

신경 핵의학

Nuclear Neurology

김 상 은

성균관의대 삼성서울병원 핵의학과

서울 강남구 일원동 50

Sang Eun Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine

Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : sekim@smc.samsung.co.kr

서 론

1980년대 들어 단일광자단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)이 본격적으로 이용되고 방사성 추적자의 개발이 이루어짐에 따라 국소뇌혈류를 영상화, 정량화할 수 있게 되었다. 이어서 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET)과 양전자방출 방사성 추적자가 개발되고 급속히 보급됨에 따라 뇌혈류 뿐만 아니라 포도당 대사, 산소 대사 등과 같은 뇌대사영상이 가능하게 되었다.

1983년 살아있는 사람의 뇌에서 도파민 D₂ 수용체(1)와 도파민 합성(2)이 최초로 영상화되었으며, 이는 뇌과학의 획기적인 진보 중의 하나였다. 이후 여러가지 신경전달물질 수용체 부위의 체내 영상화를 위한 다양한 방사성 추적자가 개발되었으며, 추적자 역학모델과 같은 영상분석방법이 개발되어 수용체 밀도 및 친화도를 살아있는 사람의 뇌에서 정량화할 수 있게 되었다. 최근에 이르러서는 파킨슨병을 비롯한 퇴행성 뇌질환에서, 또 신경독소에 의해 일어나는 도파민 신경 소실을 영상화할 수 있다.

여기에서는 활발한 임상적 이용이 기대되는 도파민 운반체 영상과 도파민 수용체 영상에 대하여 기술하였다.

Abstract

Functional brain imaging with single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) enables the in vivo study of specific neurochemical processes in the context of normal regulatory mechanisms and pathophysiological alterations of the brain. Receptor studies with SPECT and PET have focused on the occupancy during drug treatment, quantification in neuropsychiatric diseases and visualization of specific pathology. SPECT and PET imaging of dopamine transporters can play an important role in detecting neuronal degeneration in parkinsonian syndromes and in drug-induced neurotoxicity. This article summarizes the SPECT and PET studies to evaluate the dopaminergic system in the human brain and their clinical applications.

Keywords : SPECT; PET; Dopamine

핵 심 용 어 : SPECT; PET; 도파민

Special Issue · 핵의학의 최신지견

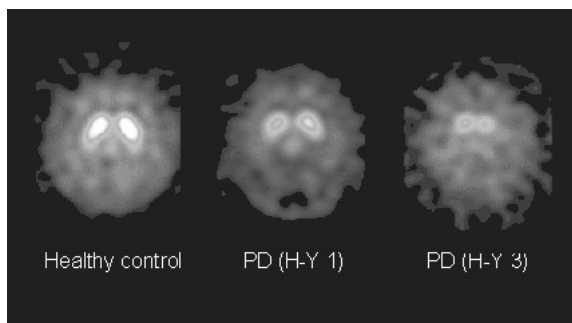


그림 1. 정상인과 Hoehn - Yahr stage 1 (H - Y 1) 및 stage 3 (H - Y 3) 파킨슨병 환자의 [^{123}I] β - CIT 도파민 운반체 SPECT 영상. 파킨슨병 환자에서 질병의 진행 정도에 따라 선조체 [^{123}I] β - CIT 결합이 현저하게 감소되어 있으며, 미상핵(caudate nucleus)보다 피각(putamen)에서 [^{123}I] β - CIT 결합 감소가 더 심하다.

표 1. SPECT/PET 영상에 이용되는 도파민 운반체 방사성 추적자

PET 방사성 추적자	SPECT 방사성 추적자
[N - [^{11}C]methyl] - (-) - cocaine	[^{123}I] β - CIT (RTI - 55)
[^{11}C]nomifensin	[^{123}I] β - CIT - FP
[^{18}F]GBR 13119	[^{123}I] β - CIT - FE
[^{11}C]WIN 35,428 (CFT)	[^{123}I]IPT
[^{18}F] β - CIT - FP	

CFT, 2 β - carbomethoxy - 3 β - (4 - fluorophenyl)tropine; β - CIT, 2 β - carbomethoxy - 3 β - (4 - iodophenyl)tropine; β - CIT - FP, fluoropropyl analog of β - CIT; β - CIT - FE, fluoroethyl analog of β - CIT; IPT, N - (3 - iodopropen - 2 - yl) - 2 β - carbomethoxy - 3 β - (4 - chlorophenyl)tropine.

