

파킨슨병과 본태성 진전의 감별진단에서 I-123 IPT(I-123-N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-cholorophenyl) tropane) 뇌 단일광전자방출 전산화단층촬영의 역할

관동대학교 의과대학 핵의학과¹, 한국원자력연구원 핵의학과², 가천길대학 방사선과³, 연세대학교 의과대학 핵의학과⁴
배문선¹ · 최태현² · 안성민³ · 최재용⁴ · 류원기⁴ · 이재훈⁴ · 유영훈⁴

Differentiation of Parkinson's Disease and Essential Tremor on I-123 IPT(I-123-N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-cholorophenyl) tropane) Brain SPECT

Moonsun Pai, M.D.¹, Tae Hyun Choi, Ph.D.², Sung Min Ahn, M.S.³, Jai Yong Choi, M.S.⁴, Won Gee Ryu, M.D.⁴, Jae-Hoon Lee, M.D.⁴ and Young Hoon Ryu, M.D.⁴

¹Department of Nuclear Medicine, Kwandong University College of Medicine, Koyang, Korea; ²Department of Nuclear medicine, Korea Institute of Radiological and Medical Science, Seoul, Korea; ³Department of Diagnostic Radiology, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea; ⁴Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

Purpose: The study was to assess I-123-N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-cholorophenyl) tropane (IPT) SPECT in differential diagnosis among early stage of Parkinson's disease(PD) and essential tremor(ET) and normal control(NL) groups quantitatively. **Materials and Methods:** I-123 IPT brain SPECT of 50 NL, 20 early PD, 30 advanced PD, and 20 ET were performed at 20 minutes and 2 hours. Specific/nonspecific binding of striatum was calculated by using right and left striatal specific to occipital non-specific uptake ratio (striatum-OCC/OCC). **Results:** Mean value of specific/nonspecific binding ratio was significantly different between advanced PD group and NL group. However, significant overlap of striatal specific/nonspecific binding ratio was observed between PD group and ET group. Bilateral striatal specific/nonspecific binding ratios were decreased in advanced PD. Lateralized differences in the striatal uptake of I-123 IPT correlated with asymmetry in clinical findings in PD group. **Conclusion:** I-123 IPT SPECT may be a useful method for the diagnosis of PD and objective evaluation of progress of clinical stages. Care should be made in the differential diagnosis of early stage of PD and other motor disturbances mimicking PD such as ET in view of significant overlap in striatal I-123 specific/nonspecific binding ratio. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(2):100-106)

Key Words: Dopamine transporter, I-123 IPT SPECT, essential tremor, Parkinson' disease

서 론

파킨슨병은 비교적 흔한 운동장애질환으로 흑질(substantia nigra)의 도파민성 신경세포와 해당되는 기저핵의 도파민 함유 신경말단의 퇴행성 변화에 의하여 발생된다.¹⁻⁴ 파킨슨병의 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않고 있지만, 유전성, 뇌의 동맥경화증, 대사성 장애, 감염, 뇌종양, 외상, 조로 등이 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다.^{5,6} 이러한 흑질-선조체경로(nigrostriatal pathway)의 변성은 도파민뿐만

• Received: 2008. 9. 25. • Revised: 2008. 11. 26.
• Accepted: 2009. 3. 30.
• Address for reprints: Young Hoon Ryu M.D., Department of Nuclear Medicine, Gangnam Severance Hospital, 612 Eonju-ro, Kangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea.
Tel: 82-2-2019-3518, Fax: 82-2-3462-5472
E-mail: ryuyh@yuhs.ac
* 이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 시행하는 한국과학재단의 원자력기술개발사업으로 지원받았습니다.(연구과제 관리코드: M20090062473)

아니라 도파탈탄산효소(dopa decarboxylase), 타이로신 수산화효소(tyrosine hydroxylase), 도파민 대사물질 및 도파민 운반체(dopamine transporter)와 같은 생화학적 지표의 감소를 동반한다.^{1-3,7-11)}

파킨슨병에서 도파민 신경말단의 소실의 정량화를 위하여 PET와 SPECT용 도파민 운반체 영상을 위한 방사성의약품들의 개발의 필요성이 대두되었고 최초로 살아있는 파킨슨병 환자에서 도파민 뉴런의 변성에 따른 신경생화학적 변화의 비침습적인 측정은 6-L-18F-fluoro-DOPA와 PET를 이용하여 도파탈탄산효소를 측정하면서 부터였다.¹²⁾ 도파민 운반체의 영상화를 위한 PET 방사성의약품으로는 C-11 cocaine, C-11 nomifensin, C-11 RTI-55(-CIT), C-11 WIN 35428(CFT), F-18 GBR 13119, F-18 β -CIT-FP 등이 개발되었다. 또한 SPECT용 방사성의약품은, I-123 RTI-55(β -CIT)와 I-123 FP-CIT, I-123 N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl) tropane(IPT)가 개발되어 최근 활발히 연구가 진행되고 있으며^{5,13,14)} 그 중 β -CIT와 IPT가 가장 많이 사용되고 있다.

