

^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용한 어린이 국소뇌혈류의 정량적 분석 : 정량적 지표들의 참고값 및 연령에 따른 변화

서울대학교 의과대학 내과학교실

김상은 · 이동수 · 정준기 · 이명철 · 고창순

정신과학교실

조 수 철

신경과학교실

홍승봉 · 윤병우 · 노재규 · 명호진

= Abstract =

Regional Distribution of Cerebral Blood Flow in Childhood Measured by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT : Reference Values of Semiquantitative Indices and Effect of Age

Sang Eun Kim, M.D., Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D.
Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Soo-Churl Cho, M.D.

Department of Psychiatry

Seung Bong Hong, M.D., Byung-Woo Yoon, M.D., Jae Kyu Roh, M.D. and Ho Jin Myung, M.D.

Department of Neurology

Regional cerebral blood flow (rCBF) was evaluated in 12 children ranging in age from 2.7 to 10.0 yr using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. For quantitative analysis, 13 pairs of homologous regions of interest (ROIs) were created on three attenuation-corrected 18.8 mm thick transverse slices matching the cerebral cortical regions, deep gray matter, cerebellar hemisphere, and vascular territories, and the semiquantitative indices including "right to left ratio" [(mean count/voxel of homologous right ROI)/(mean count/voxel of homologous left ROI)] and "regional index"(RI) [(mean count/voxel of a ROI)/(mean count/voxel of all ROIs of each hemisphere)] were calculated. Mean values of right to left ratios of homologous regions ranged from 0.984 to 1.028 in children under 5 yr (group 1) and from 0.982 to 1.012 in children between 5 and 10 yr (group 2), and the mean value \pm 2 S.D. for each region did not exceed 11% and 12% in group 1 and group 2, respectively. There were no statistically significant differences between the RIs of the homologous right and left regions. Significant

*본 연구는 1991년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

differences of RIs were found both between vascular regions ($p < 0.0005$ for group 1, and $p = 0.0001$ for group 2) and between regions of cerebral cortices ($p < 0.0005$ for group 1, and $p < 0.005$ for group 2) with a relatively high value in the occipital cortex and the lower values in the cerebellum and deep gray matter among the regions of cerebral cortices in both groups. There were no significant differences between the RIs of corresponding regions of group 1 and group 2, except a significantly higher value of right deep gray matter in group 2 than in group 1 ($p = 0.0301$). The RIs of the superior frontal cortex and deep gray matter showed to be positively correlated with age (superior frontal cortex; right: $rs = 0.5254$, $p = 0.0814$, left: $rs = 0.5919$, $p = 0.0496$ /deep gray matter; right: $rs = 0.8246$, $p = 0.0062$, left: $rs = 0.6266$, $p = 0.0377$). The results suggest that the rCBF pattern of children approaches that of adults in an occipito-rostral direction. This time course of rCBF changes is in agreement with behavioral, neurophysiological, and anatomical alterations known to occur in the developing brain.

서 론

근자에 이르러 핵의학 기기 및 방사성의약품의 발전으로 국소뇌혈류량 측정이 용이하게 되었으며, 이에 따라 어른에서의 국소뇌혈류의 분포에 관해서는 이미 많은 연구가 진행되어 왔다¹⁻⁷⁾. 그러나 뇌기능이 급속히 발달하는 어린이에서는 국소 뇌기능정도가 어른과는 매우 다른 것으로 알려져 있으며^{8,9)}, 이에 따라 국소뇌혈류의 분포가 어른과는 상이할 뿐만 아니라 연령증가(뇌 발달)에 따른 변동도 적지 않을 것으로 예상되나 어린이에서의 국소뇌혈류의 분포에 관한 연구는 그리 많지 않은 것이 사실이다.

^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) single photon emission computed tomography (SPECT)는 ^{99m}Tc-HMPAO의 생체내 분포, 약역학 및 뇌섭취에 영향을 미치는 인자들이 잘 알려져 있지 않아 뇌혈류의 절대량을 측정하기에는 곤란하나, 국소뇌혈류 분포를 반영하는 여러 정량적 지표들을 간편하게 제공하여 그 임상적 유용성이 인정되어왔다^{7,10,11)}.

저자들은 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용하여 어린이에서 국소뇌혈류 분포를 반영하는 정량적 지표들을 측정함으로써, 연령 증가에 따른 국소뇌혈류 분포의 변동을 관찰하고 또 일정 연령집단에서 정량적 지표들의 참고값을 구하여 어린이에서 국소뇌혈류 변화의 정성적, 정량적 평가에 참고로 하고 어린이 국소뇌혈류 연구의 기초자료로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

서울대학교병원 소아정신과 외래를 방문하여 유아자 폐증 또는 주의력결핍 과잉운동장애로 진단되었거나 또는 의심되는 환아중 정상적인 신체발육을 보이며 간질발작 등의 신경학적 질환의 과거력이 없고 신경이학적 검진, 뇌전산화단층촬영 및 뇌파검사에서 이상소견이 발견되지 않는 12명(2.7~10.0세, 평균 5.9세, 남자 11명, 여자 1명)을 대상으로 하였다. 심혈관질환, 고혈압, 당뇨병 및 폐질환의 소견은 없었으며 정상 호흡을 하였고 뇌혈류에 영향을 미치는 약물은 복용하지 않았다. 12명의 환아를 5세 미만 집단(6명, 2.7~4.6세, 평균 3.5세, 모두 남자)과 5세 이상 집단(6명, 5.3~10.0세, 평균 8.2세, 남자 5명, 여자 1명)으로 구분하였다.

