibitor가 시각적 환상을 호전시키며, 파킨슨 병에 사용되는 도파민 효현제도 인지기능을 호전시킨다.¹⁾

이마관자엽 치매(Frontotemporal Dementia)

이마관자엽 치매는 Pick 치매로도 불리는 다양한 임상적 병리적 질환을 포함하는 병명으로 행동과 언의의 장애를 일으킨다.^{1,44)} 이마관자엽 치매는 frontal variant, progressive nonfluent aphasia, semantic dementia 3개 소군(subgroup)으로 분류할 수 있으며, 유전적 소인이 있는 질환으로 가족력 빈도가 높다.^{44,45)} 남녀 간의 빈도는 비슷하며, 발병연령은 45~65세 사이이다.¹⁾ 가장 흔한 임상증상은 질환에 이환되기 이전과 다른 심각한 인성 및 사회적 활동 정도가 변화되는 것이다. 반사회적인 행동과 언어나 육체적 및 성적인 활동이 조절되지 않는 증상이 나타나게 되며 차가운 감정상태와 타인에 대한 관심이 사라지는 경향을 보인다.¹⁾ 집중, 계획, 문제해결 등의 영역에서는 인지장애가 발생되나, 기억력, 언어, 공간 감각 등은 비교적 잘 보존된다. 부검 소견상 현저한 전두엽 및 측두엽 위축소견이 관찰되며, 조직학적으로는 다양한 소견이 관찰될 수 있는데,⁴⁴⁾ 뇌피질 두 번째 층에서(cortical layer II) 신경세포 소실, 소낭포 형성 및 astrocytic gliosis가 잘 관찰된다.¹⁾ MRI에서 전두엽과 측두엽의 위축소견이 관찰되나 이는 진단에 필수적이지 않다.⁴⁴⁾ PET에서도 동일한 부위에 FDG 섭취감소가 나타난다.⁴⁴⁾ 항콜린성제 및 항우울제의 사용이 행동장애 호전에 도움이 된다고 보고되고 있으나, 이러한 약제가 인지기능 개선효과는 없는 것으로 알려져 있다.^{46,47)} 진단된 후 평균 4~6년 정도에 사망에 이르게 되며 motor neuron disease가 있거나 tau 단백질이 없는 환자에서 더 예후가 나쁘다고 알려져 있다.^{48,49)}

그 외 치매를 일으키는 신경퇴행성 질환들 (Other Neurodegenerative Diseases Causing Dementia)

Parkinson 병은 경직(rigidity), 진전(tremor) 및 서행



Fig. 2. FDG PET axial images of patient with Lewy body dementia show diffuse hypometabolism of the bilateral parietal, temporal and occipital lobes. Unlike Alzheimer disease, Lewy body dementia does not show sparing of primary visual cortex.

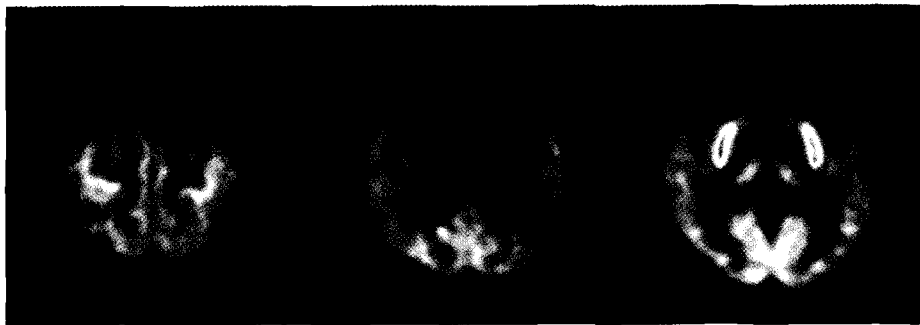


Fig. 3. FDG PET axial images of patient with frontotemporal dementia show diffuse hypometabolism of the frontal and temporal lobes.

