

[I-123] IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이

울산대학교 서울중앙병원 핵의학과, 신경과*

김희중 · 임주혁* · 양승오 · 류진숙 · 최윤영 · 이명종* · 이희경

= Abstract =

[I-123]IPT SPECT Dopamine Reuptake Site Imaging: Differences in Normal Controls and Parkinson's Patients by Semiquantitative Analysis Methods

Hee-Joung Kim, Ph.D., Joo-Hyuck Im, M.D., Seoung-Oh Yang, M.D.
Jin-Sook Ryu, M.D., Yun Young Choi, M.D., Myung-Chong Lee, M.D.*
and Hee Kyung Lee, M.D.

Departments of Nuclear Medicine and Neurology, Asan Medical Center,
University of Ulsan, Seoul, Korea*

Dopamine transporter concentrations have been known to decrease in Parkinson's disease (PD) or increase in Tourette's disorder. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of [I-123]N-(3-iodopropene-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl) tropane (IPT) as an imaging agent for measuring changes in transporter concentrations with PD. IPT labelled with 6.69 \pm 0.64 mCi(247.53 \pm 23.68 MBq) of I-123 was intravenously injected into ten patients(age: 55 \pm 11) with PD, and six normal controls(NC)(age: 46 \pm 14) as a bolus. Dynamic SPECT scans of the brain were then performed for 5 minutes each over 120 minutes on a triple headed camera. Time activity curves were generated for the left basal ganglia(LBG), right basal ganglia(RBG), and occipital cortex(OCC). The statistical parameters included the time to peak activity, the contrast ratio of LBG and RBG to OCC at several time points, and the accumulated specific binding counts/mCi/pixel(ASBC) from 0 to 115 minutes. The uptake of IPT in the brains of PD and NC peaked within 10 minutes of injection in all subjects. The maximum target to background ratio in the basal ganglia of PD and NC occurred at 85 \pm 20 min and 110 \pm 6 min of injection, respectively. The BG/OCC ratios at 115 minutes for PD and NC were 2.15 \pm 0.54 and 4.26 \pm 0.73, respectively. The ASBC at 115 minutes for PD and NC were 152.91 \pm 50.09 and 289.51 \pm 49.00, respectively. The ratio of BG/OCC for the NC was significantly higher than the ratio for PD. SPECT data matched with clinical diagnosis for PDs. The ratio between BG and OCC and the ASBC for PD were clearly separated from NC and may be useful outcome measures for clinical diagnosis. The findings suggest that IPT may be a very useful tracer for early diagnosis of PD and study of dopamine reuptake site.

Key Words : IPT, SPECT, Dopamine transporter, Parkinson's patients

이 논문은 일부 동위원소 응용물질 개발연구 연구비 지원(CRAMI-4)과 일부 아산생명과학연구소 연구비 지원(95-127, 96-127)에 의한 것임.

서 론

최근들어 수용체영상 방사성의약품(receptor imaging agents)들의 개발과 단일광자방출전산화단층촬영(SPECT)과 양전자방출전산화단층촬영(PET) 기술의 발달로 여러가지 신경수용체(dopamine, acetylcholine, benzodiazepine, serotonin, opiate)들의 임상적 응용연구가 외국에서 활발히 진행되고 있다¹⁻¹²⁾. 국내에서도 최근 β -CIT 또는 IPT등을 이용 신경수용체 영상의 임상적 응용 가능성을 보였다^{13, 14)}. 신경수용체 방사배위자(radioligand)들을 이용한 신경수용체의 체내 영상화는 각종 수용체의 분포와 작용제(agonist) 및 길항제(antagonist)의 수용체 결합을 연구하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 수용체 분포나 양의 변동과 관련이 있는 것으로 알려진 정신분열증(schizophrenia), 운동장애(movement disorder), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴무도병(Huntington's chorea)등과 같은 신경정신질환 들의 병태생리를 이해하고 진단하는데 이용될수 있을 것으로 보인다¹⁵⁻¹⁷⁾.

지금까지 개발된 dopamine D2 방사배위자들로는 PET 영상에 이용될 수 있는 것과 SPECT에 이용될 수 있는 것이 있다. 특히 SPECT에 이용 가능한 방사배위자는 [I-123]iodobenzamide(IBZM)^{6, 7, 18-20)}, [I-123]iodobenzofuran(IBF)²¹⁻²³⁾, [I-123]carbomethoxy-iodophenyl-tropane(β -CIT)²⁴⁻²⁷⁾, 그리고 [I-123]iodo-propene-carbomethoxy-tropane(IPT)^{28, 29)} 등으로 I-123으로 표지되어 개발되었다. 그중 IPT는 현재 알려진 SPECT 방사배위자 중 매우 우수한 것으로 알려져 있다^{14, 30)}. 그러나 SPECT를 이용하여 dopamine D2 수용체를 체내 영상화하고 그 영상으로부터 수용체를 정량분석하는데는 여러가지 기술적인 어려움이 있다. 그중 input 함수를 얻기위해 짧은 시간안에 많은 혈액을 얻는 것은 매우 어려운 일종의 하나이고 혈액들을 분석하는 것도 많은 시간과 노력을 필요로 한다. 따라서 본 연구는 혈액 데이터 없이 SPECT에 의한 신경수용체의 체내 동적 영상 데이터만을 이용하여 정량 분석하는 방법들과 이러한 방법들의 임상적 응용 가능성을 알아보고자 시행하였다. 또한 2시간 동안 지속적인 동적 영상을 얻는 방법과 더불어 주사후 30, 60, 90,

115분에 각각 10분씩 얻은 영상을 이용 수용체의 변화를 정량화하는 방법도 유용한지 알아 보았다.