2. 방 법

1) SPECT

동결건조된 HMPAO 키트(Ceretec[®], Amersham)를 주사하기 직전에 ^{99m}TcO₄⁻로 표지한 후 5~10 mCi (185~370 MBq)의 ^{99m}Tc-HMPAO를 정맥주사하였다. ^{99m}Tc-HMPAO를 투여하기 10~30분전에 상지 정맥에 나비 바늘을 삽입하고, 환아가 검사실의 분위기에 충분히 적응하도록 하였다. 검사실의 밝기나 소음은 일부러 조절하지 않았으며 검사실의 일상업무 수행에 필요한 정도로 그대로 유지하였다. ^{99m}Tc-HMPAO 투여후 10~60분에 환아를 검사용 테이블에 눕힌 후 orbitomeatal line이 감마카메라와 수직이 되도록 머리를 고정하고 촬영을 시작하였다. 필요에 따라 촬영중의 움직

임을 방지하기 위하여 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 투여후 30분에 바륨 0.2 mg/kg를 정맥주사하여 진정시킨 후 촬영을 시작하였다. 저에너지용 고분해능 콜리메이터가 장착된 회전형 감마카메라(Rota ZLC 75, Siemens)로 후두부에서 6만 카운트를 얻는 시간으로 영상시간을 고정하여 6° 간격의 60개 투사영상을 얻었으며 총 360~400만 카운트, 소요시간은 30분 전후이었다. 각 투사영상을 64×64 matrix로 컴퓨터(microDelta, CDA)에 수록한 다음, Butterworth filter(cut off frequency : 0.7 Nq, order : 5)를 ramp filter 에 superimposition 시켜 filtered backprojection에 의하여 6.25 mm 두께의 횡단면상을 얻었으며 1 : 2 : 1의 가중치로 슬라이스간 평균화하였다. Chang의 방법^{12,13}에 의하여 감쇠계수를 0.12 cm^{-1} 로 하여 감쇠보정을 하였다.

2) 관심영역의 설정

관심영역은 문 등¹¹의 방법을 참고로 하여 설정하였다. 정량분석을 위하여 뇌의 아래쪽, 중간부위, 위쪽의 감쇠보정된 횡단면상들에서 각각 연속된 3개의 횡단면상을 합하여(각 영역간의 중복이 있는 횡단면상은 배제하였다) 3개의 재구성된 횡단면 영상(두께 18.8 mm)을 얻었으며 위쪽 재구성 영상에는 전두엽의 상부 및 두정엽, 가운데 영상에는 전두엽, 뇌기저부, 측두엽 및 후두엽, 아래쪽 영상에는 소뇌가 보이도록 하였다(Fig. 1). 횡단면, 관상단면 및 시상단면상을 관찰하여 머리의 회전이 있는 경우에는 뇌의 각 부분이 일정한 횡단면상에 위치하도록 하기 위하여 경사단면을 가지고 재구성된 영상을 얻었다.

재구성된 영상들에서 오른쪽과 왼쪽 뇌반구에 각각 소

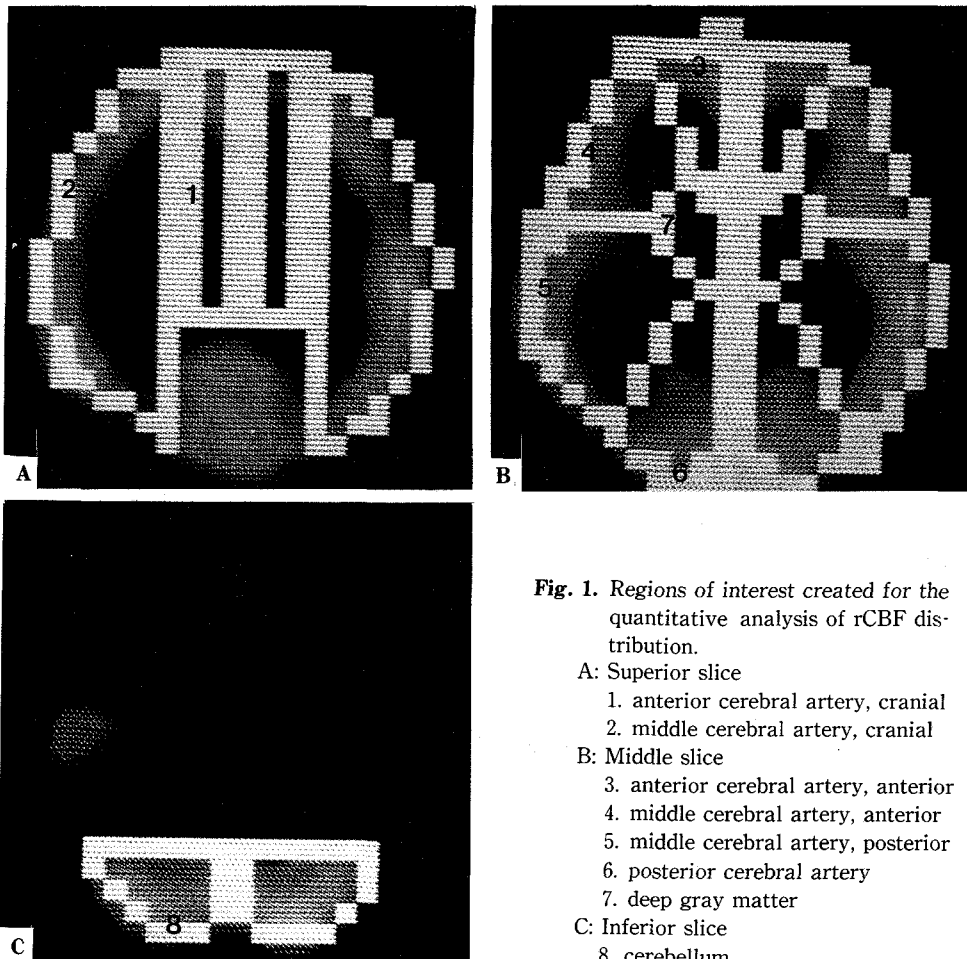


Fig. 1. Regions of interest created for the quantitative analysis of rCBF distribution.

A: Superior slice

1. anterior cerebral artery, cranial
2. middle cerebral artery, cranial

B: Middle slice

3. anterior cerebral artery, anterior
4. middle cerebral artery, anterior
5. middle cerebral artery, posterior
6. posterior cerebral artery
7. deep gray matter

C: Inferior slice

8. cerebellum

뇌, 심부회백질, 전대뇌동맥의 전, 상부, 중대뇌동맥의 전, 후, 상부 및 후대뇌동맥의 영역을 Damasio의 연구¹⁴⁾를 참고로 하며 관심영역으로 설정하고(Fig. 1), 또 상부 전두엽, 하부 전두엽, 두정엽, 측두엽, 후두엽 피질부위에 좌우로 각각 관심영역을 설정하여, 좌우 13쌍의 관심영역에서 방사능계수와 복셀(voxel)수를 구하였다. 대뇌피질의 관심영역은 가운데 영상에서 하부 전두엽, 측두엽, 후두엽 피질 영역을, 위쪽 영상에서 상부 전두엽과 두정엽 피질 영역을 좌우대칭이 되도록 설정하였다. 뇌실질의 바깥쪽 경계는 최대 픽셀(pixel)방사능계수의 70%를 아래쪽 원도우로하여 결정하였으며, 이때 나타난 가장 안쪽 픽셀을 대뇌피질과 백질과의 경계로 하였다.