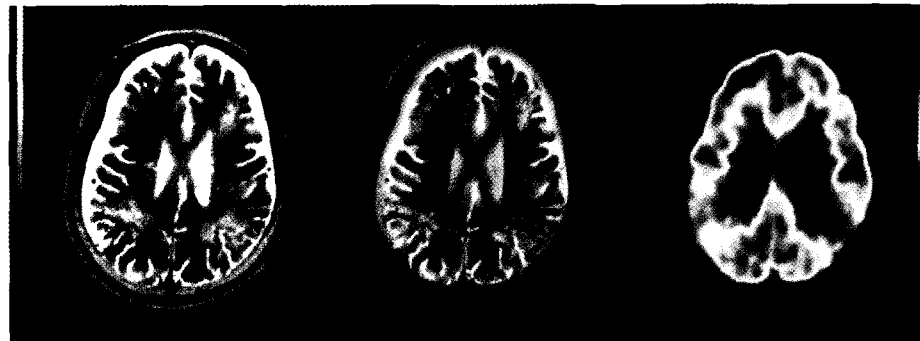


Fig. 4. FDG PET axial images of patient with vascular dementia due to watershed infarction show diffuse hypometabolism at boundaries between anterior, middle and posterior cerebral arterial territories.

(bradykinesia)을 특징으로 하는 운동장애를 주로 일으키나, 불안증, 감정장애, 정신병 및 치매를 일으킬 수 있다.^{50,51)} 치매가 동반된 경우 FDG PET 소견은 레비소체 치매와 비슷하게 측두두정엽과 후부 대상회 및 시각피질에 섭취감소 소견이 관찰된다.²⁾

진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy)는 파킨슨 증상과 치매, 안구운동마비, 가성구마비(pseudobulbar palsy), 균형장애 등을 나타내며,⁵²⁾ 신경심리검사상 전두엽

의 기능감소가 현저하며 이는 선조체 병변으로 인한 전두엽-선조체 회로이상에 의한 것으로 생각되고 있다.^{53,54)} FDG PET 소견으로는 전두엽, 기저신경질, 중뇌에 섭취감소 소견이 관찰된다.²⁾

피질기저핵변성(corticobasal degeneration)은 파킨슨 증상, 치매, 실행증(apraxia), 근간대증(myoclonus), 피질성 감각장애, 안구운동장애를 보이는 질환으로⁵⁵⁾ FDG PET 소견으로는 측두엽, 선조체, 시상부위와 전두엽에도 섭취감소 소

전이 관찰된다.²⁾ 섭취감소는 간혹 매우 비대칭적이며 증상이 심한 사지의 반대측에 섭취감소가 현저하다.⁷⁾ 보조운동 영역(supplementary motor area)에 병변이 실행증과 연관이 있다고 생각되고 있다.⁵⁶⁾

헌팅톤병(Huntington disease)은 무도성 무작위 운동, 정서 및 인지기능 장애 증상을 일으키는 상염색체 우성으로 유전되는 질병으로 염색체 4번에 이상으로 발생된다.⁵⁷⁾ FDG PET 상 미상핵(caudate nucleus)과 조가비핵(putamen)에 당대사가 감소되어 있으며, 진행된 경우 시상 및 대뇌피질에도 대사가 감소하여 섭취감소 소견이 관찰된다.²⁾

다발성신경계위축(multiple system atrophy)은 파킨슨 증상과 자율신경증상, 소뇌 증상 등을 주소로 하는 진행성 퇴행성 뇌신경질환으로 인지장애를 일으킬 수 있다.⁵⁸⁾ 그러나 심각한 인지장애는 매우 드물고, 치매 진단기준이 포함되는 증상이 있는 경우는 다발성신경계위축으로 진단하는 것을 배제하여야 한다.^{59,60)} 확진은 뇌조직에서 아교세포 세포질내 alpha-synuclein 봉입체를 확인하여야 한다.⁵⁸⁾ FDG PET 상 뇌간(brain stem), 조가비핵, 소뇌 및 간혹 대뇌피질에 대사가 감소하여 섭취감소 소견이 관찰된다.²⁾

혈관성 치매(Vascular Dementia)

혈관성치매는 노인에서 전세계적으로 알츠하이머 치매 다음으로 빈도수가 많은 치매원인으로 알려져 있으며,¹⁾ 우리나라의 역학조사에서도 이와 유사한 보고가 많다.^{61,62)} 유럽에서의 보고를 보면 혈관성 치매는 전체 치매의 원인 가운데 17.6%를 차지한다고 발표되었다.⁶³⁾ 하지만 연구자에 따라서는 혈관성치매가 알츠하이머 치매 보다 더 빈발한다고 발표되기도 한다.³⁾ 이는 혈관성 치매의 진단기준이나 대상환자군의 특성에 따라 차이가 발생할 수 있다.³⁾

