

^{123}I -FP-CIT SPECT를 이용한 다중계위축증 및 조기 파킨슨병에서의 평가

서울대학교 의과대학, 분당서울대학교병원 핵의학과¹, 신경과²
오소원¹ · 김유경¹ · 이병철¹ · 김범산¹ · 김지선¹ · 김종민² · 김상은¹

Evaluation of Multiple System Atrophy and Early Parkinson's Disease Using ^{123}I -FP-CIT SPECT

So Won Oh, M.D.¹, Yu Kyeong Kim, M.D.¹, Byung Chul Lee, Ph.D.¹, Bom Sahn Kim, M.D.¹,
Ji Sun Kim, B.A.¹, Jong Min Kim, M.D.², and Sang Eun Kim, M.D.¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital.

Purpose: We investigated quantification of dopaminergic transporter (DAT) and serotonergic transporter (SERT) on ^{123}I -FP-CIT SPECT for differentiating between multiple systemic atrophy (MSA) and idiopathic Parkinson's disease (IPD). **Materials and Methods:** N - fluoroethyl-2 β -carbomethoxy-3 β -4-[^{123}I]-iodophenyl-nortropane SPECT (^{123}I -FP-CIT SPECT) was performed in 8 patients with MSA (mean age: 64.0 \pm 4.5yrs, m:f=6:2), 13 with early IPD (mean age: 65.5 \pm 5.3yrs, m:f=9:4), and 12 healthy controls (mean age: 63.3 \pm 5.7yrs, m:f=8:4). Standard regions of interests (ROIs) of striatum to evaluate DAT, and hypothalamus and midbrain for SERT were drawn on standard template images and applied to each image taken 4 hours after radiotracer injection. Striatal specific binding for DAT and hypothalamic and midbrain specific binding for SERT were calculated using region/reference ratio based on the transient equilibrium method. Group differences were tested using ANOVA with the postHoc analysis. **Results:** DAT in the whole striatum and striatal subregions were significantly decreased in both patient groups with MSA and early IPD, compared with healthy control ($p < 0.05$ in all). In early IPD, a significant increase in the uptake ratio in anterior and posterior putamen and a trend of increase in caudate to putamen ratio was observed. In MSA, the decrease of DAT was accompanied with no difference in the striatal uptake pattern compared with healthy controls. Regarding the brain regions where ^{123}I -FP-CIT binding was predominant by SERT, MSA patients showed a decrease in the binding of ^{123}I -FP-CIT in the pons compared with controls as well as early IPD patients (MSA: 0.22 \pm 0.1 healthy controls: 0.33 \pm 0.19, IPD: 0.29 \pm 0.19), however, it did not reach the statistical significance. **Conclusion:** In this study, the differential patterns in the reduction of DAT in the striatum and the reduction of pontine ^{123}I -FP-CIT binding predominant by SERT could be observed in MSA patients on ^{123}I -FP-CIT SPECT. We suggest that the quantification of SERT as well as DAT using ^{123}I -FP-CIT SPECT is helpful to differentiate parkinsonian disorders in early stage. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(1):10-18)

Key Words: ^{123}I -FP-CIT, SPECT, dopamine transporter, serotonin transporter, idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy

서론

다중계위축증(multiple system atrophy, MSA)은 원인이 불명확한 산발적 신경계 퇴행성질환으로서, 파킨슨증과 더불어 자율신경계 실조, 소뇌조화운동불능 등과 같은 다양한 임상증상을 보인다.¹⁻⁵⁾ MSA의 진단은 임상적 병력과 신경학적 검진을 바탕으로 이루어지지만, 정확한 진단이 어려워 사후 병리로 확인한 결과와 비교할 때 임상 진단의 예민도는 56% 이고 양성예측도는 76%에 불과한 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 특히 MSA 발병 초기에는 MSA의 특징적인 증상인 소뇌기능

• Received: 2008. 10. 27. • Revised: 2008. 11. 10.

• Accepted: 2009. 2. 10.

• Address for reprints: Yu Kyeong Kim, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine Seoul National University College of Medicine Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: 82-31-787-2938, Fax: 82-31-787-4018

E-mail: yk3181@snu.ac.kr

※ 본 연구는 과학기술부의 원자력기반확충사업(M20809005550-0880900-55010, M20504020004-05A0702-00410)의 지원으로 수행되었음

장애나 자율신경 이상이 뚜렷하지 않아 원발성 파킨슨병 (idiopathic Parkinson's disease, IPD)과 감별이 어려운 경우가 많으며, 또한 IPD의 경우에서도 이러한 증상이 동반되는 경우가 드물지 않아 감별이 어렵다.⁷⁾ MSA는 IPD보다 치료가 어렵고 병의 진행이 빠르기 때문에 효과적인 치료 및 정확한 예후 예측을 위해서 질병 초기에 신속한 감별 진단이 요구된다.

MSA의 임상 진단을 보완하기 위해 여러 가지 보조적 검사들이 사용된다. 특히 IPD와 MSA의 감별진단을 위해 이용되는 뇌영상 검사 방법으로는 도파민 운반체(dopamine transporter, DAT) 영상이 있다. 도파민 운반체 영상은 도파민 신경계 영상의 일종으로 파킨슨증상(parkinsonism)을 동반한 이상운동질환 감별에 그 유용성이 확립되어 있고, 흑질의 도파민신경세포(nigral dopaminergic neuron) 및 선조체 말단의 도파민 전시냅스 신경세포(striatal pre-synaptic neuron)의 감소를 반영하여 파킨슨병의 진단과 정도 평가에 널리 쓰이고 있다.^{8,9)} 그러나 도파민 운반체 영상만으로 MSA와 IPD를 감별 진단하기에는 한계가 있는데, 이는 두 질환 모두 정상인에 비해서는 현저한 도파민 운반체의 감소가 관찰되지만 두 질환간의 차이는 유의하지 않은 경우가 많기 때문이다.¹⁰⁻¹³⁾