지금까지 살아있는 사람에서 파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상적인 소견에 의존하여 왔으며, 이에 따른 조기 진단의 어려움, 진단의 오류, 질병 진행 정도의 평가와 추적을 위한 객관적, 정량적 지표의 미흡함 등이 파킨슨병의 진단과 추적에 문제점으로 지적되어 왔다.^{5,15,16)} 파킨슨병의 진단이 거의 전적으로 서서히 진행되는 진전(tremor), 경직(rigidity), 운동완서(bradykinesia) 등의 특징적인 운동장애를 포함한 임상적인 진단 기준에 의존하기 때문에 비슷한 임상 양상을 보일 수 있는 본태성 진전이나 뇌혈관 질환에 따른 운동장애 등 다른 운동장애 질환군들과 다중계위축(multisystem atrophy), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy) 등 파킨슨증(parkinsonism)을 일으키는 다른 질환군들을 감별하는 것은 환자의 진단 자체와 관리 측면에서만이 아니라 치료 방침의 결정에 있어서도 매우 중요하다. 도파민 운반체의 수가 도파민 신경말단의 밀도가 비례한다는 전제 아래 I-123 IPT와 SPECT를 이용한 도파민 운반체의 밀도 측정을 통한 검사 방법은 전술된 문제점을 해결해 줄 수 있는 가능성 있는 방법으로 보고되고 있고 좋은 결과를 보고한 임상 연구 결과들이 보고되고 있다.^{5,6,17-20)}

하지만 아직까지 조기 파킨슨병 환자군과 본태성진전 등의 다른 운동장애 질환군들은 물론 정상 대조군과의 감별을 위한 적용 가능한 cut-off value조차 제시되어 있지 않은 상태이다. 따라서 본 연구에서는 I-123 IPT SPECT를 이용

하여 파킨슨병 환자군과 본태성 진전 등의 다른 운동장애 질환군, 정상 대조군에서 선조체의 도파민 특이결합과 후두엽 뇌피질간의 비특이 결합비를 비교해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

정상 대조군 50명(남36, 여14, 나이 24 \pm 14세, 이하 평균 \pm 표준편차)과 초기 파킨슨병 환자군 20명(남6, 여14, 나이 58 \pm 12세), 진행된 파킨슨병 환자군 30명(남13, 여17, 나이 63 \pm 11세), 본태성 진전 환자군 20명(남19, 여1, 나이 39 \pm 9세)을 대상으로 연구를 시행하였다. 초기 파킨슨병 환자는 유병 기간이 3년 이하, H&Y stage 2 이하이고 진행성 파킨슨병 환자는 유병기간 4년 이상, H&Y stage 2-4 였다. 두 명의 경험있는 신경과 의사가 환자들의 비디오를 분석했으며 모든 환자에서 안정진전 보다 체위성 진전이 두드러졌다. 파킨슨병 환자의 유병기간은 3.55 \pm 1.81년 이었고 H&Y 평균은 1.73 \pm 0.47 이었다.

2. I-123 IPT의 표지 방법

Sn-IPT와 I-123을 이용하여 I-123 IPT를 만드는 과정은 다음과 같이 하였다. 95%의 에탄올을 만든 후 이중 50 μ l를 주사기를 이용하여 Sn-N-(3-iodopropene-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl) tropane (IPT) 반응 vial에 넣었다. I-123은 activated charcoal을 이용하여 free iodine을 trapping 한 후 dose calibrator를 이용하여 방사능을 측정하였다. 포화 NaHCO₃와 NaHSO₃ 용액을 만든 후 NaHCO₃의 PH를 측정하였다. C-18 SEP-PAK cartridge (130 mg, 0.3 ml void column, Waters, Millipore Corp. Milford MA)를 1 ml의 95% 에탄올로 세척한 후 3-5 ml의 증류수로 다시 세척하였다. 1N HCl 100 μ l를 I-123에 넣고 혼합한 후 이 용액을 Sn-IPT 용액으로 옮기고, Sn-IPT 용액에 30% H₂O₂ 30 μ l를 넣은 후 실온에서 10분간 반응시켰다. 10분간 포화 후 NaHSO₃ 100 μ l를 혼합하여 표지반응을 정지시키고, activated charcoal을 이용하여 free iodine을 거른 후 charcoal filter에 걸린 free iodine 양을 측정하였다. 이 용액을 시험관에 옮긴 후 1.5 ml의 포화 NaHCO₃로 세척하여 다시 시험관에 더하여, 용액을 C-18 SEP-PAK cartridge에 통과시킨 후 증류수 5-10 ml로 다시 세척하였다. 1% NH₃OH를 함유한 증류수로 만든 70-80% 에탄올로 elution하여, elution volume은 5-7 ml가 되도록 하였다. 1 mg/ml 농도의 ascorbic acid 100 μ l를 혼합 한 후, solution의 PH를 4.5-6.5로 조정하였다. 0.2 μ m pore 크기의 filter를

