

간질의 단일 광자 방출 전산화 단층촬영 영상

SPECT in Epilepsy

이 종 두

Jong Doo Lee, M.D.

서 론

간질(epilepsy)이란 뇌의 회백질로부터 유발되는 비정상적이고 발작적인 전기적인 자극에 연관한 반복적인 경련(seizure)으로 정의되는 증후군으로서 그 원인으로는 여러 가지가 있겠으나 이에 대한 기전은 일부만이 밝혀진 상태이다.¹⁾ 이러한 간질의 치료에는 일반적으로 약물요법이 가장 널리 사용되지만 이에 반응하지 않는 난치성 간질의 경우에는 외과적 수술이 도움이 될 수 있다. 역사적으로는 1886년 Victor Horsely에 의해 처음으로 간질수술(epilepsy surgery)이 시행된 이래로 많은 발전이 있었고 현재 측두엽 절제술(temporal lobectomy)의 성공률은 수술 대상을 신중하게 선택한 경우에 성공률이 80~90%에 이르며 이들중 대부분이 간질에서 해방되었다는 보고가 추적검사를 통하여 여러 그룹에서 있었다.^{2,4)}

이와 같이 수술로써 비정상적인 전기자극을 생성하는 부위를 제거하는 것이 간질의 근본적인 치료가 될 수 있으나 여기에는 반드시 고려해야 할 점이 있다. 우선 정말로 간질 병소가 국소적인지의 여부와 또한 그렇다면 그 정확한 위치는 어느 부위인가 하는 문제이다. 이러한 두가지 점을 확실하게 확인하지 못하면 수술로써 좋은 결과를 얻을 수 없다. 따라서 과거부터 간질 병소에 관하여 보다 정확한 정보를 얻기 위하여 다양한 방법이 시도되어 왔다. 그 예로는 첫번째로 고식적인 뇌파검사(conventional EEG)를 들 수 있다. 이 검사는 비교적 간단하고 비침습적이어서 쉽게 사용할 수 있으나 이 검사만으로는 간질병소의 정확한 국소화에 문제가 있을 경우가 많다. 이에 따라 이를 보완하기 위하여 수술

적으로 두개강 내에 전극을 삽입하여 뇌파를 측정하는 방법이 시도되었으며 이 방법을 통하여 상당히 정확하게 간질병소의 위치를 알아낼 수 있으나 매우 침습적이어서 쉽게 이용할 수는 없었다. 이후에 자기공명영상(MRI), 단일광자 방출전산화단층 촬영(이후 SPECT), 양전자단층촬영(PET) 등의 비침습적인 영상 방법들이 개발되면서 간질병소의 진단에 발전을 이루게 되었다.

이들 영상 기법들은 서로 다른 원리를 가지고 영상획득을 하는 만큼 각각 나름대로의 장단점을 가지고 있다. 예를 들면 MRI의 경우 뛰어난 공간해상능력과 조직 대조도를 보이므로 해마의 크기가 감소하는 mesial temporal sclerosis 및 뇌종양이나 혈관 기형 등과 같은 기질적 병변이 간질의 원인 병소일 경우 이를 진단하는데 매우 유용하다. 하지만 이와 같은 기질적인 병변이 특별히 없는 전기 생리학적인 간질병소를 진단하는 데에는 한계가 있다. 또한 최근에는 자기공명영상법의 한 분야로 자기공명분광법(MRS : magnetic resonance spectroscopy)이라는 기법을 이용하여 원하는 부위의 뇌 조직의 구성성분의 분포를 알아낼 수 있는데 간질 환자의 경우, 간질 병소쪽의 뇌조직에서 N-acetylaspartate라는 물질의 감소를 보임이 확인된 바 있다.⁵⁾