3) 국소뇌혈류 지표의 측정

국소뇌혈류 분포를 반영하는 정량적 지표로 어린이에서 유용할 것으로 생각되는 “right to left ratio”, “regional index”를 구하였는데, right to left ratio는 오른쪽과 왼쪽 뇌반구의 상동 관심영역의 평균 복셀당 방사능계수의 비[(mean count/voxel of homologous right ROI)/(mean count/voxel of homologous left ROI)]로 구하고 regional index는 오른쪽과 왼쪽 뇌반구 각각에서 전체 관심영역의 평균 복셀당 방사능계수에 대한 각 관심영역의 평균 복셀당 방사능계수의 비 [(mean count/voxel of a ROI)/(mean count/voxel of all ROIs of each hemisphere)]로써 구하였다.

4) 통 계

오른쪽과 왼쪽 뇌반구의 상동 관심영역의 regional index를 비교하기 위하여 윌콕슨의 부호화 순위 검정을 이용하였다. 같은 쪽 뇌반구에서 관심영역에 따른 regional index의 차이는 프리드만 순위에 의한 이원분산분석으로 전체의 유의수준을 검정하였으며, 관심영역 사이의 차이에 대한 통계적 검정은 표본의 수가 적어 시행하지 않았다. 5세 미만 집단과 5세 이상 집단의 상응하는 관심영역의 regional index를 비교하기 위하여 맨-휘트니 U 검정을 시행하였으며, 2.7세에서 10.0세 사이의 전체 연령집단에서 나이와 각 관심영역의 regional index 사이의 상관관계를 관찰하기 위하여 스피어맨 순위상관계수를 구하고 그 유의성을 검정하였다. 모든 통계적 검정에서 통계적 유의성은 p값 0.05를 기준으로 하였다.

Table 1. Right to Left Ratio Values in Children under 5yr and between 5 and 10 yr

REGION	< 5 yr		5 - 10 yr	
	MEAN	SD	MEAN	SD
ACA anterior	0.988	0.017	0.999	0.030
ACA cranial	1.017	0.032	1.002	0.041
MCA anterior	1.000	0.033	0.995	0.038
MCA posterior	1.005	0.018	1.005	0.023
MCA cranial	0.994	0.026	0.997	0.019
PCA	1.019	0.026	0.999	0.023
Deep gray matter	0.990	0.031	1.006	0.016
Cerebellum	1.017	0.011	0.986	0.028
Cerebral Cortex				
Superior frontal	1.005	0.027	1.012	0.043
Inferior frontal	0.984	0.025	0.989	0.051
Parietal	1.000	0.044	0.992	0.024
Temporal	1.005	0.028	0.987	0.013
Occipital	1.028	0.038	0.982	0.047

ACA, MCA, PCA ; anterior, middle, posterior cerebral artery territory

SD ; standard deviation

성 적

1. 5세 미만 어린이에서의 국소뇌혈류 분포

5세 미만 어린이에서의 right to left ratio는 Table 1과 같다. 각 관심영역의 right to left ratio의 평균값은 0.984에서 1.028, 표준편차는 0.011에서 0.044까지 분포하였으며, 평균±2x표준편차는 0.912~1.104로 좌우간의 차이가 11%를 넘지 않았다.

오른쪽과 왼쪽 뇌반구의 상동 관심영역의 regional index 사이에는 유의한 차이가 없었다.

오른쪽과 왼쪽 뇌반구에서 모두 대뇌피질 및 소뇌 관심영역의 regional index 사이에는 유의한 차이가 있었다(오른쪽 p=0.0002, 왼쪽 p=0.0004)(Table 2). 오른쪽 뇌반구에서 regional index의 평균값은 후두엽피질(1.149), 하부 전두엽피질(1.084), 측두엽피질(1.070), 두정엽피질(1.031), 소뇌(1.023), 상부 전두엽피질(1.017), 심부회백질(0.967)의 순서를 보였으며, 왼쪽 뇌반구에서는 후두엽피질(1.120), 하부 전두엽피질(1.105), 측두엽피질(1.067), 두정엽피질

Table 2. Regional Index Values in Children under 5 yr and between 5 and 10 yr

REGION	< 5 yr				5 - 10 yr			
	RIGHT		LEFT		RIGHT		LEFT	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
ACA anterior	0.994	0.033	1.009	0.034	1.013	0.031	1.013	0.027
ACA cranial	0.940	0.050	0.927	0.054	0.937	0.037	0.934	0.040
MCA anterior	1.064	0.030	1.067	0.019	1.077	0.030	1.080	0.025
MCA posterior	1.018	0.015	1.016	0.014	1.015	0.011	1.008	0.018
MCA cranial	0.955	0.011	0.963	0.016	0.952	0.007	0.953	0.008
PCA	1.051	0.030	1.033	0.022	1.033	0.022	1.032	0.027
Deep gray matter	0.967	0.030	0.980	0.034	1.023	0.038	1.016	0.040
Cerebellum	1.023	0.040	1.008	0.060	1.026	0.051	1.039	0.054
Cerebral Cortex								
Superior frontal	1.017	0.053	1.014	0.050	1.092	0.072	1.076	0.059
Inferior frontal	1.084	0.040	1.105	0.040	1.105	0.061	1.115	0.031
Parietal	1.031	0.029	1.035	0.032	1.046	0.041	1.053	0.034
Temporal	1.070	0.028	1.067	0.021	1.070	0.027	1.082	0.025
Occipital	1.149	0.041	1.120	0.022	1.128	0.041	1.147	0.045

ACA, MCA, PCA ; anterior, middle, posterior cerebral artery territory
SD ; standard deviation

(1.035), 상부 전두엽피질(1.014), 소뇌(1.008), 심부 회백질(0.980)의 순서를 보였다. 한편 뇌혈관 영역의 regional index 사이에도 오른쪽과 왼쪽 대뇌반구에서 모두 유의한 차이가 있었으며(오른쪽 p=0.0003, 왼쪽 p=0.0001), 오른쪽과 왼쪽 대뇌반구에서 모두 regional index의 평균값은 중대뇌동맥 전부(오른쪽 : 1.064, 왼쪽 : 1.067), 후대뇌동맥(1.051, 1.033), 중대뇌동맥 후부(1.018, 1.016), 전대뇌동맥 전부(0.994, 1.009), 중대뇌동맥 상부(0.955, 0.963), 전대뇌동맥 상부(0.940, 0.927)의 순서를 보였다.