대상 및 방법

1. [I-123] IPT 표지방법

Sn-IPT 와 [I-123]을 이용 [I-123]IPT 만드는 과정을 요약하면 다음과 같다. 95% Ethanol을 만든후 이중 50 μ l를 주사기를 사용하여 Sn-N-(3-iodopropene-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl)tropane(IPT) 반응 vial에 넣는다. 원자력병원 으로부터 공급받은 I-123는 activated charcol을 이용하여 free iodine을 trapping 한후 dose calibrator를 이용 방사능을 측정한다. 포화 NaHCO₃와 NaHSO₃ 용액을 만든후 NaHCO₃의 PH를 측정한다. C-18 SEP-PAK cartridge(130mg, 0.3ml void volume, Waters, Millipore Corp. Milford, MA)를 1 ml의 95% ethanol로 세척한후 3-5 ml의 증류수로 다시 세척한다. 1N HCl 100 μ l를 I-123에 넣고 혼합한후 이 용액을 Sn-IPT 용액으로 옮긴다. Sn-IPT 용액에 30% H₂O₂ 30 μ l를 넣은후 실온에서 10분간 반응시킨다. 10분후 포화 NaHSO₃ 100 μ l를 혼합하여 표지반응을 정지시킨다. Activated charcol을 이용 free iodine을 거른후 charcol filter에 걸린 free iodine 양을 측정한다. 이 용액을 시험관에 옮긴후 1.5ml의 포화 NaHCO₃로 세척하여 다시 시험관에 더한다. 용액을 C-18 SEP-PAK cartridge에 통과시킨 후 증류수 5-10ml로 다시 세척한다. 1% NH₃OH를 함유한 증류수로 만든 70-80% ethanol로 elution한다. Elution volume은 5-7ml가 되도록한다. 1 mg/ml농도의 ascorbic acid를 100 μ l 혼합한다. Solution의 PH를 4.5-6.5로 조정한다. 0.2 μ m pore size의 filter를 먼저 1ml의 생리식염수로 세척하고 다시 95% ethanol 몇 방울로 씻은후 용액을 filter하고 [I-123]양을 측정한다. 가능하면 옮기는 횟수를 줄이고 IPT양을 가능한 보존키 위해 plastic tube보다는 glass tube를 사용하며 모든과정에서 무균 처리하고 필요한 시약이나 기구는 멸균 해서 사용한다.

2. [I-123]IPT 정도관리

[I-123]IPT중 한 방울을 TLC에 점적한후 TLC를

용매(ethylacetate 85%, methanol 10%, triethylamine 5%)에 담그고 반응시간인 약 20분 동안 기다린다. 반응후 TLC를 15조각으로 자른후 시험관에 담아 감마 카운터에 각 조각을 방사능 계수하여 IPT 정점을 찾고 표지 효율(labeling efficiency)을 구한다.

3. 연구 대상

정상인 6명(평균나이 47+/-13)과 초기 파킨슨 환자 10명(평균나이 55+/-11) 이 IPT 연구에 참가하였다. 정상인 6명중 5명이 여자, 1명이 남자였으며 모두 건강상태는 매우 좋은 편이었다. 파킨슨 환자 10명중 4명이 여자, 6명이 남자였으며 모두 초기 파킨슨 환자로서 일부는 일측성 병변을 가진 환자였고 나머지는 양측성 병변을 가진 환자였다.

4. 동적 SPECT 영상

IPT SPECT 촬영 하루전 모든 정상인과 환자에게 갑상선 보호를 위해 약 150 mg 의 Lugol 용액을 하루에 3회로 나누어 매번 약 20ml의 물에 타 마시게하였다. SPECT 촬영전 환자를 테이블에 누인후 3-way stopcock으로 된 catheter를 환자의 antebra- chial vein 에 연결후 환편에 약 10ml의 생리식염수를 연결하였다. [I-123]IPT 주사전 주사기의 방사능을 dose calibrator를 이용 측정하였다. 빠른 순간 주사로 [I-123] (6.67+/-0.62 mCi (246.79+/-22.94 MBq)) 을 환자에게 약 20초동안 catheter를 통하여 주사한후 [I-123]이 주사기에 남지않도록 생리식염수로 다시 주사하였다. 주사후 정량분석을 위하여 주사기와 catheter에 남아있는 [I-123]IPT의 방사능을 dose calibrator를 이용 측정하고 붕괴에 대해 보정하였다. 환자에게 주사시작과 동시에 중간 에너지용 조준기를 장착한 삼중 헤드 SPECT 카메라(Triad 88 또는 Triad XLT, Trionix Research Lab., Twinsburg, OH)를 이용 동적 SPECT data를 얻기 시작하였다. SPECT data는 5분간격으로 2시간동안 얻었다. Data 획득을 위한 매개변수는 13.5 cm 의 회전반경, 159keV 중심 20% 에너지 식별 영역, 120 개의 투사 각, Triad 88은 화소 크기 3.56mm인 128 × 64 매트릭스, Triad XLT는 화소 크기 3.2 mm 확대율 1.4를 이용한 128 × 128 매트릭스, 그리고 Triad 88은 continuous, XLT는 step and shoot 이

었다. 2시간 동적영상을 얻은후 IPT의 전신 분포를 보기위해 중간 에너지용 조준기가 장착된 이중헤드 SPECT 카메라(Triad BIAD, Trionix Research Lab., Twinsburg, OH) 를 이용 15분간 전신영상을 얻었다.

5. 영상분석

영상들을 재구성하기전 노이즈(noise)를 줄이기 위하여 매 5분 간격으로 얻은 24 단위영상 data를 2 단 위영상씩 더하여 10분 영상을 매 5분간격으로 촬영한 것으로 만들었다. 매 5분간격 10분 영상은 차단주파수 0.75cycles/cm 인 Hamming 필터를 이용 재구성하였다. 재구성된 영상들은 Chang 의 감쇠보정 방법을^{31, 32)} 이용 I-123 감쇠에 대하여 보정하였다. 비교적 뇌의 경계부분이 명확한 10분 영상을 참고하여 AC-PC (anterior commissure-posterior commissure) 선으로 reslicing 한후 영상이 기울어졌을 경우 transaxial 영상을 참고로 회전하였다. 관심영역 평균 값은 left basal ganglia(LBG), right basal ganglia (RBG), 그리고 occipital cortex(OCC)에서 얻었다. 얻어진 관심영역 평균 값은 영상을 얻은 시간과 주사한 [I-123]IPT의 양을 이용 counts/minute/mCi/voxel단위로 normalization하였다. 그후 LBG, RBG, 그리고 OCC에 대한 시간 방사능 곡선을 얻었다.

6. 통계분석

우선 정상인과 파킨슨환자의 IPT 영상을 육안으로 분석하였다. 그후 정상인과 파킨슨환자의 IPT 영상에 있어서 동적 시간 곡선을 이용 분석한 중요한 통계적 요소들은 최고값에 도달하는데 걸린시간, 2시간 동안의 BG/OCC 비율, 배후방사능인 OCC 값을 뺀후 (BG-OCC)/OCC 비율, 0 시간으로부터 매 5분 간격

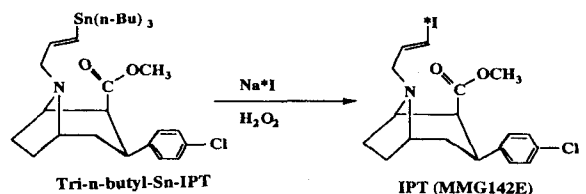


Fig. 1. The chemical structures of Sn-IPT and [I-123]IPT.

으로 2시간동안 축적된 특이 결합 값등이었다. 소뇌 또는 OCC가 많은 논문에서 배후방사능 또는 비특이 결합값으로 이용되었고 이 논문에서는 OCC가 충분히 크고 안정된 값을 가져 배후방사능 또는 비특이 결합 값으로 이용되었다^{23, 27)}.