최근에 새로운 핵의학 영상법으로 각광을 받고 있는 양전자단층촬영(PET)은 사이클로트론을 이용한 다양한 방사성 표지화합물을 이용하여 당대사, 국소뇌혈류, 뇌혈액량, 뇌 산소대사 등의 여러가지 생리학적 변화를 알아낼 수 있으며 근래의 양전자단층촬영(PET)을 이용한 연구에서는 발작간 FDG-PET scan에서 간질 병소에 당대사의 저하를 보임이 증명되었고 드문 경우를 제외하고는 뇌혈류량의 저하를 보이는 등 간질 병소의 국소화에 상당히 우수함을 보고한 바 있다. 또한 이 기기의 물리적 특성상 기존의 핵의학 영상에 비하여 상당히 좋은 영상의 질(높은 공간 해상도)을 제공한다. 하지만 이와 같은 여러 가지 장점에도 불구하고 기기 자

연세대학교 의과대학 진단방사선학교실 핵의학과
 Division of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Radiology
 Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea
 교신저자 : 이종두, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지
 TEL : (02) 361-5836 · FAX : (02) 312-0578

체가 매우 고가이며 유지에도 비용이 많이 소요되므로 현실적으로 그 이용이 극소수 기관에서만 가능하다. 이에 반해 SPECT의 경우 혈류변화를 민감하게 반영하는 이 검사의 특성상 간질병소를 발견하는데 적합할 뿐만 아니라 기기 자체도 비교적 널리 보급되어 있는 상태이고 기술적인 면이나 경제적인 면에서 상대적으로 합리적이므로 매년 1000여명의 수술대상 환자가 발생하고 있는 우리나라의 현실에서 매우 유용한 검사방법이라 할 수 있겠다. 또한 현재 PET용 방사성 표지화합물을 이용하여 영상을 할 수 있는 감마 카메라가 개발되었고 앞으로의 발전속도를 예상할 때 SPECT의 발전 가능성은 매우 크다.

방사성 의약품 (Radiopharmaceuticals)

간질의 국소화를 위해 SPECT에 사용되는 방사성의약품은 여러가지가 있었으나 그중 가장 많이 사용되는 것이 뇌의 혈류를 반영하는 물질로서 이 역시 다양한 약제가 개발되었는데 가장 널리 사용되는 것 네 가지에 관해서만 간략하게 언급하고자 한다. 그밖에 수용체 영상용 방사성 의약품은 수용체영상 항목에 기술하도록 하고자 한다.⁶⁾

1. ¹²⁵I-IMP(N-isobutyl-¹²⁵I-p-iodoamphetamine)

IMP는 지방친화성 물질이므로 정맥 주사후에 수동확산을 통하여 혈뇌장벽(Blood brain barrier)을 통과하여 뇌에 섭취되며 투여 후 20~30분에 최대섭취에 도달하여 이후 약 30분까지 뇌 섭취가 변화없이 유지되다가 이후로 점점 감소된다. 최대 섭취 상태에서 뇌 조직 섭취는 전체 투여량의 6~9% 정도이다. 이 약품의 일차 통과 추출률은 거의 100%에 가까운데도 불구하고 이와 같이 최대섭취에 도달하는 시간이 늦은 이유는 상당량이 폐에 섭취되었다가 유리된 후 이것들에 의해 뇌조직에서 유리되는 IMP가 상쇄되는 특성 때문이다. 따라서 SPECT 영상은 주사후 30분에서 1시간 이내에 얻는 것이 이상적이다. 이 물질이 뇌에 정체를 기전에는 아민(amine) 대사, 비특이적 고수용능력 결합 부위, 혈액과 뇌조직의 pH 차이, 특이적 결합 부위 등이 복합적으로 작용하는 것으로 알려졌다. 이 제제는 일반 뇌혈류를 검사하는 데는 유용하나 간질의 진단, 특히 발작간 검사로는 유리되는 양이 많아 적합하지 않다.

2. ¹²⁵I-HIPDM(N1N1N'-trimethyl-N'-(2 hydroxy-3-methyl-5-¹²⁵I-iodobenzyl)-1.3-propanediamine 2HCl)

이 물질 역시 전체적인 성질은 ¹²⁵I-IMP와 유사하며 중성 지용성으로 뇌혈류장벽의 통과가 자유롭다. 약동학적 성질을 살펴보면 투여 후 2분에 최대 섭취의 75%에 도달한 후 주사후 1시간에는 총 투여량의 4~5%가 뇌에 섭취된다. 이 수치는 ¹²⁵I-IMP에 비하여 약간 낮은 수치이지만 뇌-혈액 방사능비는 약간 높은 편이다. 이 물질 역시 폐섭취를 보이며 제거는 IMP보다 느리다.