2. 5세 이상 어린이에서의 국소뇌혈류 분포

5세 이상 어린이에서의 right to left ratio는 Table 1과 같다. 각 관심영역의 right to left ratio의 평균값은 0.982에서 1.012, 표준편차는 0.013에서 0.051까지 분포하였으며, 평균±2x표준편차는 0.886~1.099로 좌우간의 차이가 12%를 넘지 않았다.

오른쪽과 왼쪽 뇌반구의 상동 관심영역의 regional index 사이에는 유의한 차이가 없었다.

오른쪽과 왼쪽 뇌반구에서 모두 대뇌피질 및 소뇌 관

심영역의 regional index 사이에는 유의한 차이가 있었다(오른쪽 p=0.0043, 왼쪽 p=0.0011) (Table 2). 오른쪽 뇌반구에서 regional index의 평균값은 후두엽 피질(1.128), 하부 전두엽피질(1.105), 상부 전두엽피질(1.092), 측두엽피질(1.070), 두정엽피질(1.046), 소뇌(1.026), 심부회백질(1.023)의 순서를 보였으며, 왼쪽 뇌반구에서는 후두엽피질(1.147), 하부 전두엽피질(1.115), 측두엽피질(1.082), 상부 전두엽피질(1.076), 두정엽피질(1.053), 소뇌(1.039), 심부회백질(1.016)의 순서를 보였다. 한편 뇌혈관 영역의 regional index 사이에도 오른쪽과 왼쪽 대뇌반구에서 모두 유의한 차이가 있었다(오른쪽 p=0.0001, 왼쪽 p=0.0001). 오른쪽 대뇌반구에서 regional index의 평균값은 중대뇌동맥 전부(1.077), 후대뇌동맥(1.033), 중대뇌동맥 후부(1.015), 전대뇌동맥 전부(1.013), 중대뇌동맥 상부(0.952), 전대뇌동맥 상부(0.937)의 순서를 보였으며, 왼쪽 대뇌반구에서는 중대뇌동맥 전부(1.080), 후대뇌동맥(1.032), 전대뇌동맥 전부(1.013), 중대뇌동맥 후부(1.008), 중대뇌동맥 상부(0.953), 전대뇌동맥 상부(0.934)의 순서를 보였다.

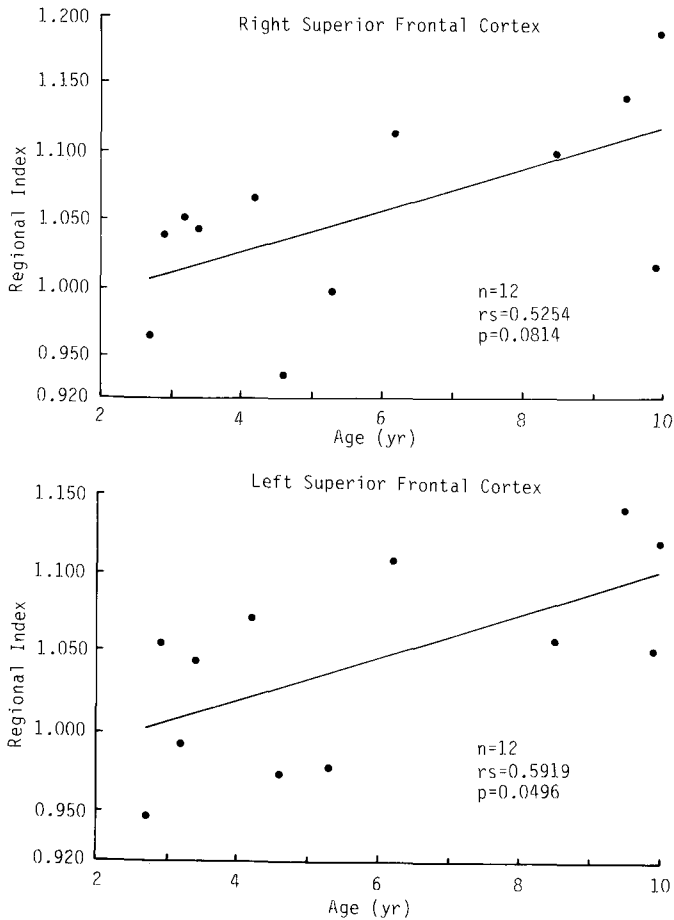


Fig. 2. Relationship between the age and regional index of the superior frontal cortex.

3. 나이에 따른 국소뇌혈류 분포의 변동

5세 미만 집단과 5세 이상 집단의 상응하는 관심영역의 regional index 사이에는 오른쪽 심부회백질을 제외하고는 모두 유의한 차이가 없었다. 오른쪽 심부회백질의 regional index는 5세 이상 집단에서 5세 미만 집단에 비해 유의하게 높았다($p=0.0301$) (Table 2).

2.7세에서 10.0세 사이의 전체 연령집단에서 나이와 왼쪽 상부 전두엽피질 및 좌우 심부회백질의 regional index는 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며(왼쪽 상부 전두엽피질: $rs=0.5919$, $p=0.0496$, 오른쪽 심부회백질: $rs=0.8246$, $p=0.0062$, 왼쪽 심부회백질: $rs=0.6266$, $p=0.0377$) (Fig. 2, 3), 이 밖의 다른 관심영역들의 regional index는 나이와 유의한 상관관계를

보이지 않았다.

고 안

사람에서 국소뇌혈류량을 측정하려는 노력은 1940년대에 Kety와 Schmidt¹⁵⁾가 아산화질소를 이용하여 대뇌반구 혈류량을 측정하면서 부터 시작되었으며, 이후 Lassen과 Ingvar¹⁶⁾가 아산화질소법을 응용하여 ⁸⁶Kr의 외부방사능을 측정, 뇌혈류량을 측정하면서 방사성동위원소를 이용한 뇌혈류량 측정이 본격화되었다. 추적자 테크놀로지의 발달로 베타선을 주로 방출하는 ⁸⁶Kr 대신 ¹³³Xe을 널리 이용하게 되었으며, 한편으로는 디텍터(detector), 콜리메이션(collimation) 및 자료분석 방법의 발달로 외부방사능 측정을 위해 많은 수의 프로우