이러한 도파민 운반체 영상의 단점을 보완하기 위하여 시냅스후 도파민 수용체(post-synaptic dopaminergic receptor)와 도파민 신경계 이외의 자율신경계 조절과 관련된 신경화학 시스템이 평가된다. 특히 MSA는 명칭이 시사하는 바대로 뇌의 다양한 신경 체계에 걸쳐 이상이 나타나는 질환으로, 사후 뇌조직 소견을 바탕으로 한 연구에서 교뇌(pons), 중간뇌(midbrain), 시상하부(hypothalamus) 등에서 세로토닌 신경세포(serotonergic neuron)의 소실이 관찰되었다.¹⁴⁾ 반면 비교적 초기 상태의 IPD환자에서는 세로토닌 운반체(serotonin transporter, SERT)의 감소가 뚜렷하지 않으므로^{15,16)} 세로토닌 수용체 영상이 IPD와 MSA의 조기 감별 진단에 유용할 것으로 기대된다.

2β -carbomethoxy-3 β -4-[^{123}I] iodophenyltropane (^{123}I - β -CIT)는 합성 코카인 유도체로서 도파민 운반체 단일광자방출단층촬영술(single photon emission tomography, SPECT) 영상용으로 가장 흔히 쓰이는 방사성 추적자이다. ^{123}I - β -CIT는 도파민 운반체뿐만 아니라 세로토닌 운반체에 대해서도 강한 친화력을 가진다.^{17,18)} 이러한 ^{123}I - β -CIT의 세로토닌 운반체에 대한 높은 친화도는 도파민 신경계 평가 시에 단점으로도 작용할 수 있으나, 1회의 방사성 추적자 투여로 다중시스템을 평가할 수 있는 장점으로도 기여할 수 있어서 여러 모노아민(monoamine) 신경계 시스템을 침범하는 신경질환에서 이용되어 왔다. 특히 전술한 바와 같

이 MSA는 도파민 신경계뿐만 아니라 세로토닌 신경계 등 다양한 신경체계의 이상을 나타내며 주로 중간뇌 및 시상하부에서 세로토닌 운반체의 감소를 ^{123}I - β -CIT SPECT를 통해 확인할 수 있다.¹⁴⁾ 그러나 ^{123}I - β -CIT는 약물동력학이 매우 느려 투여 18-24시간 후에 평형상태에 도달하는 단점이 있다.¹⁷⁾

한편 N-(3-fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -4-[^{123}I] iodophenyltropane (^{123}I -FP-CIT)는 ^{123}I - β -CIT와 더불어 도파민 운반체 영상에 널리 쓰이고 있는 합성 코카인 유도체의 일종이다. ^{123}I -FP-CIT는 선조체에 대한 특이 결합은 ^{123}I - β -CIT에 상응하는 정도의 도파민 운반체 친화력을 가지고 있으면서^{19,20)} 동시에 ^{123}I - β -CIT에 비하여 방사평형에 도달하는 시간이 짧은 장점을 가지고 있어 점차 그 사용이 증가되고 있다. 세로토닌 운반체 영상에 있어서 ^{123}I -FP-CIT의 결합력은 ^{123}I - β -CIT에 비하여 비교적 약하지만,^{21,22)} 세로토닌 운반체 길항제 투여에 의하여 억제되어 상당량의 ^{123}I -FP-CIT의 감소를 관찰할 수 있으므로 ^{123}I - β -CIT와 마찬가지로 세로토닌 신경계의 평가에 있어 그 활용 가능성이 제시되고 있다.

따라서 본 연구에서는 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 이용하여 MSA환자의 선조체내 도파민 운반체와 중간뇌/시상하부의 세로토닌 운반체의 감소를 확인하고, 그 변화를 정량화하여 조기 IPD환자와의 감별진단에의 유용성을 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년부터 2005년까지 파킨슨증을 주소로 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 시행한 환자 중 신경학적 검사와 추적검사를 통하여 IPD와 MSA로 진단된 환자의 영상을 후향적으로 분석하였다. 환자들은 경험 있는 신경과 전문의에 의하여 신경학적 진찰을 비롯한 임상 진단을 받았고, 약물중독, 감염, 외상 및 대사성 질환의 병력이 있거나, 가족력에서 신경학적 및 정신병이 확인된 환자들은 연구 대상에서 제외되었다. 이 중 IPD 환자들은 총 13명(남:여=9:4, 65.5 \pm 5.3세)으로 모두 UKPDSBB (United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank) 진단 기준 중 definite IPD에 해당하였고²³⁾ 비교적 초기 질환 상태로(H & Y: 1.5 \pm 0.7) 모두 레보도파(L-dopa)에 치료반응을 유지하고 있었다. MSA 환자는 합의된 진단기준(consensus criteria)에 따라²⁴⁾ probable MSA로 진단된 총 8명의 환자(남:여=6:2, 64.0 \pm 4.5세)가 연구에 포함되었다. MSA와 IPD 환자들을 대상으로 평균 질병 이환 기간과 United Parkinson's Disease Rating Score

Table 1. Demographic Data and Clinical Characterization

Group	Gender (M/F)	Age (yrs)	Duration of illness (yrs)	UPDRS* total	UPDRS* motor	H&Y [†] stage
MSA [‡]	6:2	64.0±5.4	1.8±1.5	80.8±13.9	8.0±4.2	
IPD [§]	9:4	65.5±5.3	2.6±4.8	74.8±9.7	8.7±2.5	1.5±0.7
Control	8:4	59.7±2.2	-	-	-	-

*UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale
[†]H&Y: Hoehn and Yahr (H&Y) stage
[‡]MSA: Multiple system atrophy
[§]IPD: idiopathic Parkinson's disease

(UPDRS)가 측정되었으며, 이들 사이에 통계적인 차이는 없었다. 환자군과 연령이 유사한 건강한 정상인 중 총 12명을 (남:여=8:4, 63.3±5.7세) 정상 대조군으로 정한 후, ¹²³I-FP-CIT SPECT 영상을 획득하여 비교분석 하였다. 환자군 및 대조군에 대한 자료는 Table 1에 도시하였다.