결 과

1. I-123 과 Sn-IPT 표지

새약 IPT는 약42-420 pmole의 R(+)-[¹²³I]IPT를 포함한 생리 식염수 용액이다. Fig. 2는 표지전 tri-n-butyl-Sn-IPT 와 표지후 [I-123]IPT의 화학구조를 보여준다. 무담체(carrier-free) I-123은 이론적으로 2.41×10^5 Ci/mmole의 비방사능(specific activity)을 갖게된다. 이 값은 아래와 같은 계산에 의하여 얻어진다^{33, 34)}.

비방사능

$$(Ci/g \text{ or } mCi/mg) = 3.13 \times 10^9 / (A \times T_{1/2} \text{ (hr)}) \quad (1)$$

위에서 A는 방사성동위원소의 질량수이고 T_{1/2}는 방사성동위원소의 반감기를 시간으로 나타낸 값이다. I-123은 질량수 123 그리고 반감기 13 시간인 방사성 동위원소로서 비방사능은 아래와같이 계산된다.

비방사능

$$(Ci/g \text{ or } mCi/mg) = 3.13 \times 10^9 / (123 \times 13) \quad (2)$$

$$= 1.96 \times 10^6$$

위의 비방사능 단위인 Ci/g을 Ci/mmole로 계산하면, 비방사능

$$(Ci/mmole) = 1.96 \times 10^6 / 8.13 = 2.41 \times 10^5 \quad (3)$$

I-123과 Sn-IPT의 표지후 TLC 방법에 의한 정

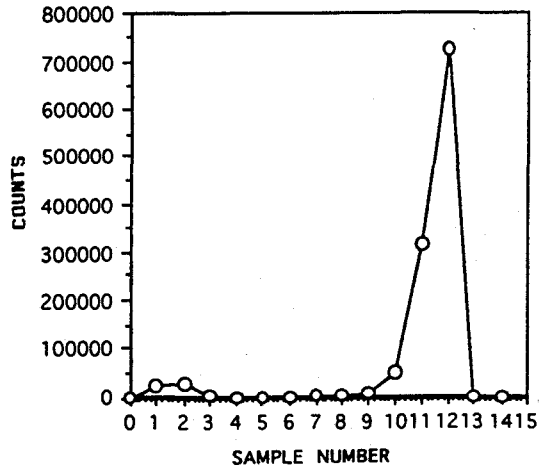


Fig. 2. Example of TLC Q.C. data after IPT purification.

Table 1. Ratios of BG/OCC, (BG-OCC)/OCC, and (BG-OCC) Accumulated Specific Counts for Normal Controls

	NC1	NC2	NC3	NC4	NC5	NC6	Mean	S.D
Time(min)	BG/OCC							
30	2.19	2.58	2.30	2.09	2.45	2.63	2.37	0.21
60	3.48	3.83	3.12	2.75	3.26	3.95	3.40	0.44
90	3.04	3.33	3.74	3.34	3.72	5.17	3.73	0.69
115	3.85	5.12	3.50	4.31	3.50	5.30	4.26	0.73
Time(min)	(BG-OCC)/OCC							
30	1.19	1.58	1.30	1.09	1.45	1.63	1.37	0.21
60	2.48	2.83	2.12	1.75	2.26	2.95	2.40	0.44
90	2.04	2.33	2.74	2.34	2.72	4.17	2.73	0.69
115	2.85	4.12	2.50	3.31	2.50	4.30	3.26	0.73
Time(min)	(BG-OCC) accumulated specific counts							
30	43.01	49.62	57.75	43.33	71.23	63.64	54.76	10.68
60	108.42	133.19	137.47	128.45	181.07	160.71	141.55	24.02
90	173.67	211.18	220.08	208.90	287.76	257.86	226.57	37.53
115	218.29	263.85	283.83	272.70	369.38	328.99	289.51	49.00

BG : basal ganglia, OCC : occipital cortex, NC : normal control

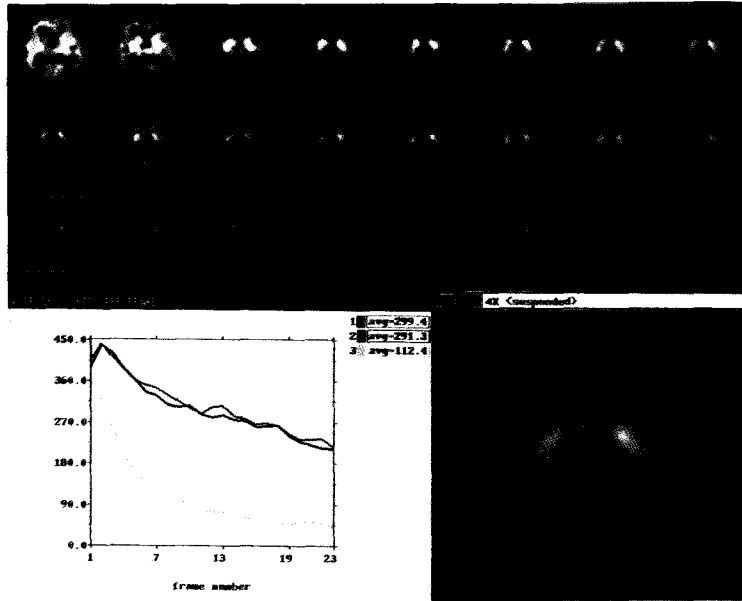


Fig. 3. Radioactivity distribution of [I-123]IPT after injection of 6.96 mCi(257.52 MBq) in a 49-yr-old female for normal control. Acquisitions were obtained for 5 minutes each with the Trionix triple head SPECT camera over 2 hrs and reoriented so that the AC-PC line corresponded to the transaxial axis of the dataset. Left basal ganglia-to-occipital ratios were 2.72, 4.15, 5.23 and 5.43 at 30, 60, 90 and 115min, respectively. Right basal ganglia-to-occipital ratios were 2.54, 3.76, 5.11 and 5.16 at 30, 60, 90 and 115min, respectively.

도파민결과 I-123과 표지된 IPT의 정점이 자유 I-123으로부터 완전히 분리되었으며 표지효율이 매우 좋았다(Fig. 2). Fig. 2에서 볼수 있듯이 I-123과 표지된 IPT정점인 시료숫자 10, 11, 12 그리고 13 에서 정점을 보여주고 그밖의 정점은 자유 I-123 또는 그 외의 다른 물질들을 나타내며 IPT를 나타내는 주정점에 비해 매우 작은 양을 보여주고 있다.