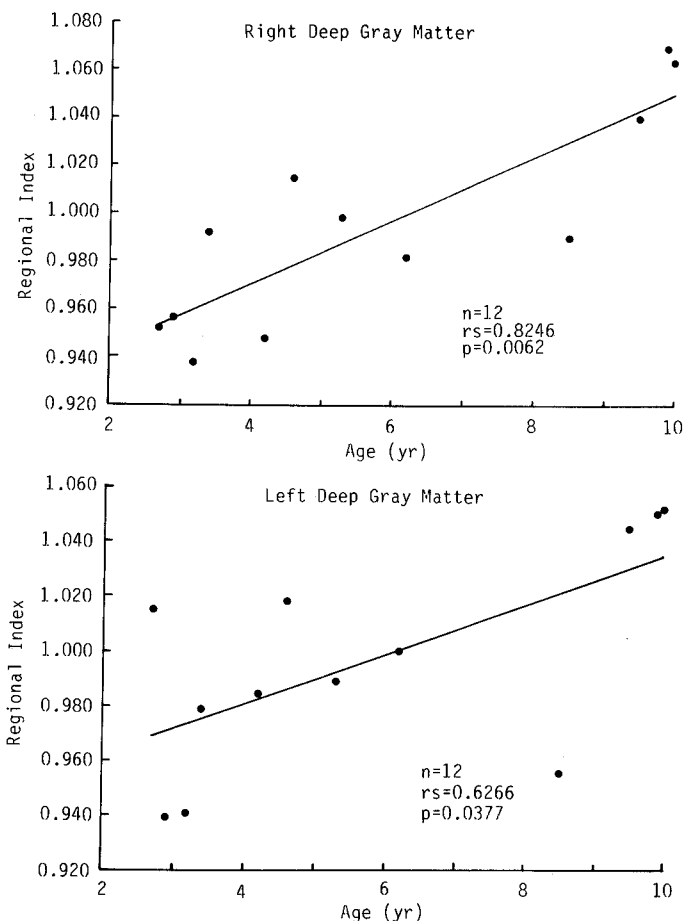


Fig. 3. Relationship between the age and regional index of the deep gray matter.

브(probe)를 이용할 수 있게 되어 보다 세분화된 많은 부위의 국소뇌혈류량 측정이 가능하게 되었다^{17~22)}. 그러나 프로우브를 이용한 국소뇌혈류량 측정법으로는 심부 뇌구조물의 혈류량 평가와 국소뇌혈류 값의 횡단구별이 곤란할 뿐 아니라 nasal passage의 방사성 제논으로 인하여 전위 프로우브로부터 측정된 방사능에 아티팩트가 생기는 등의 여러 문제점들이 발생하게 된다. 반면 PET, SPECT(¹³³Xe, ¹²³I-IMP, ¹²³I-HIPDM) 및 stable xenon-enhanced X-ray CT와 같은 단층촬영을 이용한 국소뇌혈류량 측정은 이러한 문제점들을 해결할 수 있으며 현재로서는 사람에서 국소뇌혈류량을 측정하는데 가장 유리한 방법들로 알려져 있다^{2,23)}. 그러나 이러한 방법들은 기존의 회전형 감마카메라가 아닌 고가의 장비가 필요하거나(PET, ¹³³Xe SPECT), 또는

¹²³I-IMP 또는 ¹²³I-HIPDM SPECT를 이용한 국소뇌혈류량 측정의 경우 기존의 회전형 감마카메라를 이용할 수는 있으나 그 적용이 그리 간편하다고 할 수 없으며 또 방사성동위원소의 공급이 원활하지 못하여 그 임상적 이용이 제한적일 수 밖에 없다.

^{99m}Tc-HMPAO는 뇌혈류장벽을 통과하며 뇌순환시거의 대부분이 혈액으로부터 제거되어 국소뇌혈류와 비례하여 뇌조직에 분포하므로 뇌혈류 영상을 제공할 뿐만 아니라, 기존의 회전형 감마카메라로 SPECT 영상을 얻는데 충분한 시간동안 뇌조직에 분포하고 또 테크네슘 표지화합물인 점 등의 여러 유리한 조건들을 갖추고 있어²⁴⁾, ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용하여 국소뇌혈류 분포를 용이하게 파악할 수 있다. 다만 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT는 ^{99m}Tc-HMPAO의 생체내 분포, 약역학 및

뇌섭취에 영향을 미치는 인자 등이 잘 알려져 있지 않²⁵⁻²⁷⁾, 뇌혈류의 절대량을 측정하기에는 곤란하나, 국소뇌혈류 분포를 반영하는 여러 정량적 지표들을 간편하게 제공하여 그 임상적 유용성이 인정되어 왔으며^{7,10,11)}, 정상 어른에서 ^{99m}Tc -HMPAO의 국소 뇌분포를 정량화한 보고들도 있다^{1,7)}.

저자들은 재현성있는 결과를 얻기 위하여 관심영역 설정시 다음 몇가지를 고려하였다. 즉 SPECT 영상의 횡단면, 관상단면 및 시상단면을 관찰하여 머리의 회전이 있는 경우에는 분석에 사용할 단면에 일정한 뇌조직이 위치하도록 경사단면을 가지고 재구성된 영상을 얻었다. 관심영역 설정시 최대 픽셀 방사능계수에 대하여 일정한 역치(아래쪽 윈도우)를 정하여 뇌실질의 바깥쪽 경계 및 대뇌피질과 백질과의 경계를 결정하였으며, 뇌실질내의 각 관심영역 사이의 경계는 컴퓨터에 기억시킨 일정한 경계를 적용시켜 환자간에 차이가 없도록 하였다. 저자들은 partial volume effect를 고려할 때 실제보다 작은 크기의 관심영역을 설정하는 것이 보다 정확한 평균 복셀당 방사능계수를 구할 수 있을 것이라는 취지에서 일반적으로 SPECT를 이용한 타원체형 열소의 부피 결정에 적합한 역치로 알려진 45~46%²⁸⁾보다 큰 값인 70%를 적용하였는데 이에 관해서는 앞으로 팬텀(phantom)연구를 통한 구체적인 평가가 이루어져야 할 것이다.

저자들은 윤리적인 면에서 정상 어린이를 대상으로 하지 않았으나 본 연구의 대상환아들이 정상 어린이의 국소뇌혈류 분포를 적어도 상당히 유사하게 대변할 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서 각 관심영역의 right to left ratio의 평균 $\pm 2x$ 표준편차는 5세 미만과 5세 이상 어린이에서 각각 11% 및 12%를 넘지 않았으며, 이러한 결과는 문 등¹⁾, Podreka 등⁷⁾, Leonard 등²⁹⁾, Perani 등³⁰⁾, Nakano 등³¹⁾이 어른에서 구한 9~12%와 유사하다.