Table 1. I-123 IPT Binding Ratios (Striatal Activity-Occipital Activity/Occipital Activity) of Patient Groups at 20 min and 2 hr

	20 minutes (mean±2SD)	2 hours (mean±2SD)
Normal control (n=50)	3.56±2.04	3.81±1.71
Essential tremor (n=20)	3.03±1.75	3.22±1.62
Early PD ^{o)} (n=20)	2.25±1.92	2.48±1.78
Ipsilateral		2.74±1.23
Contralateral		2.23±1.68
Advanced PD (n=30)	1.19±1.12	1.14±1.09

^{o)}Parkinson's disease

먼저 1 ml의 생리식염수로 세척하고 다시 95% 에탄올 몇 방울로 씻은 후 용액을 filter하고 I-123 양을 측정하였다.

3. I-123 IPT의 정도관리

I-123 IPT중 한 방울을 TLC에 점적한 후 TLC를 용매 (ethylacetate 85%, methanol 10%, triethylamine 5%)에 담고 반응시간인 약 20분 동안 기다려 반응 후 TLC를 15 조각으로 자른 후 시험관에 담아 감마카운터에 각 조각을 방사능 계수하여 IPT 정점을 찾고 표지 효율(labeling efficacy)을 구하였다.

4. SPECT 영상

I-123 IPT SPECT 촬영 3일전부터 모든 정상인과 환자군에서 갑상선 보호를 위하여 약 300 mg의 Lugol 용액을 마시게 하였다. I-123 IPT 5.07±1.28 mCi (187.59±47.36 MBq) 주사 후 20분과 120분에 중간 에너지용 조준기를 장착한 이중 헤드 SPECT 카메라(Siemens MultiSPECT-II)를 이용하여 SPECT camera와 중간에너지 조준기를 이용하여 SPECT 영상을 얻었다. Data 획득을 위한 매개변수는 13.5 cm의 회전반경, 159 KeV 중심 20% 에너지 식별 영역, 180개의 투사 각, 64×64 매트릭스로 step and shoot 방법을 이용하였다.

5. 영상분석

획득된 영상들은 차단주파수(cut-off frequency) 0.75 cycles/cm 인 Hamming filter를 이용 재구성하였다. 재구성된 영상들은 Chang의 감쇠보정방법을 이용하여 I-123 감쇠에 대하여 보정하였다. 비교적 뇌의 경계 부분이 명확한 20분 영상을 참조하여 AC-PC(anterior commissure-posterior commissure) 선으로 re-slicing 한 후 영상이 기울어졌을 경우 transaxial 영상을 참고로 회전하였다. 관심영역은 고정된 원형 영역을 그려 각각 좌측 선조체(striatum), 우측 선조체 그리고 후두엽 뇌피질(OCC)에 두고 관심영역

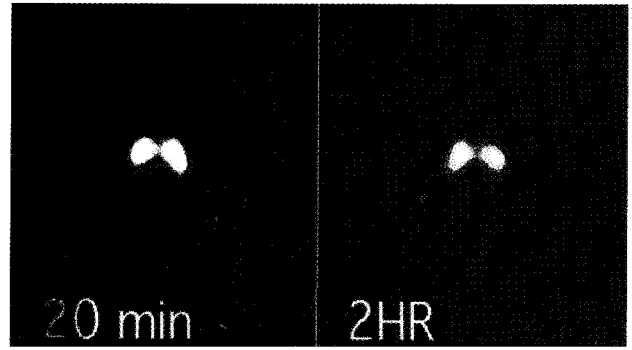


Figure 1. SPECT images of a normal control show intense, symmetric I-123 IPT uptake in both striatum at 20 min and 2 hr.

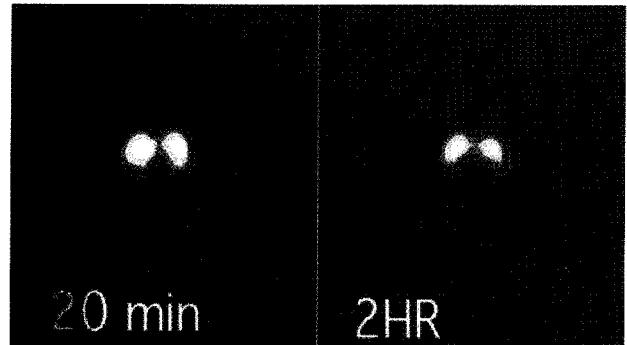


Figure 2. SPECT images of a patient with essential tremor show intense, symmetric I-123 IPT uptake in both striatum at 20 min and 2 hr.

평균 값을 구하였다. 얻어진 관심영역 평균 값은(striatum-OCC)/OCC의 비로 나타내었다.