2. 동적 SPECT 영상

정상인(Fig. 3)과 초기 파킨슨환자(Fig. 4)의 IPT 방사능 분포는 정맥주사후 30분까지는 주로 혈류분포를 나타내며 30분 이후부터 선조체에 특이결합을 보이기 시작하여 점차 시간이 지남에 따라 혈류분포는 감소하고 특이결합은 증가하는 것을 보여준다. IPT 방사능 섭취는 정상인과 파킨슨환자 모두에서 주사후 10분 이내 정점에 도달하였다. 2시간 동적영상을 얻은 후 획득한 IPT 전신 분포 영상은 갑상선에 방사능 섭취가 보이고 자유 I-123이 섭취될수 있는 위와 소화

기 계통에도 방사능 섭취가 보였다(Fig. 5). 정상인 (Table 1)과 파킨슨환자(Table 2)의 IPT 방사능 분포에 대한 반정량적 분석방법에 의하면 배후방사능 또는 비특이결합값으로써 OCC를 빼지 않았을때 30, 60, 90 그리고 115분에서의 BG/OCC 비율은 정상인에서 2.37 ± 0.21 , 3.40 ± 0.44 , 3.73 ± 0.69 , 4.26 ± 0.73 그리고 파킨슨 환자에서 1.82 ± 0.37 , 2.17 ± 0.42 , 2.21 ± 0.45 , 2.15 ± 0.54 였다. 배후방사능 또는 비특이결합값으로써 OCC를 뺀후 30, 60, 90 그리고 115분에서의 비율은 정상인에서 1.37 ± 0.21 , 3.40 ± 0.44 , 3.73 ± 0.69 , 4.26 ± 0.73 그리고 파킨슨 환자에서 1.82 ± 0.37 , 2.17 ± 0.42 , 2.21 ± 0.45 , 2.15 ± 0.54 였다. 이 결과는 배후방사능 또는 비특이결합값을 빼거나 빼지 않았을때 둘다 60분후에서는 정상인과 파킨슨 환자의 구별이 분명하였으며 시간이 지날수록 구별이 더욱 좋아져 115분에 가장 구별이 확실하였다. 큰 차이는 없지만 배후방사능값을 뺐경우가 배후방사능값을 빼지 않은 경우에 비하여 약간 구별이 좋았다.

Table 2. Ratios of BG/OCC, (BG-OCC)/OCC, and (BG-OCC) Accumulated Specific Counts for Parkinson's Patients

	PD 1	PD 2	PD 3	PD 4	PD 5	PD 6	PD 7	PD 8	PD 9	PD 10	Mean	S.D
BG/OCC												
Time(min)												
30	1.50	1.89	1.80	2.09	1.59	1.56	2.40	1.42	2.42	1.55	1.82	0.37
60	1.96	2.54	1.87	3.08	2.03	1.98	2.39	1.83	2.34	1.72	2.17	0.42
90	2.26	2.69	1.93	2.41	1.66	1.96	2.75	2.03	2.75	1.67	2.21	0.45
115	2.41	2.18	1.68	3.06	1.54	1.81	2.84	1.76	2.48	1.76	2.15	0.54
(BG-OCC)/OCC												
Time(min)												
30	0.50	0.89	0.80	1.09	0.59	0.56	1.40	0.42	1.42	0.55	0.82	0.37
60	0.96	1.54	0.87	2.08	1.03	0.98	1.39	0.83	1.34	0.72	1.17	0.42
90	1.26	1.69	0.93	1.41	0.66	0.96	1.75	1.03	1.75	0.67	1.21	0.45
115	1.41	1.18	0.68	2.06	0.54	0.81	1.84	0.76	1.48	0.76	1.15	0.54
(BG-OCC) accumulated specific counts												
Time(min)												
30	24.05	51.36	36.30	41.97	20.68	41.21	31.42	21.07	43.63	11.45	32.31	12.75
60	76.59	134.11	95.05	86.22	62.32	95.51	75.35	61.08	105.51	36.34	82.81	27.75
90	125.10	197.96	147.32	122.93	96.08	134.34	110.98	100.62	160.44	53.55	124.93	40.40
115	159.92	240.31	179.93	145.87	114.37	153.84	139.62	126.23	203.74	65.25	152.91	50.09

BG : basal ganglia, OCC : occipital cortex, PD : Parkinson's disease

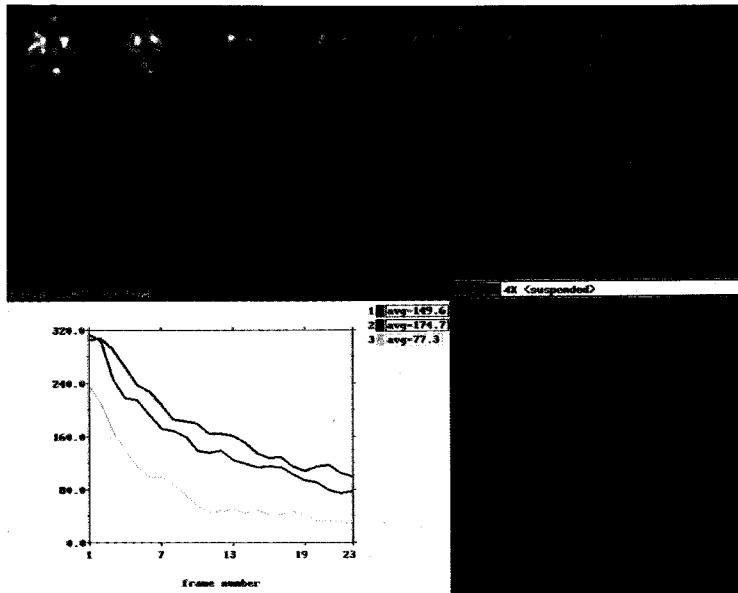


Fig. 4. Radioactivity distribution of [I-123]IPT after injection of 7.08 mCi (261.96 MBq) in a 49-yr-old male for early Parkinson's patient. Acquisitions were obtained for 5 minutes each with the Trionix triple head SPECT camera over 2 hrs and reoriented so that the AC-PC line corresponded to the transaxial axis of the dataset. Right basal ganglia-to-occipital ratios were 1.92, 2.85, 2.28 and 2.67 at 30, 60, 90 and 115min, respectively. Left basal ganglia-to-occipital ratios were 2.27, 3.31, 2.53 and 3.46 at 30, 60, 90 and 115min, respectively.