Chugani 등⁹⁾은 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose (FDG)-PET를 이용, 국소뇌대사율(local cerebral metabolic rate for glucose; LCMRglc)을 측정하여 어린이에서 여러 회백질부위의 LCMRglc는 출생시 낮은 값을 보이나 급속히 증가하여 2세에는 어른의 수준에 도달하며 3~4세까지 어른의 값 이상으로 계속 증가하여 9세 정도까지 높은 값을 유지하다가 이후 감소하기 시작하여 10대 후반에 다시 어른의 LCMRglc에 도달한다고

보고하였으며, LCMRglc가 어른의 수준 이상으로 증가하는 정도는 대뇌피질에서 가장 현저하며 피질하 구조물과 소뇌에서의 증가정도는 상대적으로 적다고 하였다. 이들은 또 5주 미만의 영아에서 LCMRglc는 감각운동 피질(sensorimotor cortex), 시상(thalamus), 뇌줄기(brainstem) 및 소뇌벌레(cerebellar vermis)에서 가장 높았으며 출생후 3개월에는 두정엽, 측두엽, 후두엽 피질[일차시각피질(primary visual cortex)] 및 기저핵, 소뇌피질의 LCMRglc가 증가하였고, 6~8개월 경에 이르러서야 전두엽피질 및 배외측 후두엽피질[시각 연합피질(visual association cortex)]의 LCMRglc가 증가하여 1세경에는 LCMRglc 패턴이 어른과 유사해지는 것을 관찰하고, 이러한 국소뇌대사율의 변화(국소 뇌기능의 변화)는 영아 발육중에 일어나는 행동 양태의 변화 및 신경생리학적, 신경해부학적 변화와 잘 부합된다고 하였다. 국소뇌대사율과 국소뇌혈류량 사이에는 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있어³²⁻³⁴⁾ 상기 Chugani 등의 결과를 그대로 적용하여 국소뇌혈류 분포를 예측할 수 있을 것이며, 실제로 Younkin 등³⁵⁾, Tzourio 등³⁶⁾, Rubinstein 등³⁷⁾은 각각 ^{133}Xe 프로우브 방법, ^{133}Xe SPECT 및 ^{123}I -IMP SPECT를 이용하여 영아에서 국소뇌혈류 분포를 연구하여, 심부회백질, 뇌간 및 소뇌의 혈류가 출생후 가장 먼저 뚜렷해지며 이어서 후두엽 및 두정엽의 혈류가 증가하고 전두엽의 혈류가 가장 늦게 증가하여 2세에 접어들면서 어른과 유사한 국소뇌혈류 분포를 보이는 것을 관찰, 상기 Chugani 등과 유사한 결과를 얻었다. 한편 Ogawa 등³⁸⁾은 ^{133}Xe 프로우브 방법을 이용하여 대뇌피질의 국소뇌혈류량을 측정하였는 바, 1세에서 5세미만의 어린이에서 국소뇌혈류량은 후두엽피질, 두정엽피질 및 측두엽피질, 전두엽피질의 순으로 후두엽피질의 혈류량이 높고 전두엽피질의 혈류량이 비교적 낮은데 반해 5~9세의 어린이에서는 5세미만의 어린이에서와는 반대로 전두엽피질의 혈류량이 가장 높고 후두엽피질의 혈류량이 비교적 낮게 측정되며 10세이상 어린이의 국소뇌혈류량은 어른의 그것과 차이가 없음을 관찰하였다. ^{133}Xe 프로우브 방법을 이용한 국소뇌혈류 측정법은 앞서 언급한 바와 같이 전위 프로우브로부터 측정된 방사능에 기술적인 아티팩트가 생겨 전두엽의 뇌혈류량이 실제보다 높게 측정될 개연성이 높으므로 상기 Ogawa 등이 측정한 국소뇌혈류량의 절대값을 그대로 받아들이기는 곤란하나, 여하튼 위에 기술

한 여러 보고들을 종합할 때 어린이에서 국소뇌혈류량 및 국소뇌대사율의 증가는 보고에 따라 시기적인 차이는 있으나 심부회백질 및 감각운동피질로부터 시작하여 일반적으로 뇌의 뒤쪽에서 앞쪽으로 진행된다고 할 수 있다. 더우기 자기공명영상을 이용하여 어린이 뇌의 수초형성(myelination) 또는 이랑형성(gyration)을 관찰한 연구들^{39,40)}에서도 수초형성 및 이랑형성이 뇌의 뒤쪽에서부터 앞쪽으로 진행되는 것을 관찰하여 이러한 사실을 뒷받침한다 할 수 있을 것이다.

본 연구에서 5세 미만 집단(2.7~4.6세)과 5세 이상 집단(5.3~10.0세)의 상응하는 관심영역의 regional index 사이에는 오른쪽 심부회백질을 제외하고는 모두 유의한 차이가 없었는데 이는 아마도 국소뇌혈류의 분포가 적어도 5세 이전에 이미 어른의 패턴에 도달하였기 때문일 것으로 생각된다. 다만 저자들의 연구에서 2.7세에서 10세 사이의 전체 연령집단에서 나이와 상부 전두엽 피질의 regional index는 유의한 양의 상관관계를 보였는데(오른쪽 상부전두엽피질의 경우에는 $rs=0.5254$, $p=0.0814$ 로 통계학적으로 유의한 수준에 도달하지는 못하였으나 표본수가 많지 않으면 유의한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다(Fig. 2)), 이러한 결과는 상부 전두엽피질의 상대적인 국소뇌혈류 분포가 늦게까지 계속적으로 증가함을 나타내는 것으로 어린이의 국소뇌혈류가 어른의 그것에 가까워지는 과정에서 전두엽의 뇌혈류 증가가 가장 늦게 일어나는 것을 간접적으로 시사하는 것으로 생각된다. 또 2.7세에서 10.0세 사이의 전체 연령집단에서 나이와 심부회백질의 regional index 사이에도 유의한 양의 상관관계가 관찰되었는데 이 역시 상부 전두엽피질과 마찬가지로 심부회백질의 상대적인 국소뇌혈류 분포가 늦게까지 계속적으로 증가하는 것을 나타내는 것으로 다른 보고들과 상이하여 주목되었으며, 실제로 심부회백질의 상대적 국소뇌혈류 분포의 증가가 늦게까지 일어나는지, 아니면 SPECT의 해상력과 관련하여 부적절한 심부회백질 관심영역의 설정 또는 감쇠보정 과정에서의 기술적인 문제 등에 의한 심부회백질 혈류량 평가의 오류에 의한 것인지는 앞으로 충분히 연구되어야 할 것이다.