2. ¹²³I-FP-CIT SPECT 영상

모든 환자는 약물 복용력을 검토한 후 ¹²³I-FP-CIT SPECT 검사 전 도파민 운반체에 영향을 미치는 약물(중추신경흥분제, 교감신경자극제, 항우울제 등)의 복용을 중단하게 하였으며, 비교적 도파민 운반체에 영향을 미치지 않는 L-dopa 및 도파민 항진제의 복용은 허용하였다.

185 MBq (4 mCi)의 ¹²³I-FP-CIT (FutureChem Co., Ltd, Seoul, Korea)을 환자에게 정맥 주사하였고, 4시간이 경과한 후 환자를 앙와위 자세로 위치시킨 후 영상을 획득하였다. SPECT 영상은 저에너지 고휘상 평행 조준기를 장착한 이중헤드 감마카메라(ADAC Forte, Philips Medical System, Andover, Massachusetts, USA)를 이용하였고, 159 keV에서 20% 에너지 창을 열어 128×128×16 matrix 크기의 데이터를 구성하였다. 이를 위해 총 25분간 120개의 투사 자료를 stop-and-shoot 모드로 촬영하여 헤드 당 3도씩 영상을 얻었다. 감쇠 보정은 Chang's correction method를 사용하였고(상관계수 0.12 cm⁻¹), 영상은 Butterworth filtered back projections (cut-off, 0.3 cycle/cm: order, 10th)으로 재구성하였다.

3. 영상 분석

¹²³I-FP-CIT SPECT 영상을 얻은 후, 얻어진 영상은 Matlab 6.5 (Mathwork Inc, MA, USA)상에서 구현된 Statistical parametric mapping 2 소프트웨어(SPM 2, University College of London, UK)와 Analyze 7.0 (Analyze Direct Inc., KS, USA)을 이용하여 분석하였다. 정상 대조군 12명의 표준공간에 공간정규화된 ¹²³I-FP-CIT SPECT영상의 평균 이미지를 정합하여 표준 리간드 특이

뇌템플릿을 만들었다. 그 후 각 환자의 ¹²³I-FP-CIT SPECT 영상을 만들어진 뇌템플릿에 어파인 변형(affine transformation)을 적용하여 공간정규화를 하였다. ¹²³I-FP-CIT의 표준 뇌지도와 정상인의 뇌혈류 SPECT를 이용하여 좌, 우 각각에서 미상핵(caudate)과 전·후 피각(putamen)과, 시상하부(hypothalamus), 뇌교(pons) 및 후두엽(occipital lobe)에 표준 관심영역(regions of interests: ROIs)를 설정한 후(Fig. 1), 각각의 표준 관심영역으로부터 국소계수를 계산하였다. 그 중 미상핵과 피각은 주로 도파민 운반체에 의하여 ¹²³I-FP-CIT가 섭취되는 부위로 이 두 영역에서 도파민 운반체에 대한 ¹²³I-FP-CIT의 특이섭취(specific binding)를 구하였고, 시상하부와 뇌교에서의 섭취는 세로토닌 운반체에 의한 특이섭취로 고려하였다. ¹²³I-FP-CIT의 특이적 섭취는 후두엽을 비특이적 결합영역으로 하여 비특이적 결합에 대한 특이적 결합 비율(specific-to-nonspecific ratio, V3")로 같음하였고, 다음과 같은 식을 이용하여 구하였다.

$$V3'' = (\text{Mean count of ROI}) / (\text{Mean count of occipital ROI}) - 1$$

4. 통계 분석

모든 통계분석에는 SPSS12 (SPSS Inc, IL, USA) 프로그램을 사용하였고, 각 통계검사에서 변수는 평균±표준편차(mean±SD)로 표현하였다. 두 검사군 사이의 차이를 비교하기 위해 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)과 사후 검증법(Post-hoc test)으로 Tukey 검증법(Tukey HSD)을 사용하였다. 환자군 사이의 평균 연령, 질병 이환 기간, UPDRS score의 차이를 분석하기 위해 Mann-Whitney test를 사용하였다. 모든 통계분석에서 유의 수준은 p값 0.05로 설정하였다.

결 과

1. 선조체 ¹²³I-FP-CIT의 섭취

IPD 및 MSA 환자군에서 ¹²³I-FP-CIT의 특이 결합에 의

Table 2. Specific Binding of ¹²³I-FP-CIT in the Dopamine Transporter/Serotonin Transporter Predominant Brain Regions in Normal Controls, IPD, and MSA.

Brain regions		V3''		
		Normal controls (n=12)	IPD (n=13)	MSA (n=8)
DAT predominant region [†]	Whole striatum	2.71±0.46	1.69±0.73**	1.75±0.87*
	Caudate	2.91±0.54	1.94±0.89*	1.90±1.07*
	Anterior putamen	2.98±0.51	1.94±0.83**	1.92±0.86**
	Posterior putamen	2.31±0.37	1.28±0.61**	1.47±0.73**
	C/P ratio [§]	1.11±0.06	1.24±0.20	1.07±0.25
SERTpredominant region [‡]	Ant/Post ratio	1.29±0.06	1.55±0.34*	1.32±0.19
	Hypothalamus/midbrain	0.69±0.33	0.64±0.31	0.68±0.51
	Pons	0.33±0.19	0.29±0.19	0.22±0.19

Specific binding of ¹²³I-FP-CIT in the region was calculated by following equation: V3'' (Mean count of ROI)/(Mean count of occipital ROI)-1. And all value are expressed as the average of right and left side.