6. 통계분석

또한 주사 후 20분과 2시간에 얻어진 선조체의 특이 결합과 비특이 결합(OCC)의 비(striatum-OCC)/OCC를 측정하여 각 군간의 차이를 정량적으로 비교하였다. 파킨슨 환자에서는 증상이 심한쪽과 반대쪽의 특이/비특이 결합비를 구하여 비교하였다. ANOVA를 이용하여 각 환자군의 특이/비특이 결합비를 같은 연령군의 정상대조군과 비교하였다.

결 과

1. I-123과 Sn-IPT 표지

I-123과 Sn-IPT에 대한 평균 표지 효율은 93.24±3.85%로 매우 우수하였다.

2. I-123 IPT SPECT 영상

모든 정상 대조군과 파킨슨병 환자군 그리고 본태성 진

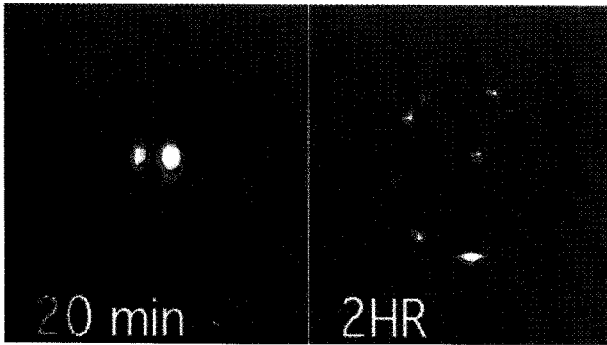


Figure 3. I-123 IPT SPECT images of a patient with advanced Parkinson's disease show asymmetric striatal uptake at 20 min and severe decrease in specific I-123 IPT uptake at 2 hr.

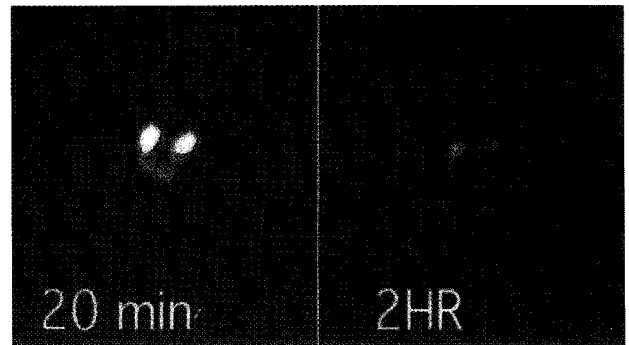


Figure 4. I-123 IPT SPECT images of a patient with early Parkinson's disease show asymmetric striatal uptake at 20 min and decrease of specific I-123 IPT binding at 2 hr.

전 환자군에서 I-123 IPT SPECT 영상을 얻었다. I-123 IPT 투여 후 20분 및 2시간의 특이/비특이 결합비는 진행된 파킨슨병 및 초기 파킨슨병 환자군에서 정상 대조군 보다 유의하게 낮았다($p < 0.01$) (Table 1). 정상 대조군과 본태성 진전 환자군에서는 2시간 영상이 20분 영상에 비하여 특이/비특이 결합비가 유의하게 높았고 표준 편차도 적게 나타났다($p < 0.01$). 그러나 진행된 파킨슨병환자에서는 20분 영상과 2시간 영상에서 특이/비특이 결합비가 유의한 차이가 없었다($p = 0.13$) (Table 1).

정상군과 본태성 진전 환자군(Fig. 1, 2)의 I-123 IPT SPECT 영상에서 20분에 양측 대뇌 선조체 부위에 높은 섭취가 관찰되고, 2시간 영상에서도 양측 선조체에 높은 섭취가 대칭적으로 관찰되었다. 이에 반해 진행된 파킨슨 환자(Fig. 3)에서는 20분에 대뇌 선조체 부위에 섭취가 관찰되었으나, 2시간 영상에서는 양측 선조체에 비하여 배후방사능이 더 높아 양측 선조체의 특이 결합이 매우 심하게 감소된 것을 알 수 있었다. I-123 IPT 투여 후 20분 및 2시간의 특이/비특이 결합비는 초기 파킨슨 환자보다 진행된 파킨슨 환자에서 더욱 감소하였다.