본 연구에서 5세 미만 집단과 5세 이상 집단에서 모두 대뇌피질중 후두엽피질의 regional index가 가장 높았으며 소뇌 및 심부회백질의 regional index가 비교적 낮았다. 이러한 결과는 ¹³³Xe 프로우브 방법을 이용하여

대뇌피질의 국소뇌혈류량을 측정된 Ogawa 등³⁹⁾의 결과와는 5세 이상 집단에서 다소 차이가 있으나 Chugani 등⁹⁾이 FDG-PET를 이용하여 측정된 LCMRglc와는 비교적 잘 부합되는 것이며, 특히 소뇌와 심부회백질의 상대적 국소뇌혈류 분포가 적은 것은 앞서 언급한 Chugani 등의 결과, 즉 소뇌와 심부회백질의 LCMRglc는 출생직후 비교적 높은 값을 보이나 이후 그 증가정도는 대뇌피질에 비해 떨어진다는 것과 잘 부합된다 하겠다. 다만 본 연구에서 Chugani 등의 결과와 비교할 때 심부회백질의 혈류량이 다소 낮게 측정되었는데 이는 SPECT의 해상력에 비하여 비교적 작은 관심영역인 심부회백질의 평균 복셀당 방사능 계수가 실제보다 낮게 측정되는 것에^{41,42)} 일부 기인할 것으로 생각된다.

현재까지 알려진 어른에서의 국소뇌혈류 분포에 관한 보고가 연구자 마다 다소 다르기 때문에²⁾ 저자들이 구한 어린이의 국소뇌혈류 분포를 어른의 그것과 비교하는 것이 쉽지는 않으나, 본 연구에서 5세 미만 집단과 5세 이상 집단에서 모두 대뇌피질중 후두엽피질과 하부 전두엽 피질의 regional index가 비교적 높은 것은 문등¹⁾, Podreka 등⁷⁾이 저자들과 유사한 방법으로 어른에서 구한 결과 및 어른에서 LCMRglc를 측정된 Chugani 등⁹⁾의 결과와 유사하며, 심부회백질의 regional index가 낮은 것은 문 등의 어른에서의 결과와는 유사하나 어른에서 비교적 높은 심부회백질의 혈류량 또는 LCMRglc를 보고한 Podreka, Chugani 등의 결과와는 차이가 있다. 한편 소뇌의 상대적 국소뇌혈류 분포가 낮은 것은 Chugani 등의 어른에서의 결과와는 매우 유사하나 문 등의 결과와는 상이하다. 어른에서의 국소뇌혈류 분포가 보고자에 따라 다소 다르기 때문에 한마디로 말하기 곤란하나 저자들의 연구와 어른에서의 국소뇌혈류 분포에 관한 보고를 종합하여 비교할 때 어린이의 국소뇌혈류 분포는 3세 전후에 어른과 유사한 패턴을 나타내기 시작한다고 할 수 있다.

저자들은 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용하여 어린이에서 국소뇌혈류 분포를 반영하는 정량적 지표들을 측정함으로써, 연령증가에 따른 국소뇌혈류 분포의 변동을 관찰하고 또 일정 연령집단에서 정량적 지표들의 참고값을 구하였다. 저자들의 연구가 어린이에서 국소뇌혈류 변화의 정성적, 정량적 평가에 참고가 되고 또 향후 어린이 국소 뇌혈류 연구에 자그마한 기초자료가 될 것으로 믿는다. 그러나 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT는 국

소뇌혈류 분포를 반영하는 여러 정량적 지표들을 간편하게 제공하여 그 임상적 유용성이 인정되어 있기는 하나 뇌혈류의 절대량을 측정하기에는 곤란하여 국소뇌혈류 분포를 정확하게 평가하는데는 여러가지 제약이 있기 마련이다. 뿐만아니라 국소뇌혈류 분포의 명확한 이해를 위해서는 국소뇌대사에 관한 연구가 반드시 병행되어야 할 것인 바 국내에서도 가까운 장래에 PET를 이용한 뇌혈류 및 뇌대사에 관한 보다 근원적이고 구체적인 연구가 활성화되기를 바란다.

REFERENCES

- 1) 문대혁, 이범우, 이경한, 최운호, 정준기, 이명철, 고창순, 윤병우, 이남수, 노재규, 명호진, 궁성수: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용한 정상인 국소뇌혈류의 정량적 분석. 대한핵의학회지 23:155, 1989
- 2) Devous MD Sr, Stokely EM, Chehabi HH, Bonte FJ: Normal distribution of regional cerebral blood flow measured by dynamic single photon emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* 6:95, 1986
- 3) Wilkinson IMS, Bull JWD, Du Boulay GH, Marshall J, Russell RWR, Symon L: Regional blood flow in the normal cerebral hemisphere. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 32:367, 1969
- 4) Amano T, Meyer JS, Okabe T, Shaw T, Mortel KF: Stable xenon CT cerebral blood flow measurements computed by a single compartment-double integration model in normal aging and dementia. *J Comput Assist Tomogr* 6:923, 1982
- 5) Yamamoto YL, Meyer E, Menon D, Diksic M, Thompson C, Matsunaga M, Shibasaki T, Sako K, Feindel W: Dynamic positron emission tomography for measurement of regional cerebral blood flow using Kr-77 and O-15-labeled tracers. In Magistretti PL (ed): *Functional Radionuclide Imaging of the Brain*. New York, Raven Press. 1983, p 269
- 6) Baron JC, Steinling M, Tanaka T, Cavalheiro E, Soussaline F, Collard P: Quantitative measurement of CBF, oxygen extraction fraction (OEF) and CMRO₂ with the 15-O continuous inhalation technique and positron emission tomography (PET): experimental evidence and normal values in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 1:S5, 1981
- 7) Podreka I, Suess E, Goldenberg G, Steiner M, Brücke T, Müller Ch., Lang W, Neirinckx RD, Deecke L: Initial experience with technetium-99m HM-PAO brain SPECT. *J Nucl Med* 28:1657, 1987
- 8) Chugani HT, Phelps ME: Maturational changes in cerebral function in infants determined by ¹⁸F-FDG positron emission tomography. *Science* 231:840, 1986
- 9) Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22:487, 1987
- 10) 이명철, 이명혜, 고창순, 노재규, 명호진, 이선호, 한대희: 뇌혈관 질환에서 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용한 국소뇌혈류의 정량적 분석. 대한핵의학회지 22:15, 1988
- 11) 이명혜, 이명철, 고창순, 노재규, 우종인: 알츠하이머형의 노인성 치매에서 ^{99m}Tc-HMPAO 뇌 SPECT를 이용한 뇌혈류분포의 분석. 대한핵의학회지 22:147, 1988
- 12) Chang LT: A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci NS-25:638*, 1978
- 13) Chang LT: Attenuation correction and incomplete projection in single photon emission computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci NS-26:2780*, 1979
- 14) Damasio H: A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 40:138, 1983
- 15) Kety SS, Schmidt CF: The determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 143:53, 1945
- 16) Lassen NA, Ingvar DH: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive krypton-85. *Experientia* 17:42, 1961
- 17) Veall N, Mallett BL: Regional cerebral blood flow determination by ¹³³Xe inhalation and external recording: the effect of arterial recirculation. *Clin Sci* 30:353, 1966
- 18) Obrist WD, Thompson HK Jr, Wang HS, Wilkinson WE: Regional cerebral blood flow estimated by ¹³³-xenon inhalation. *Stroke* 6:245, 1975
- 19) Risberg J, Ali Z, Wilson EM, et al: Regional cerebral blood flow by ¹³³-xenon inhalation. *Stroke* 6:142, 1975
- 20) Ingvar DH: Functional landscapes of the dominant hemisphere. *Brain Res* 107:181, 1976
- 21) Sveinsdottir E, Larsen P, Rommer P, et al: A multidetector scintillation camera with 254 channels. *J Nucl Med* 18:168, 1977
- 22) Lassen NA, Ingvar DH, Skinhøj E: Brain perfusion and blood flow. *Sci Am* 239:62, 1978