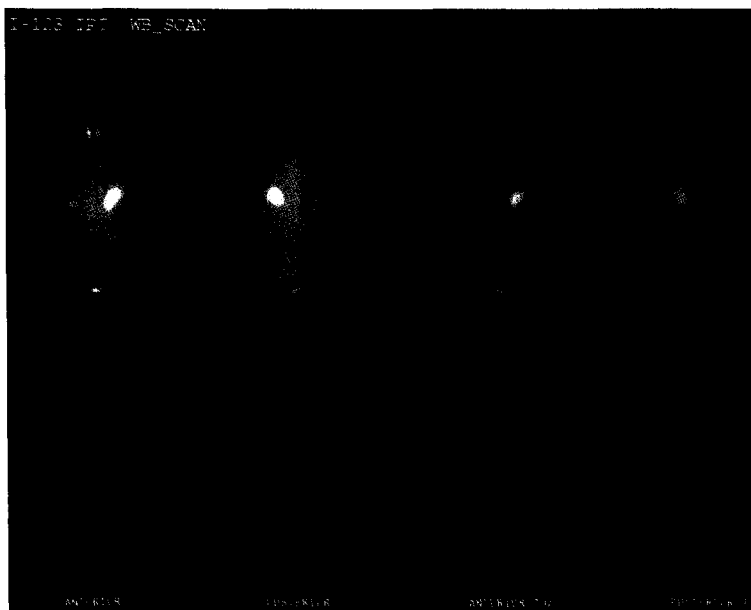


Fig. 5. Anterior and posterior views of whole body displayed with full(left side) and 70%(right side) colour scale were obtained 2.5 hrs following the injection of 7.04 mCi(260.48 MBq) of [I-123]IPT for 10 minutes using Trionix biad camera. The Parkinson's patient is a 55 year old male. The high radioactivity uptake was shown at thyroid, stomach, and bladder even after administering 150 mg of Lugol solution and voiding urines.

ASBC는 30, 60, 90 그리고 115분에 정상인에서 54.76 ± 10.68 , 141.55 ± 24.02 , 226.57 ± 37.53 , 289.51 ± 49.00 그리고 파킨슨 환자에서 32.31 ± 12.75 , 82.81 ± 27.75 , 124.93 ± 40.40 , 152.91 ± 50.09 였다.

정상인의 예에서(Fig. 3) 방사능 분포도를 좀더 자세히 보면 정맥주사 후 5분 영상은 혈류를 반영하는 영상으로서 cortical 영역 및 BG 방사능 분포를 보여주고 시간이 지남에 따라 혈류를 나타내는 cortical 방사능 분포는 감소되고 특이결합을 나타내는 BG 방사능 분포는 증가하는 것을 보여주며 BG 대 OCC 비율은 점차 증가하는 것을 보여주고 있다. 초기 파킨슨 환자의 예에서(Fig. 4) 정맥주사 후 5분 영상은 혈류를 반영하는 영상으로서 정상인과 마찬가지로 cortical 영역 및 BG 방사능 분포를 보여주고 점차 시간이 지남에 따라 혈류를 나타내는 cortical 방사능 분포는 감소되고 특이결합을 나타내는 BG 방사능 분포는 증가를 보여 BG 대 OCC 비율은 점차 증가하나 정상인과는 달리 BG 대 OCC 비율이 정상인에 비해 거

의 두배 이상 떨어져 있는 것을 보여준다. 뿐만아니라 우측 BG 방사능 분포가 좌측에 비하여 현저히 떨어져 있으며 임상적 진단 결과와 상관 관계가 매우 좋았다. 임상적 결과는 초기의 파킨슨 환자로서 좌측 상하반신이 우측 상하반신에 비하여 심한 경우였다.

Fig. 6은 Fig. 3에서 눈으로 관찰한 것을 정량적으로 보여주는 그래프로서 IPT 정맥주사후 10분 이내에 BG 와 OCC가 최고 섭취(Fig. 6A)를 보인후 점차 감소되는 IPT의 약역학(pharmacokinetics)을 보여주고 있다. OCC를 뺀후의 IPT의 특이결합은 주사후 약 40분에 최고 섭취를 보이고 매우 천천히 감소하는 것을 보여준다(Fig. 6B). BG에서 OCC를 빼지 않거나(Fig. 6C) 또는 뺀후(Fig. 6D) BG 대 OCC 비율은 시간에 따라 거의 선형적으로 비례하여 증가됨을 보여주고 있다. ASBC는(Fig. 6E) 시간에 따라 증가하고 2시간후의 ASBC는 파킨슨 환자와 정상인을 비교하는데 이용될 수 있는 parameter로 생각된다. Fig. 7은 Fig. 4에서 눈으로 관찰한 것을 정량적으로 보여주는 그래프로서 IPT 정맥주사후 10분 이내에

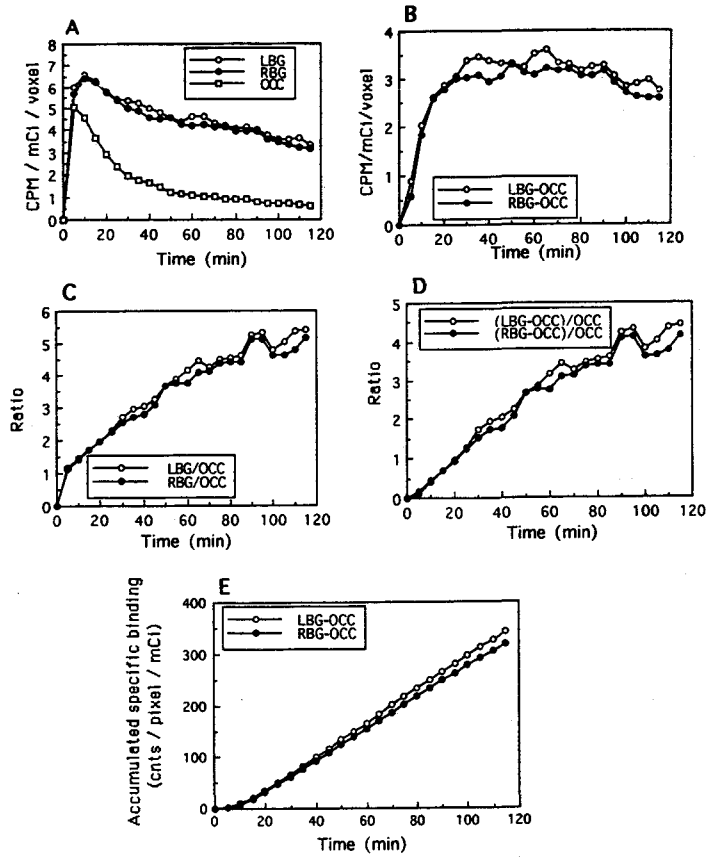


Fig. 6. IPT time activity curves for normal control(Fig. 3). (a) tissue curves, (b) specific binding tissue curves, (c) ratios(basal ganglia/occipital cortex), (d) specific binding ratios((basal ganglia-occipital cortex)/occipital cortex), and (e) accumulated specific binding curves. BG and OCC represent basal ganglia and occipital cortex, respectively.

BG 와 OCC가 최고 섭취(Fig. 7A)를 보인후 정상인에 비해서 빠르게 감소되는 IPT의 약역학을 보여주고 있다. OCC를 뺀후의 IPT의 특이결합은 주사후 약 50분에 최고 섭취를 보이고 매우 천천히 감소하는 것을 보여준다(Fig. 7B). BG에서 OCC를 빼지않거나 (Fig. 7C) 또는 뺀후(Fig. 7D) BG 대 OCC 비율은 시간에 따라 거의 선형적으로 비례하여 증가하나 정상인에 비해서 비율이 매우 낮은 것을 보여주고 있다. ASBC는(Fig. 7E) 시간에따라 증가하는 것을 보여주고 2시간후의 ASBC는 정상인과 비교할 때 매우 낮은 것을 보여주고 있다.