3. ^{99m}Tc-HMPAO(hexamethyl-propylene amine oxime)

HMPAO는 가장 널리 사용되고 있는 뇌혈류용 방사성의약품 중 하나로 역시 중성, 지용성이므로 혈뇌장벽을 통과할 수 있고 뇌섭취는 뇌혈류에 비례한다. 이 물질이 뇌에 정체가 되는 기전은 뇌세포내의 글루타치온(glutathion)과 반응하여 수용성 물질로 변하고 이 결과 세포밖으로 나가지 못하고 뇌조직에 정체가 되는 것이다.

약동학적 성질을 보면 주사후 처음 1분내에 최고치에 도달하고 이후 2분내에 약 15% 정도가 제거되며 나머지는 약 24시간 동안 특별한 분포의 변화를 보이지 않는다. 최초 2분 내의 제거는 초기 역확산 현상 때문으로 알려졌다. 간질영상에서 HMPAO의 가장 큰 문제점은 in vivo 및 in vitro에서의 불안정성이다. 이 때문에 일반적으로 이 약은 조제후 30분 이내에 주사를 하여야 만족할 만한 결과를 얻을 수 있으며 따라서 발작중 스캔(ictal scan)은 현실적으로 제한점이 많다.

4. ^{99m}Tc-ECD(Ethyl cysteinatate dimer)

ECD는 뇌혈류에 비례하여 섭취되며 섭취기전은 esterase라는 특이반응 효소에 의해 탈에스테르화되면 세포내에서 monomer로 변하여서 정체가 된다. 약동학적 성질은 주사후 5분 이내에 최대 방사능에 도달하고 일단 뇌조직에 섭취된 ECD는 타장기에 비하여 매우 천천히 제거된다.

뇌조직에 섭취된 ECD는 회백질과 백질에서 처음 1시간에 12%, 이후 시간당 5%씩 같은 비율로 제거되며 재분포는 하지 않는다. 주배설 경로는 신장이며 주사후 2시간까지 총량의 50%가 소변으로 배출된다. 또한 이 약제는 안정성이 매우 뛰어나서 미리 준비하였다가 발작시 바로 투여 가능하므로 발작중 스캔(ictal scan)이 가능하다는 장점이 있다.

영상방법

뇌 SPECT 영상을 얻을 경우 촬영실의 조건 및 촬영 당시 환자의 심리 상태 등이 민감하게 영향을 미칠 수 있으므로 가능한 특별한 자극이 없는 조용하고 적당한 상태의 조도를 유지할 수 있는 장소여야 하며 위치 선정은 뇌가 검출기 시야의 중심부에 오도록 하며 일반적으로 안와이공선이 감마 카메라의 회전축에 수직으로 되도록하여 영상을 얻는다. 영상 획득 방법은 기기에 따라 차이가 있으므로 각 기기의 특성에 맞게 하는 것이 중요하겠다. 현재 뇌 SPECT를 시행할 수 있는 감마 카메라는 단일 검출기, 2중, 3중 검출기를 갖는 것 뿐만 아니라 뇌 SPECT 전용으로 뇌의 환경에 유사하게 원형으로 검출기가 제작된 특수한 것까지 다양하게 사용되고 있으므로 각각의 기기의 특성에 맞게 최상의 결과를 얻을 수 있는 방법을 구사하는 것이 중요하다.

해상도는 대부분 64×64 혹은 128×128 매트릭스를 사용하며 여과후역투사(filtered back projection)를 이용하여 단면상을 재구성하고 감쇄 보정(attenuation correction)은 Chang's method 등을 널리 사용한다.