- 23) Bonte FJ, Devous MD Sr, Stokely EM: *Tomographic imaging of regional cerebral blood flow with diffusible tracers*. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ, eds. *Diagnostic nuclear medicine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988, pp 914-926
- 24) Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, Lyall D, Evans NTS, Gvozdanovic D, Davidson J, Tyrrell DA, Pickett RD, Neirinckx RD: *Technetium-99m HMPAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies*. *J Nucl Med* 27:171, 1986
- 25) Ell PJ, Hocknell JML, Costa DC, Jarritt PH, Cullum ID, Lui D, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD, Jewkes RF, Steiner RJ, Jones B: *Tc-99m hexamethyl-propyleneamineoxime (Tc-99m HMPAO): A breakthrough in radionuclide CBF tomography*. *Nuklearmedizin* 29:179(suppl), 1986
- 26) Canning LR, Nechvatal G, Cumming SA, Nowotnik DP, Pickett RD, Piper IM, Neirinckx RD, Volkert WA, Troutner DE, Holmes RA: *Tc-99m-hexamethyl-propyleneamineoxime (Tc-99m HMPAO): A new radiopharmaceutical for rCBF imaging*. *Nuklearmedizin* 22:173(suppl), 1986
- 27) Nakamura K, Tukatani, Kubo A, Hashimoto S, Terayama Y, Amano T, Goto F: *The behavior of Tc-99m-hexamethylpropyleneamineoxime (Tc-99m-HMPAO) in blood and brain*. *Eur J Nucl Med* 15:100, 1989
- 28) Tauxe WN, Soussaline F, Todd-Pokropek A, Cao A, Collard P, Richard S, Raynaud C, Itti R: *Determination of organ volume by single-photon emission tomography*. *J Nucl Med* 23:984, 1982
- 29) Leonard JP, Nowotnik DP, Neirinckx RD: *Technetium-99m-d, l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT—a comparison with iodine-123 HIPDM*. *J Nucl Med* 27:1819, 1986
- 30) Perani D, Piero VD, Vallar G, Cappa S, Messa C, Bottini G, Berti A, Passafiume D, Scarlato G, Gerundini P, Lenzi GL, Fazio F: *Technetium-99m HMPAO-SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease*. *J Nucl Med* 29:1507, 1988
- 31) Nakano S, Kinoshita K, Jinnouchi S, Hoshi H, Watanabe K: *Comparative study of regional cerebral blood flow images by SPECT using xenon-133, iodine-123 IMP and technetium-99m HM-PAO*. *J Nucl Med* 30:157, 1989
- 32) Sokoloff L: *Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose*. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1:7, 1981
- 33) Reivich HA: *Blood flow metabolism couple in brain*. In Plum F (ed): *Brain dysfunction in metabolic disorders*. New York, Raven Press. 1970, pp 125-140
- 34) Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, et al: *Cerebral Blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age*. *Brain* 113:27, 1990
- 35) Younkin D, Delivoria-Papadopoulos M, Reivich M, Jaggi J, Obrist W: *Regional variations in human newborn cerebral blood flow*. *J Pediatr* 112:104, 1988
- 36) Tzourio N, Chiron C, Raynaud C, Dulac O, Mazoyer B, Bourguignon M, Syrota A: *Cerebral maturation during the first 20 months of life studied with the regional cerebral blood flow measurements using SPECT*. *J Nucl Med* 29:743, 1988 (abstr)
- 37) Rubinstein M, Denays R, Ham HR, Piepsz A, VanPachterbeke T, Haumont D, Noël P: *Functional imaging of brain maturation in humans using iodine-123 iodoamphetamine and SPECT*. *J Nucl Med* 30:1982, 1989
- 38) Ogawa A, Sakurai Y, Kayama T, Yoshimoto T: *Regional cerebral blood flow with age: change in rCBF in childhood*. *Neurol Res* 11:173, 1989
- 39) Martin E, Kikinis R, Zuerrer M, Boesch C, Briner J, Kewitz G, Kaelin P: *Developmental stages of human brain: an MR study*. *J Comput Assist Tomogr* 12:917, 1988
- 40) Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE Jr, Norman D: *Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5T*. *Radiology* 166:173, 1988
- 41) Sorenson JA, Phelps ME: *Physics in nuclear medicine, 2nd edition*. 1987:406-408
- 42) Kojima A, Matsumoto M, Takahashi M, Hirota Y, Yoshida H: *Effect of spatial resolution on SPECT quantification values*. *J Nucl Med* 30:508, 1989