고 찰

1 mCi의 무담체 I-123은 4.15 pmole에 해당하며 약 10 mCi 선량 정맥주사시 이론적으로 41.5 pmole의 IPT를 주사하게된다. 41.5 pmole의 IPT가 몸안에 주사되면 transporter에 섭취되는 양은 1% 미만으로서 이론적으로 몸에 전혀 해가 없다는 것을 보여주고 있다. IPT는 혈뇌장벽(blood brain barrier)을 쉽게 통과하고, 도파민 트랜스포터에 특이결합하며, 시간이 지남에 따라 BG/OCC비율이 좋아지고, 약 2시간이면 동적영상을 포함 모든검사를 마칠수 있다. 본 연구에서는 IPT와 SPECT를 이용 도파민 트랜스포

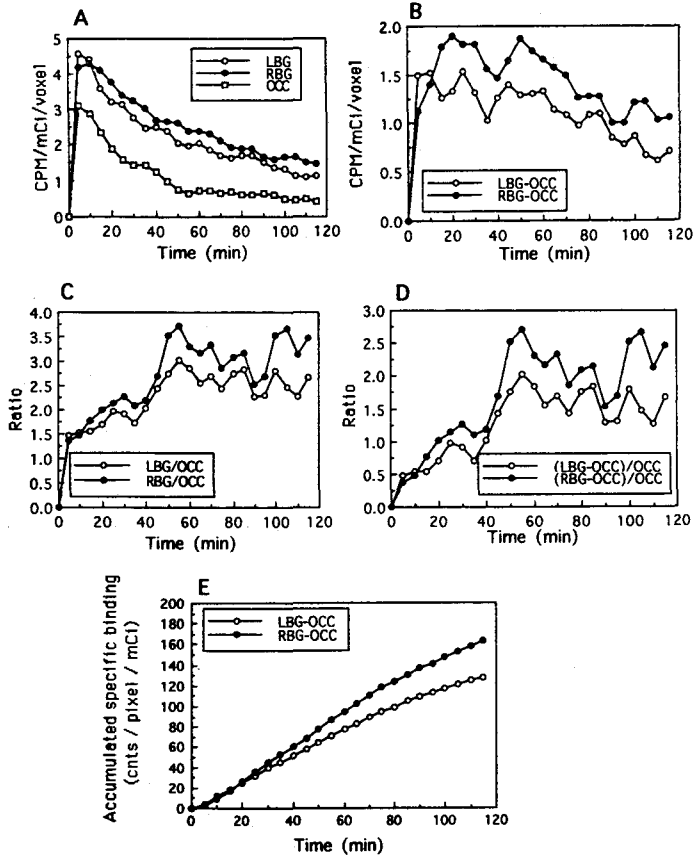


Fig. 7. IPT time activity curves for Parkinson's patient(Fig. 4)(a) tissue curves, (b) specific binding tissue curves, (c) ratios(basal ganglia/occipital cortex), (d) specific binding ratios((basal ganglia-occipital cortex)/occipital cortex), and (e) accumulated specific binding curves. BG and OCC represent basal ganglia and occipital cortex, respectively.

터를 영상화 함으로써 정상인으로부터 초기 파킨슨병 환자를 진단할 수 있는 가능성을 보였다. 2시간 동적 영상 후 촬영한 IPT의 전신영상은 환자군에 따라 약간의 변화가 있었으나 대체적으로 감상선에 방사능 섭취가 있었고 예측했던대로 자유 I-123이 섭취될 수 있는 위, 소화기계통 그리고 방광등에 방사능 섭취가 있었으며 이는 이미 보고된 IPT 전신 생체분포³⁰⁾와 유사한 결과였다.

정상인(Fig. 3)과 초기 파킨슨병 환자(Fig. 4)의 예를 보면 정맥주사후 5분 영상은 혈류를 반영하는 cortical region 및 BG 방사능 분포를 보여주고 점차 시간이 지남에 따라 혈류를 나타내는 cortical 방사능

분포는 감소되고 특이 결합을 나타내는 BG 방사능 분포는 증가하는 것을 보여주며 BG/OCC 비는 점차 증가하는 것을 보여주고 있으나 파킨슨환자는 정상인과는 달리 BG/OCC 비가 정상인에 비해 거의 두배 이상 떨어져 있는 것을 보여주고 있다. 뿐만아니라 우측 BG의 방사능 분포가 좌측에 비하여 현저히 떨어져 있으며 임상적 진단결과와 매우 좋은 상관관계를 보여주고 있다. 임상 결과는 초기의 파킨슨 환자로서 좌측 상하반신이 우측에 비하여 보다 심한 경우였다. 이 결과는 IPT SPECT가 초기의 파킨슨 환자를 진단할 수 있음은 물론 어느쪽이 더 심한가를 영상화할 수 있음을 보여주었다. 이 파킨슨 환자는(Fig. 4) 양