간질의 혈류변화와 영상 소견 및 결과

1. 간질에서의 혈류변화와 SPECT 영상소견과의 관계

간질에서의 SPECT의 원리는 간질 전위를 유발시키는 간질 원발 병소의 활성화가 일어나면 이 부위의 국소 뇌혈류도 증가하고 이때 방사성동위원소를 바로 투입하여 주면 뇌섭취가 발작당시의 증가된 혈류에 비례하여 일어나고 대부분의 뇌혈류용 방사성 추적자는 뇌섭취후 30분에서 1시간 정도는 거의 변화가 없으므로 이 시간 이내에만 SPECT 영상획득을 하면 발작 당시의 뇌혈류의 국소분포를 영상화할 수 있다는 것이다. 간질 환자의 뇌 SPECT를 간단히 분류하면 세가지로 나눌 수 있겠는데 첫째 발작간(interictal), 둘째 발작중(ictal), 셋째 발작후(postictal) 스캔으로서 이들 각각의 영상소견을 간단히 정리해 보면 다음과 같다.

우선 발작간(interictal) SPECT의 경우 간질병소가 존재하는 쪽의 측두엽에 국소 뇌혈류 감소를 보이며 당대사용 방사성 추적자인 FDG를 사용하여 시행한 PET검사에서는 같은 부위에 당대사의 감소를 보인다. 이는 간질병소부위의 허혈에 의한 것이 아니라 비정상적인 전위를 유발하려는 간

질병소가 주변의 신경세포들에 의해 반사적으로 억제되기 때문인 것으로 설명할 수 있다.

또한 발작중(ictal) SPECT에서는 병소쪽 측두엽의 국소 뇌혈류 증가를 보이는데 이는 간질병소의 순간적인 비정상적인 활성화에 따른 것으로 생각할 수 있으며 이러한 비정상적인 간질전위의 유발은 그 부위의 혈류 증가를 동반한다는 사실은 잘 알려져 있으며 이러한 현상을 SPECT로 영상화한다고 할 수 있겠다. 실제로 측두엽 간질 환자에서 발작중 스캔은 전반적인 환측 측두엽의 뚜렷한 혈류 증가를 보인다. 이에 반하여 PET는 FDG의 반감기가 110분으로 짧고 투여 후에 뇌에 섭취되어 대사가 이루어질 때까지 시간이 소요되는 기기의 특성상 발작중 스캔을 얻기가 거의 불가능하나 status epilepticus 환자나 우연히 발작중에 스캔이 가능한 증례에서 간질병소의 당대사의 증가가 나타남이 밝혀졌다.

발작후(postictal) 영상에서는 발작 직후에 환측의 전내측 측두엽(anteromedial temporal lobe)은 여전히 혈류 증가를 보이나 발작이 끝난 후 약 90초내에 발작중에 보이던 전반적인 혈류증가는 급속히 바뀌어서 외측(lateral) 측두엽에만 혈류저하를 나타내고 나머지 부위에 혈류 증가가 유지되다가 2~15분 후에는 내측(medial)까지 혈류저하를 보인다. 이와 같이 내측 측두엽의 지속적인 혈류의 증가는 두가지로 설명을 할 수 있는데, 첫번째는 실험적으로 규명된 사실로서, 발작시(peri-ictal)에 뇌의 미세혈류(micro-flow)의 증가에 관여하는 물질인 세포외(外)의 H⁺나 K⁺같은 양이온이 발작이 끝난 후 감소하는 데에는 수분이 걸리기 때문인 것으로 알려졌다. 두번째는 발작시의 국소 뇌혈류는 비산화적 당대사(non oxidative glucose metabolism)의 증가와 연관되어 있는데 이것이 해마의 대사적 활성 정도를 반영한다는 것이다. 비록 발작후 SPECT는 발작중 SPECT 소견과 같이 분명하게 관찰되지는 않는 작은 변화이지만 postictal switch와 같은 혈류변화에 관한 이해를 가능하게 하는 특징적인 소견을 제공할 수 있다. 즉 발작 직후 SPECT에서의 관류패턴은 측두엽에서 발생하는 간질의 근원지 중 대부분이 해마(hippocampus)임을 더욱 시사하는 소견이라 하겠다.⁷⁾