[†]DAT: dopamine transporter

[‡]SERT: serotonin transporter

[§]C/P ratio: the ratio of V3'' for caudate and putamen

^{||}Ant/Post ratio: the ratio of V3'' for anterior putamen and posterior putamen

*p<0.05 at post-hoc analysis (vs. healthy controls)

**p<0.005 at post-hoc analysis (vs. healthy controls)

^{||}p<0.05 at post-hoc analysis (IPD vs. MSA)

하여 측정된 선조체내의 도파민 운반체 농도는 정상 대조군과 비교하여 전, 후 피각 및 미상체에서 모두 유의하게 낮았다(Table 2). IPD 환자군에서의 전후피각에서의 섭취 비는 1.55±0.33으로 정상군(1.29±0.06) 및 MSA 환자군(1.32±0.19)에 비하여 모두 증가되어 있었다. 또한, 미상핵과 피각의 비(caudate to putamen ration, C/P ratio)도 1.24±0.2로 정상군(1.11±0.06)과 MSA군(1.07±0.25)에 비하여 증가되었으나 유의수준에는 도달하지 못하였다. MSA 환자군의 경우에서는 도파민 운반체 농도의 감소에도 불구하고, 미상핵과 피각비 및 전후 피각의 비는 정상과 차이를 보이지 않았다.

2. 시상하부/중간뇌 및 뇌교에서의 ¹²³I-FP-CIT의 섭취

MSA 환자군은 정상 대조군 또는 IPD 환자군과 비교하여 뇌교의 ¹²³I-FP-CIT의 섭취가 감소되었고, 시상하부에서의 ¹²³I-FP-CIT의 결합은 정상 및 IPD와 차이가 없었다(Table 2). IPD 환자군은 뇌교 및 시상하부에서의 ¹²³I-FP-CIT의 결합에서 정상대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. ¹²³I-FP-CIT의 특이적 결합이 도파민 운반체에 의하여 주로 이루어진 선조체와 세로토닌 운반체에 의한 특이결합이 주로 일어나는 시상하부/중간뇌에서의 ¹²³I-FP-CIT 결합 잠재능 분석 결과는 Table 2 와 Fig. 2 및 Fig. 3에 요약하였고, 각 관심영역의 ¹²³I-FP-CIT 파라메트릭 영상(parametric image)을 도시하였다.

고 찰

본 연구에서는 ¹²³I-FP-CIT SPECT 를 이용하여 IPD 환자와 MSA 환자에서 도파민 운반체 및 세로토닌 운반체에 의한 결합을 영상화하였고, 두 질환의 감별 진단에 있어 ¹²³I-FP-CIT SPECT 유용성을 분석하였다.

이상적인 신경수용체 또는 운반체 영상용 방사성 리간드는 타겟에 대한 친화도와 선택성을 가져야 한다. 그러나 도파민 운반체의 경우 단백질을 구성하는 약 50%정도의 아미노산이 세로토닌 운반체 및 노에피네프린 운반체(norepinephrine transporter)와 동일한 배열과 구성을 가지고 있어 도파민 운반체에만 특이적으로 결합하는 합성물을 찾는 데 어려움이 있다. 잘 알려진 ¹²³I-β-CIT 역시 도파민 운반체뿐만 아니라 세로토닌 운반체에 선택적 친화도를 나타내므로 ¹¹C-DASB나 ¹¹C-McN5652와 같은 선택적 세로토닌 운반체 영상용 방사성 리간드를 대신하여 세로토닌 시스템의 평가에 사용되어 왔다.

본 연구에서 사용한 ¹²³I-FP-CIT는 ¹²³I-β-CIT와 마찬가지로 선조체내 도파민 운반체에 대한 강한 특이 결합을 나타낼 뿐만 아니라^{19,20)} ¹²³I-β-CIT에 비하여 빠른 리간드 동력학적 특성을 가지고 있어, 정맥 투여 후 3-6 시간 이내에 평형상태에 도달하여 조기에 검사가 가능하며, 도파민 운반체에 대한 특이적 결합에 대한 자료를 재현성있게 제시할 수 있다. 지금까지 ¹²³I-FP-CIT를 이용한 생체영상은 ¹²³I-FP-CIT의 도파민 운반체에 대한 높은 선택성에만 초점을 맞추어 선조체의 ¹²³I-FP-CIT 섭취 정도를 측정하고,