파킨슨병과 이상운동질환에서 도파민 운반체 영상

도파민 운반체

도파민 운반체(dopamine transporter; 또는 도파민 재섭취 부위(reuptake site))는 도파민 신경말단의 원형 질막에 걸쳐 있으며, 이를 통하여 시냅스로 유리된 도파민이 다시 시냅스 전 신경말단으로 재섭취된다. 도파민 운반체는 유리된 도파민의 작용을 종료시키고 도파민의 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다.

도파민 운반체에 특이결합하는 방사성 추적자와 SPECT/PET을 이용하여 도파민 운반체를 영상화 - 정량화할 수 있으며, 도파민 운반체의 수가 도파민 신경말단의 밀도와 비례한다는 가정 아래 도파민 신경말단의 밀도를 측정할 수 있다.

도파민 운반체는 코카인의 주요 결합부위 중의 하나이다. 코카인은 도파민 운반체를 차단함으로써 시냅스 도파민 농도를 증가시키며, 이것이 코카인의 정신흥분작용과 강화효과(reinforcing property)와 관련이 있다고 믿고 있다.

파킨슨병은 흑질 도파민 뉴우론의 변성과 이에 따른 선조체(striatum) 도파민 신경말단의 소실에 의해 발생하는 대표적인 퇴행성 뇌질환이다. 흑질선조체로(nigrostriatal pathway)의 변성은 도파민, 도파탈탄산효소(dopa decarboxylase), 타이로신수산화효소(tyrosine hydroxylase), 도파민 대사물질 및 도파민 운반체와 같은 생화학적 지표의 감소를 동반한다.

파킨슨병 환자에서 도파민 뉴우론의 변성에 따라 일어나는 신경화학적 변화의 비침습적인 측정은 6 - L - [^{18}F]fluoro - DOPA([^{18}F]FDOPA)와 PET을 이용하여 도파탈탄산효소 활성을 측정하면서부터 이루어졌다(3). [^{18}F]FDOPA PET을 이용하여 파킨슨병 환자에서 도파민 합성의 감소, 도파민 합성의 감소와 질병진행 정도의 상관관계가 규명되었으며, 파킨슨병과 다른 이상운동질환을 감별하고자 하는 노력이 진행되어 왔다. 그러나 [^{18}F]FDOPA 영상은 배후방사능이 높아서 신호/잡음 비가 낮으며, 뇌와 말초에서 현저한 대사가 일어나기 때문에 복잡한 영상분석 모델을 필요로 한다는 제약을 안고 있다.

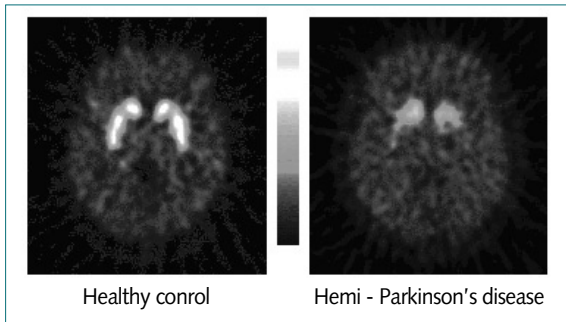


그림 2. 정상인과 오른쪽 편측 파킨슨병 환자의 [^{11}C]WIN 35,428 도파민 운반체 PET 영상. 편측 파킨슨병 환자에서 [^{11}C]WIN 35,428 결합이 임상증상 반대쪽 선조체 뿐만 아니라 같은쪽 선조체에서도 저하되어 있다.

도파민 운반체의 수가 도파민 신경말단의 밀도와 비례한다는 가정 아래, 도파민 운반체에 특이결합하는 방사성 추적자와 SPECT/PET을 이용하여 도파민 운반체를 영상화 - 정량화함으로써 도파민 신경말단의 밀도를 측정할 수 있다. 표 1에 도파민 운반체 영상에 이용되는 방사성 추적자를 나열하였다. 파킨슨병 환자에서 도파민 운반체 영상을 통하여 도파민 운반체 밀도의 감소를 발견하고 정량화할 수 있으며, 또 도파민 운반체의 감소 정도가 파킨슨병 증상의 심한 정도와 상관관계를 가지므로 이를 질병진행 추적의 객관적 지표로 이용할 수 있다(4~6). 그림 1에 파킨슨병의 진행에 따른 도파민 운반체 결합의 변화를 나타내었다. 도파민 운반체 영상을 통하여 편측 파킨슨병 환자에서 증상 반대쪽 선조체 뿐만 아니라 같은쪽 선조체에서도 도파민 운반체가 감소되어 있음이 밝혀졌다(그림 2). 이러한 사실은 도파민 운반체 영상을 통하여 파킨슨병을 증상 발현 전에 진단할 수 있음을 나타내는 것이다.