2. SPECT 영상소견에 영향을 미치는 요소들

앞서 언급한 여러 소견들은 기본적으로 방사성 추적자의 주사 및 SPECT 영상획득 시간이 적절한 시간에 이루어졌다는 것을 전제로 해야 하며 따라서 주사 및 영상 획득 시기

의 지연 등과 간질전위의 확산 속도 등의 상호관계를 고려하여 판단하여야 하며 뇌내 기질적 병변의 유무 등도 반드시 고려되어야 한다. 예를 들어 발작 시작 후 일정한 시간내에 방사성 동위원소가 주사되었다 하더라도 간질 발작 전위의 확산 속도가 매우 빠르면 실제의 원발 병소 뿐 아니라 전위가 확산된 부분까지 국소 뇌혈류의 증가를 보이므로 SPECT 영상만으로는 간질원발 병소가 어느쪽인지, 혹은 정말로 편측 병변인지 판단하기 어려울 경우가 있다. 물론 주사시간이 지연된 경우에 이러한 오차는 더욱 심하게 나타날 것이 분명하다.

따라서 이러한 경우에 뇌파검사 소견 등에서 발작 전위의 유발 시간, 전파 양상, 전파 속도 등의 모든 소견을 참조하지 않으면 수술이 가능한 측두엽 간질환자를 양측성 병변으로 오진하는 등의 오류가 생길 수 있다. 또한 간질병소가 거시적으로는 이상을 찾을 수 없는 신경 세포수준의 전기 생리학적인 병변인지 아니면 뇌 종양, 혈관 기형, 경색 부위, 외상 등에 의한 뇌손상 등의 기질적 병변에 의한 것인지도 확인되어야 하므로 이 경우 환자의 자세한 과거력, 임상증상 및 CT나 MRI에 의한 영상 검사소견이 참조되어야 하겠다. 그러므로 정확한 병소의 국소화를 위해서는 임상소견 및 병력, 뇌파소견, 가능하다면 MRI 및 PET 등의 영상소견 등이 참조되어 종합적인 판단이 이루어져야 한다.

3. 간질의 국소화에 관한 SPECT의 성적

일반적으로 간질의 SPECT 영상에는 기저영상(interictal scan)과 발작영상(ictal scan)이 필요하다. 과거에는 ^{99m}Tc -ECD와 같은 안정성이 높은 방사성의약품이 없었으므로 대부분 발작간 영상만을 얻었으며 이 경우 간질 병소의 국소화율은 66~70%로 낮은 편이며 FDG를 이용한 발작간 PET scan보다 낮은 민감도 및 양성예측도를 보인다. 하지만 발작중 SPECT의 경우는 거의 85~95%에 이르는 높은 민감도를 나타내는 것으로 알려졌다.⁸⁾ 전반적인 검사 성적은 SPECT 검사의 종류, 사용된 방사성 의약품 등에 따라 차이를 보인다. 전통적으로 뇌 SPECT에 널리 사용되던 ^{99m}Tc -HMPAO를 사용하여 간질 병소의 국소화 성적에 관하여 보고한 많은 연구가 있었으나 연구자에 따라 각각 다른 결과를 나타냈다. 즉 발작간 SPECT의 경우 그 민감도가 낮게는 50%이하,^{9,10)} 높게는 75%이상,^{12,13)} 50~75사이¹⁴⁾로 그 결과가 기관 및 연구자에 따라 많은 차이를 보인다.