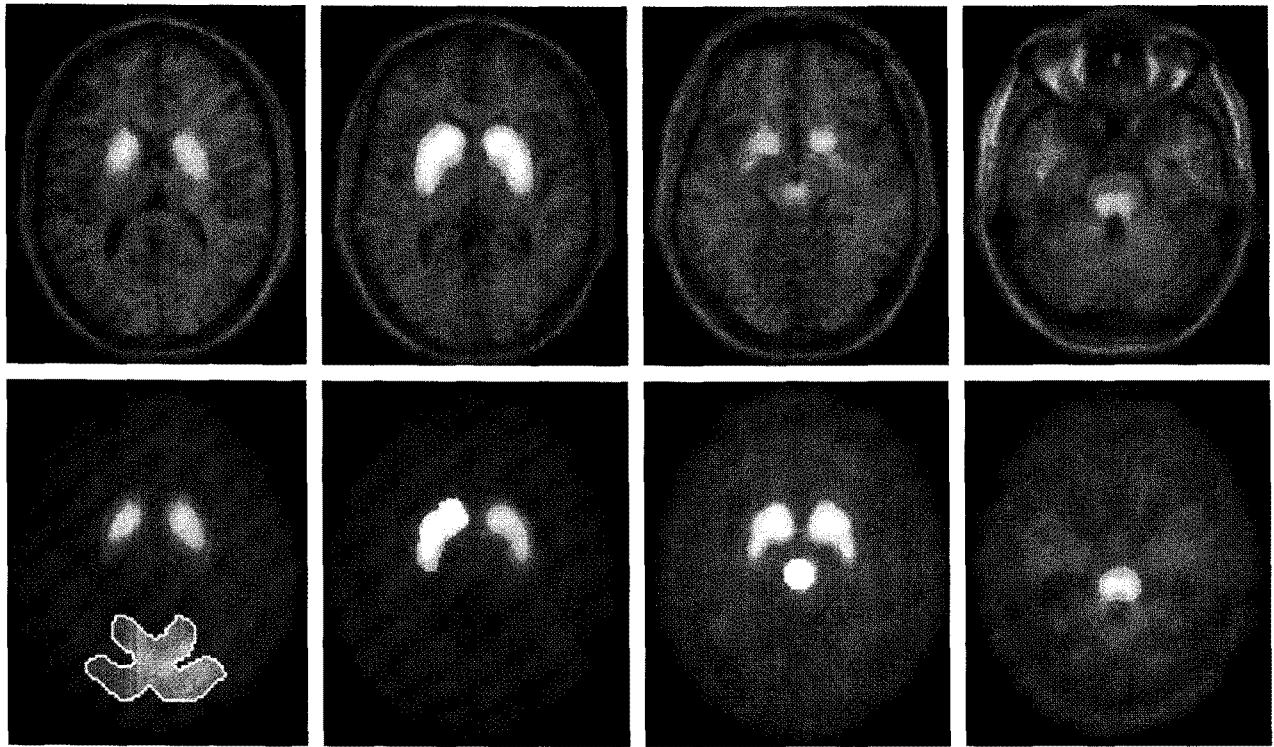


Figure 1. Regions of interests (ROIs) for caudate, anterior and posterior putamen, hypothalamus, pons and occipital cortex are demonstrated on the standard ligand specific template superimposed on the standard MRI.

이를 통한 도파민 신경계 평가에만 그 역할이 한정되어 있어 도파민 신경계 이외의 모노아민 운반체에 대한 평가는 거의 이루어지지 않았다. 그러나 ^{123}I -FP-CIT는 비록 ^{123}I -β-CIT에 비하여 도파민 운반체 결합에 비하여 선택성은 낮으나 세로토닌 및 노어에피네프린 등과 같은 도파민 이외의 모노아민 운반체에 대하여서도 비교적 높은 친화도로 선택적 결합을 한다.^{25,26)} 자가방사기록을 이용한 ^{125}I -β-CIT, ^{125}I -FP-CIT의 뇌조직내 분포 연구에서 도파민 운반체에 대한 선택적 결합에 의한 선조체의 강한 섭취 이외에도 뇌피질과 시상하부에서 ^{125}I -β-CIT이 관찰된다. 또한 상당량의 ^{125}I -FP-CIT가 자가방사선기록에서 용이하게 관찰되며, 세로토닌 및 노어아드레날린(noradrenalin) 재흡수 억제제인 citalopram과 desipramine을 전처치할 때 ^{125}I -FP-CIT의 섭취 대부분이 감소되는 것을 볼 수 있다.²⁷⁾ ^{125}I -FP-CIT의 섭취가 citalopram과 desipramine 투여에 의해 억제되는 현상은 세로토닌 또는 노어에피네프린 운반체에 대한 ^{125}I -FP-CIT의 특이적 결합을 의미하며, 이러한 특성이 *in vivo* 생체영상에서도 관찰할 수 있다.

저자들은 IPD와 MSA에서 도파민 신경계 퇴행에 의한 선조체내 도파민신경 말단의 감소와 이로 인한 도파민 운반체 농도 감소를 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 통하여 확인하였

으며 이는 기존의 연구 결과들과 다르지 않다. IPD 환자는 정상인과 비교하였을 때, 피각 부위에서 도파민 운반체의 현저한 감소를 나타낸 반면 미상핵에서는 도파민 운반체의 감소가 뚜렷하지 않았다. 이러한 섭취양상은 IPD에 특징적인 현상으로 피각내 도파민운반체 농도감소가 먼저 일어나 그 결과 미상핵/피각의 섭취비가 증가하는 것이다. 본 연구에서는 IPD 환자군의 미상핵/피각의 비가 1.24 ± 0.20 으로 정상군의 1.11 ± 0.06 에 비해 높았으나, 그 수준은 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 본 연구의 IPD 환자들이 비교적 조기 질환 상태임을 간접적으로 제시하는 결과라 할 수 있다. 또한 IPD의 경우 피각내에서도 도파민 운반체의 감소가 후측에서 더 심하게 일어나며 질병이 진행됨에 따라 전피각으로 침범하는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 IPD 환자에서 전·후 피각비가 유의하게 증가됨을 확인할 수 있어 이와 일치하는 소견을 보인다. 한편 MSA를 IPD와 비교하였을 때 선조체의 도파민 운반체 감소는 두 환자군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으므로 선조체의 도파민 운반체 농도 평가만으로는 두 질환을 감별 진단하기에 한계가 있었다. 이러한 결과는 도파민 운반체 영상으로 두 질환의 감별 진단을 시도했던 기존의 연구들과 일치한다.¹⁰⁻¹³⁾ 그러나 MSA는 IPD와 달리 피각과 미상핵 두 부위 모두에