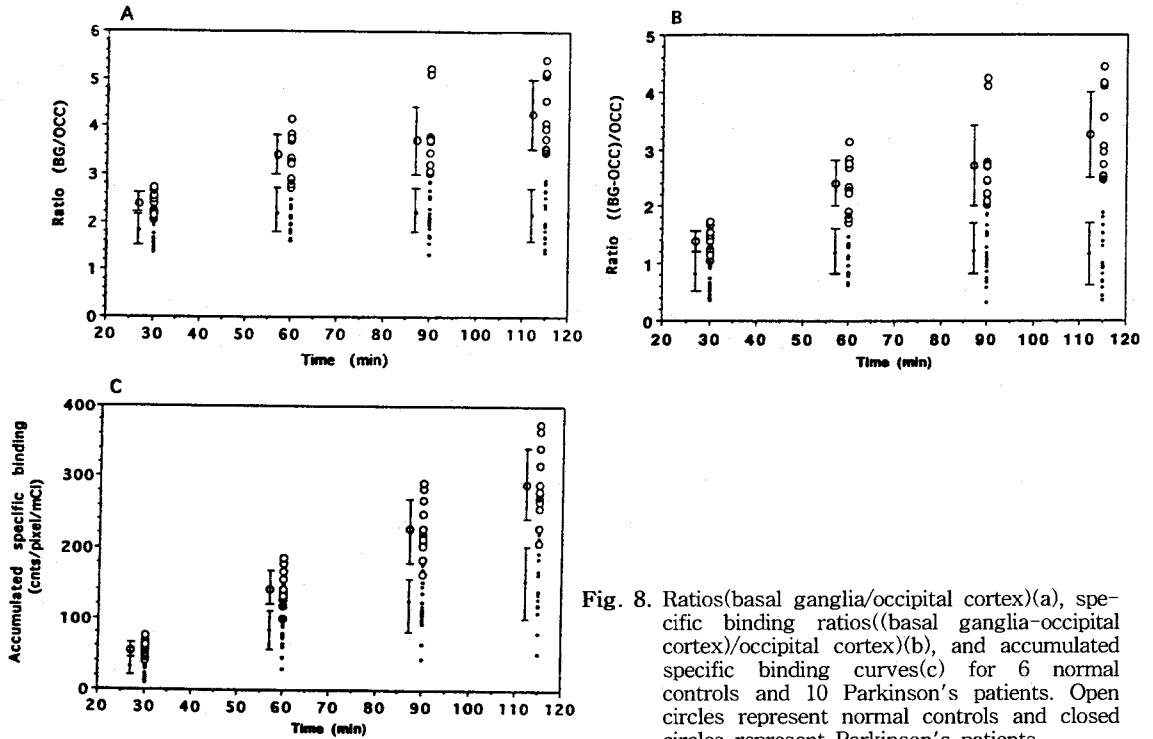


Fig. 8. Ratios(basal ganglia/occipital cortex)(a), specific binding ratios((basal ganglia-occipital cortex)/occipital cortex)(b), and accumulated specific binding curves(c) for 6 normal controls and 10 Parkinson's patients. Open circles represent normal controls and closed circles represent Parkinson's patients.

측이 다 정상인에 비하여 떨어져 있었고 그중 어느한 쪽이 더 떨어져 있는 경우를 보여주고 있다.

이와 같은 정성적인 관찰을 여러가지 방법에 의하여 정량적으로 분석하였으며 IPT는 주사후 정상인이나 파킨슨환자 모두에게서 10분 이내에 최고 섭취를 보인후 점차 감소되는 비교적 빠른 약력학을 보여주었다. 반면에 BG에서 비특성 결합인 OCC를 뺀 값 즉 특성결합 방사능은 약 40분에 최고 섭취를 보이고 매우 천천히 감소하였다. 도파민 트랜스포터 양과 상관관계가 있는 BG/OCC 비율은 BG에서 OCC 방사능을 빼지않거나 또는 뺀후 계산하여 보았다. 이들 비율은 시간에 따라 거의 선형적으로 비례하여 증가되었다. OCC 방사능을 빼지않았을때 115분에서의 비율은 정상인 4.26+/-0.73 그리고 파킨슨 환자 2.15+/-0.54 로써 매우 큰 차이를 보였다. OCC 방사능을 뺀후 115분에서의 비율은 정상인 3.26+/-0.73 그리고 파킨슨 환자에서 1.15+/-0.54 로써 OCC 방사능을 빼지 않았을 때와 마찬가지로 매우 큰 차이를 보였다. 이 결과는 OCC 방사능을 빼거나 또는 빼지 않았을 때

둘다 주사후 115분에는 정상인과 파킨슨 환자의 비율이 큰 차이를 보였다. 그러나 주사후 30분에는 정상인과 파킨슨 환자의 비율이 큰 차이가 없었고(Table 1, 2, Fig. 8) 주사후 60분에는 차이가 분명하였으며 시간이 지날수록 차이가 더욱 커져 115분에 가장 큰 차이가 있었다(Table 1, 2, Fig. 8). 주사후 30분에 정상인과 파킨슨 환자의 구별이 어려운 이유는 30분에는 IPT SPECT가 도파민 트랜스포터의 변화량보다 혈류공급에 더 민감한 시간이기 때문으로 생각되며 현재 컴퓨터 시뮬레이션에 의한 민감도 분석 방법을 연구중에 있다. 마지막으로 ASBC를 계산하였으며 이는 시간에따라 증가하였고 2시간후의 ASBC는 파킨슨환자와 정상인을 비교하는데 이용될 수 있는 parameter로 생각된다(Table 1, 2, Fig. 8). 특히 ASBC를 계산한 이유는 동적 시간 방사능곡선을 이용 각 시간에서의 작은 차이를 종합적으로 명확하게 보기 위한 것으로 각 시간에서의 차이는 작지만 이 작은 차이를 적분하면 큰차이로 나타날 것이기 때문이었다. ASBC는 115분에 정상인 289.51+/-49.00 그리고 파킨슨 환자

152.91+/-50.09 였다(Table 1, 2). 60분후에 정상인과 파킨슨 환자의 ASBC값 차이가 분명하였으며 시간이 지날수록 차이가 커져 115분에 가장 큰 차이가 있었다(Fig. 8). 반면에 30분에서는 정상인과 파킨슨 환자의 구별이 어려웠다(Fig. 8).

결론적으로 이 연구는 SPECT에 의한 도파민 신경 수용체의 정량분석을 가능케 하고 그 결과 수용체 양의 변동과 관련되어 있는 파킨슨병의 조기진단 가능성을 보여주었다. IPT SPECT의 계속적인 연구는 파킨슨병의 조기 및 감별진단 뿐만 아니라 정신분열증, 운동장애, 헌팅톤 무도병, 또는 뚜렛 증상등과 같은 신경정신 질환들의 병태생리를 이해하고 진단에 이용하는 데 큰 도움이 될것으로 생각되며 지속적으로 연구되어야 할 분야이다.