^{99m}Tc -ECD를 이용한 발작간 및 발작중 SPECT를 이용

한 간질병소의 국소화에 관하여서는 많은 연구가 있었는데 이것 역시 그 민감도가 50%¹⁵⁾에서 87%¹⁶⁾까지 다양한데 최근에 Runge등이 시행한 연구에 의하면 발작간 SPECT를 시행한 23명의 환자 중 17명(74%)에서 뇌파검사상 간질병소로 의심되는 부위의 국소 혈류감소를 보였으며 6명의 환자에서는 위음성 소견을 보였다. 반면 발작중 SPECT에서는 86%에서 간질병소로 의심되는 부위에 국소혈류의 증가를 보였다. 하지만 발작간 검사에서 국소뇌혈류 감소를 보인 부위가 발작중 스캔에서 혈류증가로 일치되는 경우는 66%였다. 5명의 환자에서는 발작간에 혈류감소 없이 발작중에만 국소혈류의 증가를 보였고 발작중 스캔에서 정상이면서 발작간 스캔에만 국소뇌혈류 감소를 보인 경우는 없었다. 또한 이전의 보고와 달리 발작간 SPECT에서 국소 혈류증가를 보이는 경우는 없었다. 또한 Lee등의 연구에 의하면 편측두엽 간질의 경우 발작간 SPECT에서 성공적인 병변의 국소화율이 9명중 8명으로 상당히 좋은 반면 발작중 SPECT의 경우는 19명중 11명으로 오히려 성적이 좋지 않음을 보였다. 이는 간질전위의 다양한 전파속도 및 양상과 방사성 추적자의 주사시기가 결과에 지대한 영향을 미치게 됨을 시사한다.¹⁷⁾

이상에서 본 바와 같이 발작중 SPECT가 높은 민감도를 보이지만 상당수에서 위 음성을 보이는 경우도 있는데 이러한 소견의 이유를 구체적으로 살펴보면 간질발작의 지속시간이 짧거나 주사시간이 늦은 경우를 들 수 있다. 즉 원칙적으로 발작중 SPECT에서 간질병소를 국소화하기 위해서는 간질병소가 활성화되어 있을때 방사성 추적자가 도달하여야 영상에서 증가된 섭취를 보이는 것이므로 순간 주사(bolus injection)한 추적자가 뇌에 도달하는 시간과 발작의 지속시간과의 관계가 중요하다. 실제로 ^{99m}Tc -HMPAO나 ^{99m}Tc -ECD가 최고치에 도달하는 데에는 정맥 주사된 후 약 30초가 소요되는 것으로 알려졌다.¹⁸⁾ 또한 간질환자에서 측두엽의 증가된 혈류는 발작이 끝난 후 30초까지 지속되는 것으로 관찰되었다. 이상의 사실을 종합하여 볼때 발작시작 후 신속한 추적자의 주사가 매우 중요함을 알 수 있겠다.

이밖에 발작후 SPECT(postictal SPECT)도 시도되었는데 이는 발작후 수분 내에 영상을 얻는 것이다. 이 시기에 특이적인 이러한 방법으로 발작간 SPECT보다 민감도를 69%까지 증가시켰다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 이때의 소견은 소위 말하는 post ictal switching으로서 발작중에 측두엽에 광범위하게 나타나던 혈류증가가 발작이 완전히 끝난 직

후에는 측두엽 전내측부(anteromesial temporal lobe)에 한하여 혈류증가가 남아있고 나머지 외측 측두엽 부위에 혈류감소 패턴을 보이고 약 15분 후에는 내측부(mesial)까지 저혈류 부위로 변화한다.²⁰⁾ 이러한 변화는 짧은 시간내에 일어나는 현상이므로 역시 방사성 추적자의 투여시간에 따라 결과가 달라질 수 있다. 따라서 발작후 스캔 역시 발작한 후로부터의 시간이 중요한 정보이다.

현재까지 SPECT에 의한 측두엽 간질의 국소화 성적에 관하여서는 앞서 언급한 바와 같이 매우 다양한 결과를 보이고 있으나 대체적으로 발작중 SPECT가 가장 좋은 성적을 보이며 발작간 SPECT는 민감도나 특이도에서 떨어진다는 것이 일반적인 견해이나 앞서 언급했듯이 발작중 SPECT가 검사조건에 의한 오차의 소지가 상당히 높고 발작간 SPECT의 경우 편측 측두엽 간질병소의 국소화에 상당히 좋은 성적을 보인다는 반론도 있으며 발작후 스캔의 유용성에 관하여서도 꾸준한 연구가 이루어지고 있으므로 검사시에는 이러한 모든 사실을 염두에 두어야겠다.