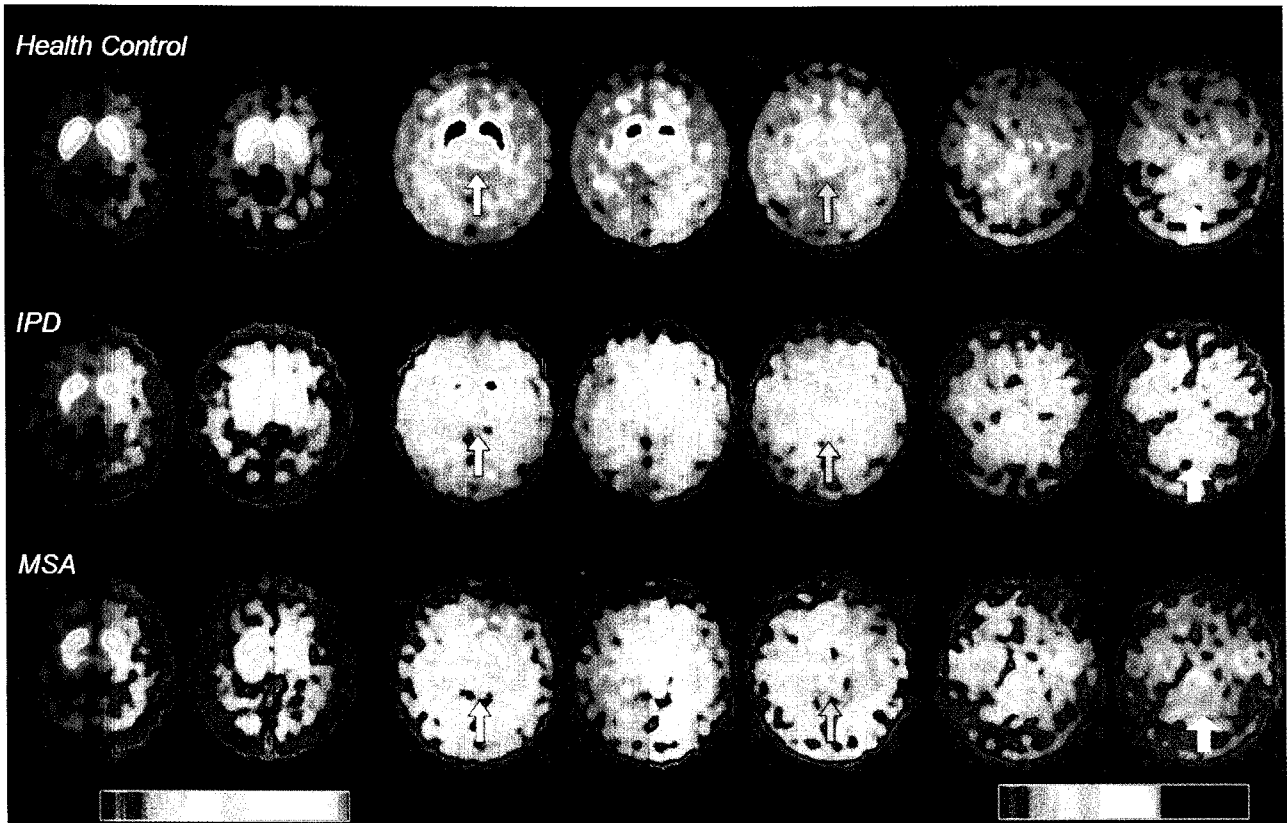


Figure 2. Average images of ^{123}I -FP-CIT in healthy controls (n=12), early IPD (n=13) and MSA (n=8) show different patterns in the decrease of the striatal uptake in IPD and MSA. Preferential dopaminergic neurodegeneration in the posterior putamen in IPD makes "rostrocaudal gradient" of the striatal ^{123}I -FP-CIT uptake. In the hypothalamus (white arrow), the midbrain (gray arrow), and the pons (yellow arrow), SERT are predominantly distributed and the majority of ^{123}I -FP-CIT binding in these brain regions are related to the SERT. Note that the decreased uptake in the pons in MSA compared with that in healthy controls or in IPD.

서 정상 대조군에 비해 뚜렷한 도파민 운반체 감소를 나타내고 도파민 운반체 소실의 전후경사(rostrocaudal gradient)를 보이지 않아서 그 감소 양상이 IPD 환자의 도파민 운반체의 감소와 다름을 알 수 있다.

한편, 본 연구에서는 ^{123}I -FP-CIT SPECT를 이용하여 선조체내의 도파민 운반체를 평가 이외에도 세로토닌/노어에피네프린 모노아민 시스템의 동시 평가 가능성을 확인하고자 하였다. 이를 위해 주로 세로토닌 또는 노어에피네프린 운반체에 의하여 특이적으로 결합되는 ^{123}I -FP-CIT를 시상하부와 뇌교 부위에서 평가하고 정량화하였다. MSA 환자군의 경우, 뇌교 부위의 ^{123}I -FP-CIT의 섭취가 비록 통계적으로 유의한 수준에 도달하지는 못하였으나 정상 및 IPD 환자군에 비하여 낮은 수치를 보여 세로토닌 신경계의 퇴화에 의한 섭취감소를 시사한다. 이러한 소견은 ^{123}I -β-CIT를 이용한 이전의 논문들²⁸⁾에서도 확인할 수 있는데, 이는 뇌교에 주로 존재하는 세로토닌신경세포의 퇴화로 인해 세로토닌 운반체에 특이 결합하는 방사성추적자의 섭취가 감소하는 현상으로 생각되며 뇌교 부위의 ^{123}I -β-CIT 섭취 감