뇌졸중의 병력이 있는 환자의 경우 그렇지 않은 대상에 비해 혈관성 치매의 발생가능성이 높으며, 당뇨와 고혈압은 혈관의 병적소견을 발생시키므로 혈관성 치매의 위험성이 매우 높게 만든다. Apolipoprotein e4 유전자형은 알츠하이머 치매에서 뿐만 아니라 혈관성 치매에서도 위험인자로 작용한다. 그 외 고지혈증, 관상동맥질환, 심근경색, 심부전, 심전도이상, 경부잡음 등도 위험인자로 알려져 있다.¹⁰⁾

혈관성 치매는 넓은 범위의 뇌경색에서부터 다발성 피질경색, 열공성 경색, 혹은 영상에서 나타나지 않은 미세혈관성 손상(microvascular insult)에서도 발생할 수 있다. 또한 넓은 범위의 뇌경색이나 다발성 경색병소가 영상에서 발견되더라도 이것만으로 바로 혈관성치매로 확진 할 수는 없다.¹⁾ 인지기능장애의 특이한 발현양상이나 특수한 신경정신

학적 검사로 혈관성치매와 알츠하이머 치매를 감별하는데 일부 도움을 받을 수는 있으나, 이 검사들로도 역시 이 두 치매 원인을 명확히 감별 진단 할 수는 없다.^{10,64)} 뿐만 아니라 일부의 환자는 혈관성치매와 알츠하이머 병이 공존하기도 하여 더욱 임상가들을 어렵게 만든다.¹⁰⁾ 환자에 따라서는 뇌경색의 범위가 매우 넓어도 인지기능장애가 거의 없을 수 있으며, 정상 인지기능을 가진 노인의 20%는 MRI 상 열공경색이 발견된다. 경색이 발생할 경우, 비록 병소의 크기가 작더라도 인지기능의 감소를 잘 일으키는 부위로는 시상, 미상(caudate), 해마(hippocampus) 등이 있다.¹⁰⁾

혈관성 치매의 영상진단은 해부학적 영상이 매우 중요한 정보를 제공하는데 CT보다는 MRI가 더 유용하다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 혈관성 치매의 영상적 진단기준은 큰 동맥 폐쇄에 의한 다발성 경색인 경우 경색의 양이 50~100ml 이상이어야 하고, 양측 대뇌를 모두 침범하거나 우세반구에 병소가 있어야 한다. 작은 동맥의 폐쇄에 의한 경우는 전두엽 혹은 기저핵 부위에 열공성 경색이 5군데 이상이거나 양측 시상 병소가 있어야 하며, Binswanger 병 형태인 경우는 뇌실 주변부 및 centrum semiovale를 침범하는 대칭적인 저음영의 병소크기가 총 백질의 25% 이상을 넘어야 한다.^{65,66)}

기능적인 FDG PET 영상은 혈관성 병소 부위에 뇌 당대사가 낮아져 비대칭적인 결손 소견을 보이며, 해부학적 영상과 비교해서 판단하는 것이 매우 중요하다.^{10,26)} 다른 원인의 치매와 다르게, 혈관성 치매 경우에는 소뇌에도 병소가 발생할 수 있다는 특징이 있다.²⁶⁾ 하지만 혈관성 치매와 다른 원인의 치매의 감별에는 단순히 영상소견만으로 구별하기 어려울 수 있으며 임상증상이나 병력을 감별에 이용하면 도움이 된다.¹⁰⁾

혼합형 치매(Mixed Dementia)