초기 파킨슨 환자 20명중 편측 증상을 보인 7명의 환자에서 I-123 IPT SPECT상의 좌우측 선조체간의 특이 결합/비특이 결합비 간의 차이를 이용한 편측화 결과는 임상 증상의 편측화와 일치하였다. 또한 편측 파킨슨병 환자에서 I-123 IPT의 특이/비특이 결합비는 증상이 나타난 반대측 선조체뿐만 아니라 같은 쪽 선조체도 정상 대조군이나 본태성 진전군에 비하여 유의하게 감소되어 있었다. 초기 파킨슨병 환자의 영상(Fig. 4)에서는 20분 영상에서 양측 선조체 주위와 시상하핵(subthalamic nucleus) 부위에 높은 섭취가 관찰되었으나 2시간 영상에서는 우측 보다 좌측 선조체의 섭취가 심하게 감소된 소견을 보여주고 있다. 이 환자는 우측 상지에 더 심한 임상 증상의 편측화를 보이는 환

자로 2시간 영상에서 임상 증상이 있는 반대편 선조체의 섭취가 더욱 감소한 소견을 보여 임상 증상과 잘 연관되었고 동측의 선조체도 정상에 비하여 감소된 섭취를 보여 양측 선조체가 동시에 침범되었음을 시사한다. 초기 파킨슨병 환자군과 본태성 진전 환자군 사이에 I-123 IPT의 특이/비특이 결합비는 상당히 중첩되어서 초기 파킨슨병과 본태성 진전군의 감별에는 단순한 cut-off 치의 설정에 제한이 있었다.

고 찰

파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상 소견에 의존하기 때문에 최근의 연구 결과에서도 서서히 진행되는 진전(tremor), 경직(rigidity), 운동완서(bradykinesia) 등의 특징적인 운동장애를 포함한 임상적 진단 기준에만 근거하여 진단을 할 경우 상당한 오진의 가능성이 있음을 보고하고 있으며 비슷한 임상 양상을 보일 수 있는 본태성 진전이나 뇌혈관 질환에 따른 운동장애 등 다른 운동장애 질환군들과 다중계위축(multisystem atrophy), 진행성핵상 마비(progressive supranuclear palsy) 등 파킨슨증(parkinsonism)을 일으키는 질환군들과의 감별에 있어서도 어려움이 많다.^{5,6)} 게다가 이러한 운동 장애는 선조체 도파민 중 대략 적어도 70%-80% 정도가 손실되어야 나타나기 시작하므로 임상 증상의 발현까지 상당히 긴 기간의 잠복기(latent period)가 있게 된다.^{5,21)} 이러한 사실로 미루어 볼 때 임상적 진단 기준 이외의 파킨슨병의 진단의 정확도를 높이기 위한 다른 노력이 필요함을 시사한다.

CT나 MRI 같은 해부학적 영상에서는 특징적인 소견이 없고 정상으로 나타나는 경우나 대뇌 피질의 위축과 같은 비특이적인 소견만이 보고되고 있어 진단에 도움을 주지 못한다.²²⁻²⁴⁾ Tc-99m HMPAO나 Tc-99m ECD등을 이용한

뇌혈류 SPECT에서는 비교적 특징적인 기저핵의 혈류 감소를 보이는 헌팅톤병과는 달리 파킨슨병에서는 특징적인 뇌혈류 변화 소견을 관찰하기 어려우며 대뇌 혈류의 미만성 감소 또는 치매가 동반된 환자에서는 알츠하이머병에서 나타나는 것과 구분이 안 되는 비특이적 측두-두정엽 대뇌 피질의 혈류 저하가 나타나기도 한다. 기저핵의 혈류변화에 대해서는 보고에 따라 다양하며 일관성이 없으나 일반적으로 파킨슨병에서 기저핵의 혈류는 정상으로 유지된다고 보고되고 있어 뇌혈류 SPECT도 파킨슨병의 진단에 도움을 주지 못한다.^{23,25)}

PET와 SPECT는 파킨슨병 환자의 선조체 신경 말단의 기능의 변화를 in vivo로 관찰할 수 있는 유용한 비침습적인 방법으로 알려지고 있으며 도파민 신경말단의 분포를 나타내는 추적적표로서의 역할을 한다. 지금까지 여러 가지의 I-123에 표지된 코카인이나 tropane을 기본으로 유도된 SPECT용 방사성의약품들이 파킨슨병의 진단에 사용되었고 Marek 등과 Staffen 등의 보고에 의하면 I-123 RTI-55 (β-CIT)를 이용한 도파민 운반체 영상 연구에서 운동 증상이 나타나기 전 환자에 있어서의 조기 진단이 가능함을 보고한 바 있으나 I-123을 이용한 연구의 제한점과 비교적 높은 검사 비용 등이 광범위한 임상적 적용에 제한점이 될 수 있다고 지적된 바 있다.^{5,15)}