감사의 글

본 연구를 위해 IPT공급을 도운 Kung 박사, IPT 표지를 도운 천준홍, SPECT 동적 영상 획득과 영상 재구성 및 관심영역을 이용한 영상분석을 도운 남기표, 동적영상 분석과 그래프 분석을 도운 봉정균, 그리고 I-123을 공급한 원자력병원 서용섭 님께 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Wagner HN, Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T, Frost JJ, Ravert HT, Links JM, Rosenbloom SB, Lukas SE, Kramer AV, Kuhar MJ: *Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. Science* 1983;221:1264-1266
- 2) Wong DF, Gjedde A, Wagner HN, Jr: *Quantification of neuroreceptors in the living human brain. I: irreversible binding of ligands. J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:137-146
- 3) Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G: *Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. Science* 1986;231:258-261
- 4) Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, Douglass KH, Dannals RF, Links JM, Wilson AA, Ravert HT, Rosenbaum AE, Snyder SH, Wagner HN, Jr: *Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol* 1988;23:231-237
- 5) Frost JJ, Douglass KH, Mayberg HS, Dannals RF, Links JM, Wilson AA, Ravert HT, Crozier WC, Wagner HN, Jr: *Multi-compartmental analysis of ¹¹C-carfentanil binding to opiate receptors in man measured by positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:398-409
- 6) Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW Jr, Velchik MG, Billings J, Pan S, Noto R: *Vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: Initial studies with iodine-123-IBZM in humans. J Nuc Med* 1990;31:573-579
- 7) Cordes M, Henkes H, Laudahn D, Brau H, Kramp W, Girke W, Hierholzer J, Eichstadt H, Felix R: *Initial experience with SPECT examinations using [I-123]IBZM as a D2-dopamine receptor antagonist in Parkinson's disease. Eur J Radiol* 1991;12:182-186
- 8) Savic I, Thorell JO: *PET shows different pattern of benzodiazepine receptor changes in intractable compared with moderate partial epilepsy. J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:278
- 9) Wyper DJ, Brown D, Patterson J, Qwens J, Hunter R, Teasdale E, McCulloch J: *Deficits in iodine-labelled-3-quinclidinyl benzilate binding in relation to cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. Eur J Nuc Med* 1993; 20(5):379-386
- 10) Blin J, Baron JC, Dubouis B, Crouzel C, Fiorelli M, Attar-Levy D, Pillon B, Fournier D, Vidailhet M, Agid Y: *Loss of brain 5HT2 receptors in Alzheimer's disease. Brain* 1993;116:497-510
- 11) Laruelle M, Abi-Dargham A, Al-Tikriti MS, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: *SPECT quantification of [I-123]iomazenil binding to benzodiazepine receptors in nonhuman primates. I. Kinetic modeling of single bolus experiments. J Cereb Blood Metab* 1994 ;14:439-452
- 12) Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Al-Tikriti MS, Sybirska EH, Zimmerman RC, Wisniewski G, Neumeier JL: *SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [I-123]β-CIT: pharmacological characterization of uptake in nonhuman primates. Synapse* 1993;13:295-305
- 13) 김상은, 주희경, 이원용, 지대윤, 최용, 이규복, 김병태, 서용섭, 이종두: 정상인과 파킨슨병 환자에서 [¹²³I]β-CIT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의

- 영상화. 대한핵의학회지 129(2):188 P, 1995(초록)
- 14) Kim H-J, Yanh S-O, Im J-H, Ryu JS, Cheon J-H, Nam K-P, Lee M-C, Lee HK: *SPECT imaging of dopamine reuptake transporter with [I-123]IPT in normal controls and early Parkinson's disease.* 대한핵의학회지 29(3:419P, 1995(초록)
 - 15) Lauluma V, Kuikka JT, Soininen H, Bergstorm K, Lansimies E, Riekkinen P: *Imaging of D2 dopamine receptors of patients with Parkinson's disease using single photon emission computed tomography and iodobenzamide I-123.* Arch Neurol 1993;50:509-512
 - 16) McHugh PR: *The neuropsychiatry of basal ganglia disorders: A triadic syndrome and its explanation.* Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology 1989; 2(4):239-247
 - 17) Carlsson A: *The current status of the dopamine hypothesis in schizophrenia.* Neuropsychopharmacology 1988;1(3):179-186
 - 18) Kung HF, Pan S, Kung MP, Billings JJ, Kasliwal R, Reilley J, Alavi A: *In vitro and in vivo evaluation of [¹²³I]IBZM: A potential CNS D2 dopamine receptor imaging agent.* J Nucl Med 1989;30:88-92
 - 19) Kung MP, Kung HF: *Peracetic acid as a superior oxidant for preparation of [¹²³I]IBZM: A potential dopamine D2 receptor imaging agent.* J Lab Compds Radiopharm 1989;27:691-700
 - 20) Seibyl JP, Woods SW, Zoghbi SS, Baldwin RM, Dey HM, Goddard AW, Zea-Ponce Y, Zubal G, Germine M, Smith EO, Heninger GR, Charney DS, Kung HF, Alavi A, Hoffer PB, Innis RB: *Dynamic SPECT imaging of dopamine D2 receptors in human subjects with [¹²³I]IBZM.* J Nucl Med 1992;33:1964-1971
 - 21) Billings JJ, Guo YZ, Kung MP, Kung HF: *Localization of IBF as a D2 dopamine receptor imaging agent in nonhuman primates.* Eur J Nucl Med 1993;20:1146-1153
 - 22) Laruelle M, Al-Tikriti MS, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB, Kung HF, Innis RB: *In vivo quantification of dopamine D2 receptor parameters in nonhuman primates with [¹²³I]iodobenzofuran and single photon emission computed tomography.* Eur J Pharmacol 1994;263:39-51
 - 23) Laruelle M, van Dyck C, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Charney DS, Baldwin RM, Hoffer PB, Kung HF, Innis RB: *Compartmental modeling of [¹²³I]iodobenzofuran binding to dopamine D2 receptors in healthy subjects.* J Nucl Med 1994;35:743-754
 - 24) Innis RB, Baldwin RM, Sybriska E, Zea Y, Laruelle M, Al-Tikriti M, Charney D, Zoghbi S, Smith E, Wisniewski G: *Single photon emission computed tomography imaging of monoamine reuptake sites in primate brain with [I-123]CIT.* Eur J Pharmacol 1991;200:369-370
 - 25) Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Neumeyer JL, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: *Graphical, kinetic, and equilibrium analyses of in vivo [¹²³I]beta-CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects.* J Cereb Blood Metab 1994; 14:982-994
 - 26) Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Laruelle M, Wang S, Neumeyer JL, Innis RB: *Simplified multidose preparation of iodine-123-β-CIT: A maker for dopamine transporters.* J Nucl Med 1995;36: 525-529
 - 27) Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Leckman JF, Innis RB: *[¹²³I]β-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder.* Am J Psychiatry 1995; 152:1359-1361
 - 28) Goodman MM, Kung MP, Kabalka GW, Kung HF, Switzer R: *Synthesis and characterization of radioiodinated N-(3-iodopropen-2-yl)-2β carbomethoxy-3β(4-chlorophenyl)tropanes: Potential dopamine reuptake site imaging agents.* J Med Chem 1994;37:1535-1542
 - 29) Kung MP, Essman W, Frederick D, Meegalla SK, Goodman MM, Mu M, Kung HF: *IPT: A novel iodinated dopamine transporter ligand.* Synapse 1995;20:316-324
 - 30) Mozley PD, Stubbs JB, Kim H-J, McElgin W, Kung MP, Meegalla S, Kung F: *Dosimetry of an iodine-123-labeled tropane to image dopamine transporters.* J Nucl Med 1996;37:151-159
 - 31) Chang LT: *A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography.* IEEE Trans Nucl Sci 1978;NS-25:638-643
 - 32) Muller-Gartner HW, Wilson AA, Dannals RF, Wagner HN, Jr., Frost JJ: *Imaging muscarinic cholinergic receptors in human brain in vivo with SPECT, [¹²³I]4-iododexetimide, and [¹²³I] 4-iodolevetimide.* J Cereb Blood Flow and Metab 1992;12:562-570
 - 33) Sorenson JA, Phelps ME: *Physics in nuclear medicine, Orlando, Grune & Stratton, 1987*
 - 34) Saha GB: *Physics and radiobiology of nuclear medicine. New York, Springer-Verlag, 1993*