파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상적 소견에 의존하여 왔으며, 이에 따른 조기 진단의 어려움, 진단의 오류, 질병 진행 정도의 평가와 추적을 위한 객관적, 정량적

지표의 부족 등이 파킨슨병의 진단과 추적에 문제점으로 지적되어 왔다. SPECT/PET을 이용하여 도파민 운반체 밀도를 측정함으로써 파킨슨병을 조기에 진단할 수 있으며, 질병의 진행 정도를 나타내는 객관적, 정량적 지표를 얻을 수 있다. 특히 도파민 운반체 영상은 파킨슨병의 조기진단을 가능하게 한다는 점에서 질병의 진행을 억제하는 약물을 개발하고 그 효과를 판정하는 데에 가치있게 이용될 수 있다.

도파민 수용체

도파민 수용체는 기능적, 약리학적 기준에 기초하여 D₁ 수용체와 D₂ 수용체, 두가지 클래스로 분류되고 있으며, 최근 cDNA와 유전자 클로닝에 의해 4개의 D₂ 수용체 아형(D₂ - like 수용체: D_{2L}, D_{2S}, D₃, D₄ 수용체)과 2개의 D₁ 수용체 아형(D₁ - like 수용체: D₁, D₅ 수용체)이 규명되었다.

도파민 D₁ 수용체와 D₅ 수용체는 약리학적으로 유사하며 D₁ 수용체와 D₅ 수용체를 분별할 수 있는 선택적인 리간드는 아직 알려져 있지 않다. 다만 약리학적으로 D₁ 수용체와 D₅ 수용체를 분별할 수 있는 유일한 특성은 D₅ 수용체의 도파민에 대한 친화도가 D₁ 수용체에 비하여 10배 정도 높다는 것이다. 대부분의 항정신병 약물은 도파민 D₂ 수용체에 높은 친화도를 지니고 있다. 도파민 D₄ 수용체에서 주목할 만한 것은, 이것이 비정형 항정신병 약물인 클로자핀(clozapine)에 대하여 높은 친화도를 지니고 있으며, 영장류 뇌에서 D₂ 및 D₃ 수용체 mRNA와 뚜렷하게 다른 독특한 분포를 보인다는 사실이다(전두엽 피질 > 중뇌 = 편도 > 선조체). 클로자핀의 강력한 항정신병 효과에 도파민 D₄ 수용체가 관여할 것이라는 생각은 항정신병 약물 개발의 새롭고 유력한 표적을 제공하

Special Issue · 핵의학의 최신지견

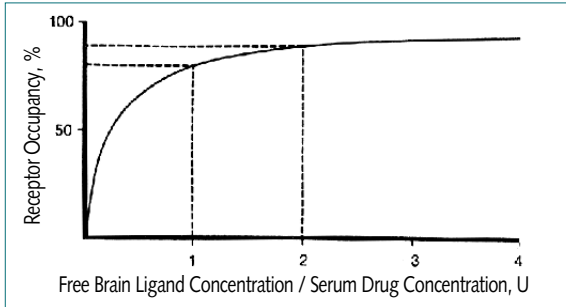


그림 3. 자유 리간드 농도와 수용체 점유율 사이의 관계를 나타내는 이론적 쌍곡함수 곡선(9)

였으며, 정신분열병에서 D₄ 수용체 밀도의 증가를 시사하는 최근의 보고들은 유망한 항정신병 약물로서 선택적인 D₄ 수용체 길항물질의 개발에 박차를 가하였다.

약물의 도파민 수용체 점유율 측정

신경수용체 영상의 강력한 응용 가운데 하나는 수용체에 작용하는 약물의 신경약리학을 평가하는 것이다. 예를 들어 특정 수용체에 작용하는 약물이 방사성 추적자의 수용체 결합을 억제하는 정도(수용체 점유율)를 SPECT/PET을 이용하여 측정하고 약물 투여량(또는 혈청 농도) - 수용체 점유율 사이의 관계를 조사함으로써 약물의 적정 투여량을 결정하는 데 귀중한 정보를 얻을 수 있다(7). 이러한 수용체 영상의 응용은 항정신병 약물의 도파민 D₂ 수용체 점유율을 측정하는 데 가장 많이 이루어져 왔다. 항정신병 약물의 투여량 또는 혈청 농도와 도파민 D₂ 수용체 점유율은 일반적으로 쌍곡함수(hyperbolic function)의 관계를 형성한다(그림 3). 항정신병 약물의 전형적인 투여량과 혈청 농도는 이와 같은 함수의 “어깨” 근처에 있으며 이 때 D₂ 수용체 점유율은 대체로 50~90%이다. 수용체 점유율을 더 높이기 위해서는 임상적으로