I-123 β-CIT는 뇌내의 도파민운반체의 변화를 평가하는 우수한 방법이지만 주사 후 18-24시간 후에 최고 선조체 섭취에 도달하므로 18-24시간이 되어야 검사가 가능하므로 시간이 오래 걸리고 외래환자의 경우 환자가 두 번 방문해야 하는 불편함이 있으며, I-123 IPT에 비하여 검사 비용도 더 들고, 검사에 불편한 점이 많다.^{5,15)} I-123 IPT는 이에 반하여 방사화합물의 표지 및 검사 방법이 비교적 간단하고 빠른 약력학을 보이기 때문에 주사 후 1-2시간에 최고 선조체 섭취를 보여 조기 영상을 얻을 수 있어 검사시간이 2시간으로 훨씬 짧다.^{5,6,17,18)} 최근에는 국내에서 I-123이 싸이클로트론에서 일주일에 한번 밖에 생산되지 않는 단점 및 I-123에 포함되는 고에너지 성분 때문에 발생하는 산란과 조준기 격벽 통과로 인한 영상의 질 저하와 정량 분석시의 어려움을 개선하고자 Tc-99m을 사용한 도파민 운반체 영상을 위한 방사성 동위원소화합물로서 Tc-99m TRODAT-1과 Tc-99m TECHNIPINE을 이용한 성공적인 연구결과가 발표되었으나 아직까지는 국내에서는 상용화되고 있지 않다.^{16,26-29)}

SPECT를 이용하여 도파민 수용체를 영상화하고 그 영상으로부터 수용체를 정량적으로 분석하는데는 여러 가지 기술적인 어려움이 있다. 그 중 입력 함수(input function)

를 얻기 위해 짧은 시간 안에 여러 번 혈액을 얻어야 하며 특수 장비도 필요하다.¹⁸⁾ 그러므로 입력 함수가 사용되지 않는 도파민 운반체 데이터 분석을 위해 일반적으로 단순화된 분석 방법을 많이 사용하여 왔으며 I-123 IPT SPECT를 이용한 도파민 수용체 측정의 주사 후 115분에서의 선조체/후두엽 섭취비(striatum/OCC), (striatum-OCC)/OCC 섭취비, 그리고 주사 후 0분부터 5분 간격으로 2시간동안 측정된 특이결합 등의 방법을 사용한 연구들이 보고되어 있다.^{17,18,30)} 특이결합비율 분석방법은 수용체에 관련되지 않은 요소들-주변 제거(peripheral clearance), 혈장단백질 또는 뇌조직에 대한 비특이결합, 국소 뇌혈류-과 어느 시간의 동적 데이터를 사용하는나에 의해 영향을 받는다. 최근에는 간편하고 비침습적인 방법으로 보편적으로(striatum-OCC)/OCC 섭취비가 사용되고 있다.^{18,26)}

하지만 이러한 파킨슨병의 조기 진단을 위해서는 다른 비슷한 임상 양상을 보일 수 있는 본태성진전이나 뇌혈관 질환에 따른 운동장애 등 다른 운동장애 질환군들과의 감별이 중요한데 이중 본태성진전은 가장 흔한 운동 장애 질환중의 하나로 주로 상지의 원위부를 침범하는 4-12 Hz의 체위상 진전을 특징으로 한다.³⁰⁻³³⁾ 본태성진전은 정의상 파킨슨병을 포함한 다른 신경학적인 결손이 없어야 하지만 본태성진전이 있는 노인 환자들에서는 안정시 진전과 stooped posture, 표정 없는 얼굴, arm swing의 감소, 경미한 강직(rigidity) 등의 정도의 파킨슨병에서 볼 수 있는 임상증세가 동반될 수 있다.^{30,33)} SPECT와 PET를 이용한 기존의 연구에서는 본태성 진전 환자에서는 흑질-선조체간의 신경 손실이 없으므로 파킨슨병과 본태성 진전환자의 감별에 유용한 방법이 될 수 있을 것이라 제안된 바 있다.³³⁾

본 연구에서도 I-123 IPT 투여 후 20분 및 2시간의 특이결합/비특이결합 비율(striatum-OCC/OCC)은 진행된 파킨슨병 환자에서 감소하는 경향을 보였는데 정상 대조군과 본태성진전군에서는 2시간 영상이 20분 영상 보다 섭취율도 높았고 표준 편차도 적게 나타난 반면 진행된 파킨슨병 환자에서는 20분 영상과 2시간 영상에서 섭취율과 표준 편차에 특별한 차이가 없었다. 이것은 정상 대조군이나 본태성 진전 환자군에서는 배후 방사능 영역인 후두엽 부위의 방사능이 감소하는 반면 특이결합에 의해 선조체의 방사능은 지속적으로 유지되기 때문이고 진행된 파킨슨병 환자에서는 시간이 지남에 따라 후두엽의 배후 방사능과 선조체에서의 특이결합에 의한 방사능도 도파민 뉴우론의 소실로 인하여 같이 감소하기 때문으로 생각할 수 있다. 파킨슨병 환자에 있어 임상증상의 편측화와 I-123 SPECT상의 특이결합/비특이결합 비율을 이용한 편측화 결과는 잘 일

치하였는데 침범된 측의 선조체뿐만 아니라 반대편의 선조체에서도 정상군이나 본태성 진전군에 비하여는 유의한 특이/비특이 결합비의 감소를 확인할 수 있어서 파킨슨병이 정도의 차이는 있지만 양측 선조체를 모두 침범함을 알 수 있었다.