앞서 기술된 다양한 원인의 치매 한가지로 분류되지 않는 치매로서, 노인성 치매의 가장 흔한 두 가지 형태인 알츠하이머 치매와 혈관성 치매가 동시에 이환되는 경우가 혼합형 치매 가운데 가장 많으며,^{67,68)} 현재까지 혼합치매의 유병률이 저평가되고 있다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 알츠하이머 치매와 혈관성 치매의 공존은 여러 연구에서 증명되고 있는데, 알츠하이머 치매 환자의 20~80%가 혈관병소를 나타내며, 알츠하이머 치매 환자의 뇌조직의 거의 모두가 아밀로이드 혈관병(amyloid angiopathy)을 보인다.^{69,70,71)} 열공경색이 알츠하이머 치매의 병리소견을 가진 환자의 치매를 표현하는데 중요한 기여를 한다고 보고된 바 있으며,⁷²⁾ 부검연구에서도 알츠하이머 치매의 60~90%가 뇌혈관 병리소견을 보이며, 혈관

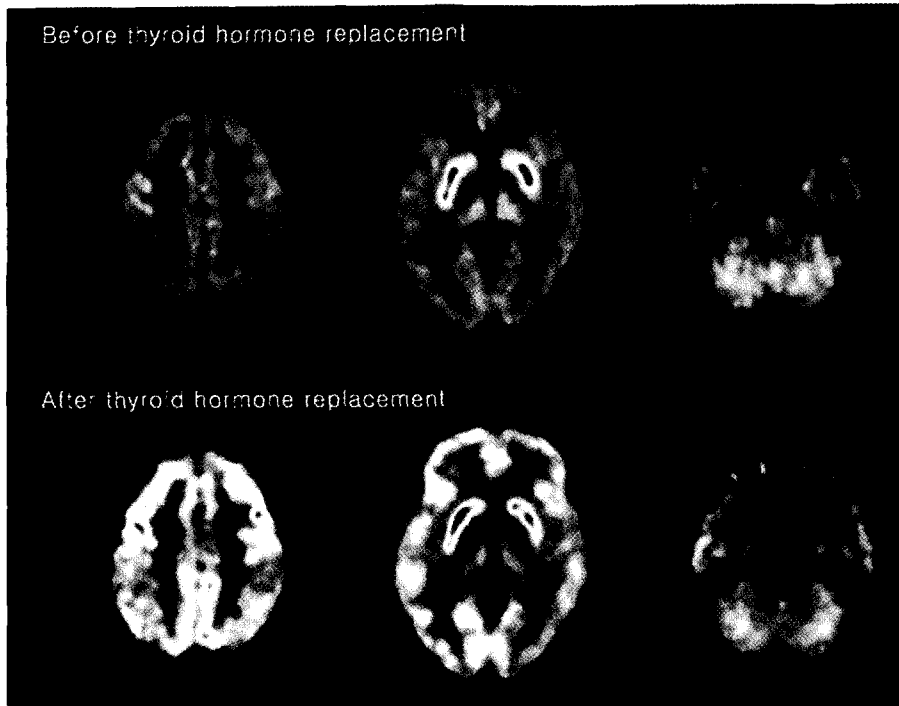


Fig. 5. Initial FDG-PET axial images of hypothyroidism patient show diffuse cortical hypometabolism. After thyroid hormone replacement, cortical glucose metabolism is recovered on follow up FDG PET images.

성 치매환자 3명 중 1명에서 알츠하이머 치매의 병리소견이 관찰된 바 있다.⁷³⁾ 한 연구에서는 영상 검사상 뇌혈관질환의 증거가 있었던 환자의 55%가 병리조직상 알츠하이머 치매의 소견을 나타낸다고 발표하였다.²⁸⁾ 이러한 연구결과들을 보면 뇌혈관성 질환과 알츠하이머 치매가 겹쳐 나타나는 경우가 상당할 것이라곤 예측할 수 있다. 혼합성 치매는 아직까지 일반적으로 받아들여지는 진단기준이 없는 상태이나, 부검소견을 기준으로 하면 알츠하이머 치매에 부합하는 병리소견에 다발성 혈관성 혹은 허혈성 병소가 대뇌피질, 기저신경질, 해마 또는 백질에 관찰되고 그 경색 혹은 손상된 뇌조직의 양이 30~50 ml를 초과하는 경우로 한정하는 제안이 있다.⁷⁴⁾ 혼합성 치매에서 FDG PET 소견은 알츠하이머 치매에서 나타나는 측두두정엽과 후부 대상회에 섭취가 감소 소견과 혈관성질환에 의한 비대칭적인 결손 소견이 동시에 나타날 수 있으나 FDG PET 영상만으로 혼합성 치매로 진단하기는 쉽지 않다.