소를 MSA와 IPD의 감별진단에 이용할 수 있을 것으로 기대된다. ^{123}I -FP-CIT는 ^{123}I -β-CIT에 비하여 세로토닌 운반체 및 노어에피네프린 운반체에 대한 친화도가 상대적으로 낮으나 본 연구에서는 뇌교의 ^{123}I -FP-CIT 섭취 감소를 MSA 환자군에서 가시적으로 증명할 수 있었다. 따라서 ^{123}I -FP-CIT 역시 섭취감소를 정량화하여 IPD와의 감별에 이차적인 소견으로 이용할 수 있을 것으로 판단된다. IPD도 질병이 진행됨에 따라 도파민 신경계 이외에도 세로토닌과 노어에피네프린 등의 다른 모노아민 시스템의 퇴화를 동반하기도하나²⁹⁻³³⁾ 세로토닌 신경계 이환 정도는 질병의 진행 정도와 관련이 있으므로 비교적 이환 기간이 짧은 조기 IPD에서는 무시할 수 있는 수준이라 하겠다.^{34,35)}

한편 시상하부에서의 ^{123}I -FP-CIT 섭취는 MSA 및 IPD 환자군과 정상군에서 차이를 보이지 못하였다. 이는 시상하부에 분포하는 세로토닌 운반체에 의한 ^{123}I -FP-CIT 섭취가 인접 선조체의 강한 섭취에 비하여 상대적으로 낮아서 평가에 제한이 생기는 것으로 보인다.

본 연구는 퇴행성뇌질환 또는 이상운동질환 환자를 대

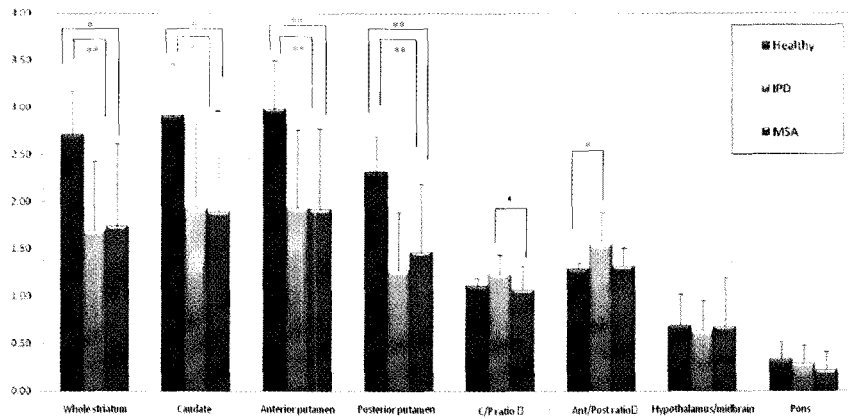


Figure 3. Specific bindings of ¹²³I-FP-CIT in the dopamine transporter/serotonin transporter predominant brain regions compared in normal controls, IPD, and MSA. Specific binding of ¹²³I-FP-CIT (V3'') in each brain regions were compared among normal controls, IPD, MSA groups. As aforementioned equation (see table 2)
¹Ant/Post ratio: the ratio of V3'' for anterior putamen and posterior putamen
 *p<0.05 at post-hoc analysis (vs. healthy controls)
 **p<0.005 at post-hoc analysis (vs. healthy controls)
²p<0.05 at post-hoc analysis (IPD vs. MSA)

상으로 하는 대부분의 다른 연구와 마찬가지로 병리적 확진 없이 임상적 판단에 의하여 질병이 진단, 분류된 상태에서 진행되었다. 또한 연구에 포함된 환자의 대부분이 drug-naïve patient가 아니라는 것이 본 연구의 제한점이라고 할 수 있다.

¹²³I-FP-CIT는 파킨슨병 진단에 ¹²³I-β-CIT와 동등하게 우수한 성능을 보이며 선조체내의 도파민 운반체 농도뿐만 아니라 선조체내 도파민신경세포의 퇴화양상을 잘 구분하여 MSA와 같은 파킨슨증의 감별진단에도 도움을 준다. 비록 도파민 운반체에 비하여 낮은 친화도를 가지나 시상하부 및 뇌교에서 도파민 이외의 모노아민 운반체에 의한 섭취변화를 함께 보여 주므로, 이러한 특성 역시 파킨슨증 감별진단에 보조적 소견으로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 본 연구는 다중계위축증(MSA)과 원발성 파킨슨병(IPD)의 감별 진단을 위하여 ¹²³I-FP-CIT SPECT를 사용하여 선조체내 도파민신경시스템 및 선조체외의 모노아민시스템을 평가하였다. **대상 및 방법:** 총 13명의 IPD 환자(남:여=9:4, 65.5±5.3세), 8명의 MSA 환자(남:여=6:2, 64.0 ± 4.5세), 정상인 12명(남:여=8:4, 63.3±5.7세)에게 ¹²³I-FP-CIT SPECT를 시행하였다. 도파민 운반체 분석을 위해 선조체내 미상핵과 전,후피각에 관심영역을 설정하고