초기 파킨슨병의 진단과 다른 운동질환군과의 감별을 위해서는 사용 가능한 cut-off value가 필요한데 I-123 IPT SPECT를 이용한 기존의 연구에서는 카메라의 특성, 연구 그룹의 대상군 및 관심 영역과 배후 방사능 영역 선택에서도 일관된 방법이 현재까지 확립되어 있지 않은 상태이다. 본 연구에서는 정상 대조군과 파킨슨병 환자군 그리고 파킨슨병과 유사한 임상 증상을 보일 수 있는 운동 장애군 중 대표적인 본태성진전 환자군을 대상으로 cut-off value를 알아보고 각 군간의 특이결합/비특이 결합비의 평균값간의 유의한 차이를 보였으나 상당한 부분이 중첩됨을 관찰할 수 있었다. 이러한 특이결합/비특이 결합비의 각 군간의 중첩은 특이결합/비특이 결합비만을 파킨슨병의 진단의 척도로 삼는다는 제한점이 있을 것임을 시사한다. 또한 본 연구에서와 사용된 방법과 같이 정량적인 분석에서 배후 방사능의 기준으로 삼는 관심영역의 설정에 조작자에 의한 bias가 생길 가능성이 있는 점도 고려 대상이 되어야 하며, 정성적인 분석과도 같이 상관하여 분석이 되어야 할 것임을 시사한다.

결론적으로 I-123 IPT SPECT는 진행된 파킨슨병의 진단과 치료에 따른 임상경과의 객관적인 지표로서의 역할을 할 수 있을 것으로 생각되나 초기 파킨슨병과 파킨슨증을 유발하는 운동질환군과의 감별진단에 있어서는 선조체의 특이/비특이 결합비를 cut-off 값으로 사용하는데에 신중을 기해야 할 것이다.

요 약

목적: 파킨슨병은 비교적 흔한 운동장애질환으로 흑질(substantia nigra)의 도파민성 신경세포와 해당되는 기저핵의 도파민 함유 신경말단의 퇴행성 변화에 의하여 선조체에서의 도파민 운반체 농도도 감소하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 I-123 IPT SPECT에서 선조체의 도파민 특이결합과 후두엽 뇌피질의 비특이 결합비를 이용하여 초기 및 진행된 파킨슨병 환자군과 본태성 진전 등의 다른 운동장애 질환군, 정상 대조군에서 도파민 운반체 영상을 비교하였다. **대상 및 방법:** 정상 대조군 50명과 초기 파킨슨병 환자군 20명, 진행된 파킨슨병 환자군 30명, 본태성 진전 환자군 20명을 대상으로 I-123 IPT를 정맥 주사후 20분과

2시간 후에 SPECT 영상을 획득하고 재구성하였다. 후두엽에 배후방사능 관심영역을 그리고 선조체의 I-123 IPT의 특이/비특이 결합비를 구하여 각 군간의 차이를 정량적 및 정성적으로 비교하여 보았다. **결과:** 선조체의 I-123 IPT의 특이/비특이 결합비는 진행된 파킨슨병 환자군과 정상 대조군에서는 평균값의 차이가 유의하였다. 그러나 초기 파킨슨병 환자군과 본태성 진전 환자군 사이에는 특이/비특이 결합비가 중첩됨이 관찰되었다. 정상 대조군과 본태성 진전 환자군에서는 2시간 영상이 20분 영상에 비하여 특이/비특이 결합비도 높게 나타났고 표준 편차도 적었다. 진행된 파킨슨병 환자에서는 20분 영상과 2 시간 영상의 특이/비특이 결합비는 차이가 없었고 그 값도 낮았다. 편측 파킨슨병 환자에서 I-123 IPT의 특이/비특이 결합비는 증상이 나타난 반대측 선조체뿐만 아니라 같은측 선조체에서도 감소되어 있었다. 초기 파킨슨 환자 20명 중 편측 증상을 보인 7명의 환자에서 I-123 IPT SPECT상의 좌우측 선조체간의 특이/비특이 결합비 간의 차이를 이용한 편측화 결과는 임상 증상의 편측화와 일치하였다. **결론:** I-123 IPT SPECT는 진행된 파킨슨병의 진단과 치료에 따른 임상경과 진행의 객관적인 지표로서의 역할을 할 수 있을 것으로 생각되며 임상 증상이 발현되기 전단계의 초기 파킨슨병의 진단이나 파킨슨병과 유사한 운동증상을 보일 수 있는 다른 운동질환군과의 감별진단에 있어서는 각 군간의 중첩되는 비율이 있으므로 적용에 신중을 기해야 하겠다.