가성 치매(Pseudodementia)

가성치매는 기저질환에 의하여 치매 증상을 나타내는 경우로 기저질환을 치료함으로써 회복될 수 있다는 점에서 앞서 기술된 치매와 차이를 보인다.⁷⁵⁾ 우울증은 가성치매의 가

장 흔한 원인이며, 우울성 가성치매(depressive pseudodementia)라고 불린다.⁸⁾ 우울증에 의한 인지기능장애는 진성 치매로 진행 할 수 있다고 보고되기도 하므로, 고령환자에서 발생한 치매의 경우 우울증에 대한 평가가 필수적이다. 우울 증에선 뇌 FDG PET 소견은 대뇌의 전반적인 당대사 감소가 나타나며, 간혹 전두엽에 당대사가 더욱 감소되는 소견을 나타낸다.⁷⁶⁻⁷⁹⁾ 갑상선기능저하도 인지장애를 일으킬 수 있으며,⁸⁰⁾ FDG PET상 뇌피질의 전반적인 당대사의 감소가 관찰된다.¹⁾ 이러한 가성치매는 그 원인질환에 대한 처치가 치매증상을 호전 혹은 완치시킬 수 있으므로 이에 대한 세심한 고려가 더욱 필요하다.

결 론

노인인구의 증가와 함께 치매 환자수가 지속적으로 증가되고 있으며, 인지기능 장애원인에 따라 새로이 개발되는 적절한 치료를 적용하면 인지기능이 호전되거나 치매의 진행을 늦출 수 있다. 이러한 치료기술의 발달과 함께 치매의 발병원인에 대한 감별진단의 중요성이 점차 커지고 있다. FDG PET는 기저 뇌질환이 주로 침범하는 뇌영역의 당대사 변화를 영상화하여, 치매의 진단 및 중증도 평가에 이용되고 있다. 특히, 치매의 원인 가운데 가장 많은 빈도를 차지하는 알

츠하이머 치매를 다른 원인의 치매와 감별하는데 도움을 주며, 경도인지장애가 알츠하이머 치매로 진행 가능성을 예측하는데도 도움을 줄 수 있다. 핵의학 영상장비의 해상도가 점차적으로 높아지고 있으며, 영상분석방법도 지속적으로 개선되고 있어, FDG PET의 치매의 진단 및 정도 평가, 치매 위험군 예측에 이용 가능성과 효용성이 지속적으로 높아지고 있다.

감사의 글(Acknowledgement)

치매 환자의 FDG PET 영상을 제공해 준 울산대학교 의과대학 서울아산병원 김재승 교수님에게 감사드립니다.

References

- Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. *Mt Sinai J Med.* 2006;73:985-92.
- Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003; 17:79-89.
- DH Kim, Epidemiology of dementia in Korea. *J Korean Med Assoc* 2002;45:356-60.
- Jorn AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-79.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Forth edition(DSM-IV). Washington, DC : American Psychiatric Association. 1994.
- Na DL. A clinical approach for patients with dementia. *J Korean Med Assoc* 2002;45:361-7.
- Y Jeong, DL Na. PET studies in Alzheimer disease and other degenerative dementias. *Korean J Nucl Med* 2003;37:13-23.
- Saez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. 2006 doi:10.1016/j.jad.2006.11.004.
- Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45:594-607.
- MY Park. Differential diagnosis of vascular dementia and Alzheimer disease. *J Korean Med Assoc* 2002;45:392-400.
- 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;35:1695-701.
- Tedeschi E, Hasselbalch SG, Waldemar G, Juhler M, Hogh P, Holm S, Garde L, et al. Heterogeneous cerebral glucose metabolism in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:608-15.
- 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;34:939-44.
- Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiatr Psychiatr-Gerichtl Med* 1907;146-8.
- Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
- Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC, Mayeux R. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 1995;45:55-60.
- Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer's disease: a look to the future. *Radiology* 2003;226:315-36.
- Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:486-510.
- St George-Hyslop P. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000;47:183-99.
- Tanzi R, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron* 2001;32:181-4.
- Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66(Suppl 1):S79-S85.
- Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3440-5.
- Grossman H. Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease? Insights into the pathobiology and future treatment of Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2003;8:815-23.
- Owby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
- Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, Gorman JM, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:161-7.
- Coleman RE. Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimag Clin N Am* 2005;15:837-46.
- Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer disease. *New Engl J Med* 2000;341:1670-9.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, 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;56:1143-53.
- Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, et al. Comparison of different MRI brain atrophy measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004;62:591-600.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, Schonknecht P, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17:302-16.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of

- Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
34. Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, Halber M, et al. Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:494-504.
 35. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Small GW, Huang SC, Petric A, Satyamurthy N, Barrio JR. 2-dialkylamino-6-acylmalononitrile substituted naphthalenes (DDNP analogs): novel diagnostic and therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Mol Imaging Biol* 2003;5: 404-17.
 37. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388: 839-40.
 38. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AAF. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996;47:462-6.
 39. Imamura T, Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hirono N, Shimomura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Mori E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. *Neurosci. Lett.* 1997;235:49-52.
 40. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001;50:358-65.
 41. Vander Borcht T, Minoshima S, Giordani B, Foster NL, Frey KA, Berent S, Albin RL, Koeppe RA, Kuhl DE. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for severity. *J Nucl Med* 1997;38:797-802.
 42. Gilman S, Koeppe RA, Little R, An H, Junck L, Giordani B, Persad C, et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol* 2005;191(Suppl 1):S95-S103.
 43. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:134-40.
 44. Knibb JA, Kipps CM, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2006;19:565-71.
 45. Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:209-23.
 46. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003;49:13-9.
 47. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355-9.
 48. Hodges JR, Warlow CP. The etiology of transient global amnesia: a case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 1990;113:639-58.
 49. Josephs KA, Knopman DS, Whitwell JL, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW. Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTL-D-U vs. FTL-D-MND. *Neurology* 2005;65:645-7.
 50. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ* 2006;175:1545-52.
 51. Galvin JE. Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:302-10.
 52. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-59.
 53. 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.
 54. Litvan I. Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm* 1994;42:69-78.
 55. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* 1994;117:1183-96.
 56. Kennedy AM, Frackowiak RS, Newman SK, Bloomfield PM, Seaward J, Roques P, Lewington G, 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.
 57. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993;72:971-83.
 58. Geser F, Wenning GK. The diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol* 2006;253(Suppl 3):iii2-iii15.
 59. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 12):S5-S10.
 60. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998;74:189-92.
 61. Park J, Ko HJ, Park YN, Jung CH. Dementia among the elderly in a rural Korean community. *British J Psychiat* 1994;167:796-801.
 62. Woo JI, Lee JH, Yoo KY, Kim CY, Kim YI, Shin YS. Prevalence estimation of dementia in a rural area of Korea. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:983-7.
 63. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S10-S15.
 64. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from Alzheimer's disease on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-8.
 65. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
 66. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30.
 67. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer's and dementia* 2007;3:40-53.
 68. Rockwood K, Bowler J, Erkinjuntti T, Hachinski V, Wallin A. Subtypes of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13(Suppl 3):S59-65.
 69. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-36.
 70. Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, Smith EE. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004;

- 35(11 Suppl 1):2616-9.
71. Haglund M, Sjobeck M, Englund E. Severe cerebral amyloid angiopathy characterizes an underestimated variant of vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:132-7.
 72. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *The Nun Study. JAMA* 1997;277(10):813-7.
 73. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:321-30.
 74. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 2006;114:38-46.
 75. Zanni GR, Wick JY. Differentiating dementias in long-term care patients. *Consult Pharm* 2007;22:14-6, 18, 21-8.
 76. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156:675-82.
 77. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:380-3.
 78. Guze BH, Baxter LR, Schwartz JM, Szuba MP, Mazziotta JC, Phelps ME. Changes in glucose metabolism in dementia of the Alzheimer type compared with depression: a preliminary report. *Psychiatry Res* 1991;40:195-202.
 79. Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13:805-15.
 80. Whybrow PC 1996 Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The thyroid*, ed 7. Philadelphia: Lippincott-Raven; 866-9.
 81. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, Cosnard G, Melin J, Daumerie C. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3864-70.