환자가 견디기 어려운 정도로 많은 투여량이 필요하며 그나마 수용체 점유율이 높은 상태에서는 투여량을 높이더라도 수용체 점유율의 증가는 적은 폭에 그치고 만다. 더욱이 수용체 점유율이 80~90%를 넘으면 항정신병 효과를 증가시키기 보다는 항정신병 효과와 추체외로 부작용 사이의 균형이 깨지기가 쉽다. 이와 같이 수용체 영상을 이용하여 항정신병 약물의 수용체 점유율을 측정함으로써 약물 투여량 또는 약물의 혈청 농도, D₂ 수용체 점유율, 약물효과 사이의 관계를 파악할 수 있다. 수용체 점유율 측정을 통하여 새로운 항정신병 약물의 임상적으로 적정한 투여량을 추정할 수 있으며 이를 기초로 효율적인 임상시험을 피할 수 있다. 이는 수용체 점유율 측정의 강력한 잠재적 응용 중의 하나이다. 또한 새로운 약물과 기존 약물의 효력을 비교할 수 있으며, 약물의 작용기전을 밝히는 데 도움을 준다. 수용체 점유율 연구를 통하여 비정형 항정신병 약물인 클로자핀의 도파민 D₂ 및 D₁ 수용체 점유율은 임상적 투여량에서 평균 약 50%에 지나지 않는데 비해 세로토닌 5-HT₂ 수용체 점유율은 80~90%에 도달한다는 것을 알았다(8). 이와 마찬가지로 D₂/5-HT₂ 길항물질인 리스페리돈의 높은 5-HT₂ 수용체 점유율을 살아있는 사람의 뇌에서 확인할 수 있었다. SPECT/PET을 이용하여 약물의 수용체 점유율을 측정, 개별 환자의 신경약리학을 평가함으로써 이른바 맞춤형 치료를 피할 수 있을 것으로 기대된다.

결론

SPECT와 PET은 살아있는 사람의 뇌에서 비침습적으로 신경전달물질과 그 수용체를 측정할 수 있는 유일한 방법이다. SPECT/PET 신경전달물질/수용체 영상은 신경정신질환의 조기진단, 진행 평가 및 추적, 치료에 대한 반

응의 평가 등 임상적 응용의 높은 잠재력을 가지고 있다. 파킨슨병에서 도파민 운반체 영상은 이미 그 임상적 가치가 인정되었으며, 정신분열병을 비롯한 신경정신질환에서 도파민 수용체 영상의 임상적 응용이 모색되고 있다.

SPECT/PET 뇌영상은 질병 상태와 신경전달물질/수용체 변화의 관련을 파악함으로써 질병의 병태생리 및 신경화학적 발병기전을 밝히고자 하는 임상연구, 리간드-수용체 및 수용체-수용체 상호작용을 추구하는 기초연구에 주도적인 역할을 할 잠재력을 지니고 있으며, 살아있는 사람의 뇌에서 약물작용의 모니터링을 가능하게 함으로써 새로운 약물의 개발에 기여할 수 있다. 최근 10여년 동안 그랬었던 것처럼 앞으로도 SPECT/PET은 뇌과학의 발전에 강력한 수단으로 작용할 것으로 기대된다. ㉠

참 고 문 헌

1. Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Kuhar MJ, et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 1983 ; 221 : 1264-6
2. Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized on the basal ganglia of living man. *Nature* 1983 ; 305 : 137-8
3. Brooks DJ. Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. *J Neurol Sci* 1993 ; 115 : 1-17
4. 김상은, 이원용, 지대윤, 최연성, 이경한, 김병태 등. 파킨슨병에서 [23]β - CIT SPECT를 이용한 도파민 운반체 영상. *대한핵의학회지* 1996 ; 30 : 19-34
5. 김희중, 임주혁, 양승오, 류진숙, 최윤영, 이희경 등. [23]IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취 부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이. *대한핵의학회지* 1996 ; 30 : 35-46
6. 김상은, 이원용, 최연성, 김경문, 지대윤, 김병태. [23]β - CIT SPECT를 이용한 파킨슨병 진행정도의 평가. *대한신경과학회지* 1997 ; 15 : 109-20
7. Ring HA. The value of positron emission tomography in psychopharmacology. *Hum Psychopharmacol* 1995 ; 10 : 79-87
8. Kim SE, Conley RR, Tamminga CA, Chan B, Ravert HT, Wong DF, et al. Serotonin - 2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with clozapine as measured by positron emission tomography using C - 11 NMSP. *J Nucl Med* 1994 ; 35 : 74
9. Farde LO, Wiesel F-A, Halldin C, Sedvall G. Central D₂ - dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 71 - 6