References

- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-55.
- Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical physiology of Parkinson's disease. *Arch Neuro* 1987;45:19-23.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopaminergic loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876-80.
- Rinne JO, Laihinen A, Nägren K, Bergman J, Solin O, Haaparanta M, et al. PET demonstrates different behaviour of striatal dopamine D-1 and D-2 receptors in early Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1990;27:494-9.
- Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171-82.
- Tatsch K, Schwarz J, Mozley PD, Linke R, Pogarell O, Oertel WH, et al. Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [¹²³I]IPT and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl*

- Med* 1997;24:415-21.
7. Goto S, Hirano A, Matsumoto S. Subdivisional involvement of nigrostriatal loop in idiopathic Parkinson's disease and striatonigral degeneration. *Ann Neurol* 1989;26:766-70.
 8. Hirai M, Kitamura N, Hashimoto T, Nakai T, Mita T, Shirakawa O, et al. [³H]GBR-12935 binding sites in human striatal membranes: binding characteristics and changes in parkinsonians and schizophrenics. *Jpn J Pharmacol* 1988;47:237-43.
 9. Janowsky A, Vocci F, Berger P, Angel I, Zelnik N, Kleinman JE, et al. [³H]GBR-12935 binding to the dopamine transporter is decreased in the caudate nucleus in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1987;49:617-21.
 10. Maloteaux JM, Vanisberg MA, Laterre C, Javoy-Agid F, Agid Y, Laduron PM. [³H]GBR 12935 binding to dopamine uptake sites: subcellular localization and reduction in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Eur J Pharmacol* 1988;156:331-40.
 11. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983;275:321-8.
 12. Ciliax BJ, Heilman C, Demchyslyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, et al. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci* 1995;15:1714-23.
 13. Church WH, Justice JB Jr, Byrd LD. Extracellular dopamine in rat striatum following uptake inhibition by cocaine, nomifensine and bsztropine. *Eur J Pharmacol* 1987;139:345-8.
 14. 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* 1989;4:371-7.
 15. Hurd YL, Ungerstedt U. Cocaine: an in vivo microdialysis evaluation of its acute action on dopamine transmission in rat striatum. *Synapse* 1989;3:48-54.
 16. Huang WS, Lin SZ, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with ^{99m}Tc-TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med* 2001;42:1303-8.
 17. Kim HJ, Lim JH, Yang SO, Ryu JS, Choi YY, Lee MJ et al. I-123 IPT SPECT Dopamine Reuptake Site Imaging : Differences in Normal Controls and Parkinson's Patients by Semiquantitative analysis. *Korean J Nuc Med* 1996;30:35-46.
 18. Kim HJ, Im JH, Yang SO, Moon DH, Ryu JS, Bong JK, et al. Imaging and quantitation of dopamine transporters with iodine-123-IPT in normal and Parkinson's disease subjects. *J Nucl Med* 1997;38:1703-11.
 19. Im JH, Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Differential patterns of dopamine transporter loss in the basal ganglia of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: Analysis with [¹²³I]IPT single photon emission computed tomography. *J Neurol Sciences* 2008;244:103-9.
 20. Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:454-62.
 21. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:672-81.
 22. Johnson KA, Davis KR, Buonanno FS, Brady TJ, Rosen TJ, Growdon JH. Comparison of magnetic resonance and Roentgen ray computed tomography in dementia. *Arch Neurol* 1987;44:1075-80.
 23. Kohira I. The use of magnetic resonance imaging (MRI) and single photon emission computed tomography (SPECT) for the differential diagnosis of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders presenting as parkinsonism. *Nippon Rinsho* 1997;55:39-42.
 24. Okada J, Peppard R, Calne DB. Comparison study of positron emission tomography, X-ray CT and MRI in parkinsonism with dementia. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1989;49:643-56.
 25. Liu RS, Lin KN, Wang SJ, Shan DE, Fuh JL, Yeh SH, et al. Cognition and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1992;13:744-8.
 26. Kim HJ, Bong JK, Lee HK. Comparison Studies of SPECT Dopamine Transporter Imaging and Noninvasive Quantification using Tc-99m TRODAT-1 and I-123 IPT. *Korean J Nuc Med* 1998;32:10-19.
 27. Bao SY, Wu JC, Lo WF, Fang P, Liu ZL, Tang J. Imaging of dopamine transporters with technetium-99m TRODAT-1 and single photon emission computed tomography. *J Neuroimaging* 2000;10:200-3.
 28. Madras BK, Jones AG, Mahmood A, Zimmerman RE, Garada B, Holman BL, et al. Technepine: a high-affinity 99m-technetium probe to label the dopamine transporter in brain by SPECT imaging. *Synapse* 1996;22:239-46.
 29. Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plössl K, Stern MB, Siderowf A, et al. Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med* 2000;41:584-9.
 30. Mozley PD, Kim HJ, Gur RC, Tatsch K, Muenz LR, McElgin WT, et al. Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nucl Med* 1996;37:1965-70.
 31. Britton TC. Essential tremor and its variants. *Curr Opin Neurol* 1995;8:314-9.
 32. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quim N, Mathias CJ, et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992;31:184-92.
 33. Lee MS, Kim YD, Im JH, Kim HJ, Rinne JO, Bhatia KP. ¹²³I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52:1422-6.