세로토닌 운반체 분석을 위해 시상하부와 뇌교에 관심영역을 각각 정한 뒤 각 부위에서 ¹²³I-FP-CIT의 결합잠재능(binding potential, BP=V3'')을 계산하였다. V3''는 비특이적 결합에 대한 특이 결합의 비율을 이용하여 구하였고 비특이적 결합 부위는 후두엽 영역에서 계수를 측정하였다. **결과:** 선조체 전체 및 미상핵과 전후피각 각각에서의 도파민 운반체의 농도는 MSA와 IPD환자 모두에서 정상인에 비해 현저한 감소를 나타내었다(p<0.05). 특히 IPD환자군에서는 후측 피각에서의 도파민 운반체 농도에 심한 감소를 보여 전후피각비가 정상군에 비하여 유의하게 증가되었으며(1.55±0.34 vs. 1.29±0.06, p=0.026), 미상핵/피각비는 증가된 양상을 보였으나 유의수준에 도달하지는 못하였다(1.24±0.20 vs. 1.11±0.06, p=0.23). MSA의 경우 전후피각비(1.32±0.19)와 미상핵/피각비(1.07±0.25)에서 정상군과 차이가 없었다. 세로토닌 운반체에 의한 뇌교에서의 섭취는 MSA환자군에서 정상군 및 IPD환자군에 비하여 감소되어 있는 경향을 나타내었으며(정상: 0.33±0.19, IPD: 0.29±0.19, MSA: 0.22±0.1) 시상하부에서는 각 군에서 뚜렷한 차이가 없었다. **결론:** 본 연구에서¹²³I-FP-CIT SPECT 영상을 이용하여 IPD와 MSA환자의 선조체 도파민 운반체의 감소정도와 양상을 평가하고, 뇌교 및 시상하부에서의 세로토닌 운반체 섭취의 감소를 평가하였다. ¹²³I-FP-CIT SPECT에 의한 선조체내 도파민 운반체 변화 및 뇌교에서의 세로토닌 운반체의 변화의 가시화 및 정량화는 MSA와 IPD의 조기 감별에 도움이 유용할 것이다.

References

- Bannister R, Oppenheimer DR. Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 1972;95:457-74.
- Spokes EG, Bannister R, Oppenheimer DR. Multiple system atrophy with autonomic failure: Clinical, histological and neurochemical observations in four cases. *J Neurol Sci* 1979;43:59-82.
- Fearnley JM, Lees A. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain* 1990;113:1823-43.
- Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. The clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117:835-45.
- Quinn N. Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;32:1358-63.
- Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, et al. What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study. *Acta Neurol* 1997;54:937-44.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-47.
- Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's disease striatum. *Synapse* 1991;9:43-9.
- Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonism putamen and reduced in caudate nucleus. *J Neurochem* 1991;56:192-8.
- Brücke T, Djamshidian S, Bencsits G, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(suppl 4):2-7.
- Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T, et al. Combination of dopamine transporter and D₂ receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002;17:303-12.
- Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlager W, Deecke L, et al. [¹²³I]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000;15:1158-67.
- Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [¹²³I] beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001;16:1023-32.
- Benarroche EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2004;55:418-22.
- Patel T, Marek K, Innis RB, Seibyl JP. No difference in 5-HT transporter density in idiopathic Parkinson's disease subjects and healthy controls using [¹²³I]-β-CIT SPECT. *J Nucl Med* 2000;41(suppl):221.
- Kim SE, Choi JY, Choe YS, Choi Y, Lee WY. Serotonin transporters in the midbrain of Parkinson's disease patients : a study with [¹²³I]-β-CIT SPECT. *J Nucl Med* 2003;44:870-6.
- Neumeier JL, Wang SY, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³I]-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodo-phenyl)tropane (β-CIT). High affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem* 1991;34:3144-6.
- Boja JW, Mitchell WM, Patel A, Kopajtic TA, Carroll FI, Lewin AH, et al. High-affinity binding of [¹²⁵I]RIT-55 to dopamine and serotonin transporters in rat brain. *Synapse* 1992;12:27-36.
- Booij J, Andringa G, Rijks LJ, Vermeulen RJ, De Bruin K, Boer GJ, et al. [¹²³I] FP-CIT binds to the dopamine transporter as assessed by biodistribution studies in rats and SPECT studies in MPTP lesioned monkeys. *Synapse* 1997;27:183-90.
- Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, et al. [¹²³I] FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:133-40.
- Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G, Winogrodzka A, Wolters EC, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998;39:1879-84.
- Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G, Winogrodzka A, Wolters EC, et al. Iodine-123 N-omega-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998;39:1143-8.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-8.
- Okada T, Fujita M, Shimada S, Sato K, Schloss P, Watanabe Y, et al. Assessment of affinities of beta-CIT, beta-CIT-FE, and beta-CIT-FP for monoamine transporter permanently expressed in cell lines. *Nucl Med & Biol* 1998;35:53-8.
- Neumeier JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, et al. N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 1996;39:543-8.
- Günther I, Hall H, Halldin C, Swahn CG, Farde L, Sedvall G. [¹²⁵I] β-CIT-FD and [¹²⁵I] β-CIT-FP are superior to [¹²⁵I] β-CIT for dopamine transporter visualization : Autoradiographic evaluation in the human brain. *Nucl Med & Biol* 1997;24:629-34.
- Berding G, Brücke T, Odin P, Brooks DJ, Kolbe H, Gielow P, et al. [¹²³I] beta-CIT SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nuklearmedizin* 2003;42:31-8.
- Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998;44:1090-8.
- Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Pirker W, Asenbaum S, Vitouch O, et al. [¹²³I]-beta-CIT SPECT imaging shows reduced brain serotonin transporter availability in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Biol Psychiat* 2000;47:482-9.
- Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Tahahashi J, Hamato H. Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid of Parkinsonian patients and their relations to the severity of symptoms. *Neurosci Lett*, 1993;150:71-4.
- Chinaglia G, Landwehrmeyer B, Probst A, Palacios JM. Serotonergic terminal transporters are differentially affected in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: an autoradiographic study with [³H]citalopram. *Neuroscience* 1993;54:691-9.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RGH, Blessing WW, Geffer

- LB. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 1990;510:104-7.
34. Miyawaki E, Meah Y, Koller WC. Serotonin, dopamine, and motor effects in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:300-310.
35. Haapaniemi TH, Ahonen A, Torniainen P, Sotaniemi KA, Myllylä VV. [¹²³I]beta-CIT SPECT demonstrates decreased brain dopamine and serotonin transporter levels in untreated parkinsonian patients. *Mov Disord* 2001;167:124-30.