4. SPECT내 비교

현재 간질병소의 국소화를 위하여 SPECT는 널리 사용되고 있으며 그에 관한 연구 및 경험도 상당히 축적되었으나 대부분의 보고된 성적은 그 대상군의 숫자가 제한적이었다. 따라서 정말로 큰 모집단(large population)을 통한 SPECT의 간질병소국소화에 대한 실제 민감도는 발작간, 발작중, 발작후 스캔 모두에게 알려진 바 없다. 이에 관한 연구로 Michael등이 최근에 다양한 문헌을 통합하여 통계학적 방법을 이용하여 분석한 결과(meta-analysis)를 보면 전반적인 진단평가(diagnostic evaluation)에 대한 SPECT의 민감도는 95%의 신뢰구간으로 볼 때 발작간 SPECT의 경우 44%, 발작후 SPECT의 경우 75%, 발작중 SPECT의 경우 96%로 분석되었다. 위양성 소견을 보이는 경우는 발작간의 경우 7.4%, 발작중 및 발작후를 같이 얻을 경우 1.5%로 나타났다. 이러한 차이는 통계학적으로 의의가 있다($p=0.026$). 따라서 수술로써 좋은 결과를 얻기 위해서 뿐만 아니라 실제 간질병소가 아닌 뇌 조직을 적출하는 오류를 줄이기 위해서라도 발작중 및 발작 후 검사를 모두 시행하는 것이 좋겠다.

이에 반하여 수술결과(surgical outcome)에 대한 SPECT의 민감도는 발작간이 43%, 발작후가 77%, 발작중은 100%였다. 이와같은 차이는 뇌파 등의 진단적 검사방법에

서 위양성이 이따금 나타나는 것과 달리 수술결과의 경우는 거의 이러한 예가 없었기 때문이다. 즉 수술적으로 확인된 병변이 없는데도 불구하고 SPECT에서 이상소견을 보이는 경우는 거의 없었다는 것이다. 이상의 모든 발작간 및 발작중의 SPECT 결과 및 뇌파검사 결과를 전체적으로 비교 분석한 결과 핵의학 및 임상적 방법으로 가장 널리 사용되는 두 방법 모두 절대적인 gold standard는 될 수 없으며 상호보완적이라는 것이다 또한 간질의 SPECT 영상을 위해서는 발작중 SPECT가 우선적으로 시행되어야 하고 가능하면 발작후 스캔도 발작간 스캔과 함께 시행하는 것이 바람직하다는 것이 여러 논문을 종합 분석한 결과에도 제시되었다.²¹⁾

5. 다른 방법과의 비교

측두엽 간질 병변의 국소화 능력에 있어서 SPECT와 다른 영상과의 비교 연구는 다양하게 이루어진 바 있다. 우선 PET과의 비교연구의 경우 발작간 SPECT의 경우 한 전향적인 연구결과에 의하면 민감도는 PET와 발작간 SPECT가 각각 60%와 61%로 유사했으며 국소화하지 못한 발작병소는 PET가 28%로 15%인 SPECT보다 높았고 틀리게 국소화한 경우는 SPECT가 24%로 12%의 PET보다 높았다. 전체적인 양성 예측도는 PET가 83%로 SPECT의 71%보다 높았다.²²⁾ 하지만 발작 SPECT와 발작간 PET의 비교에 있어서는 전자가 측두엽 간질 병소의 국소화에 보다 민감한 것으로 나타났다. 즉 구조적인 이상이 없는 경우 병변의 발견율은 SPECT가 87%로 PET의 60%보다 높다. 하지만 일부 증례에서는 SPECT에서 발견하지 못한 것을 PET으로 발견한 경우가 있으므로 상호 보완적인 면도 있다 하겠다.²³⁾

발작간 SPECT와 MRI를 비교한 연구에서는 측두엽 병변의 국소화율이 각각 45.4% 및 78.7%라는 결과를 보였으며 특히 MRI의 경우 잘 알려진 바와 같이 해마의 용적측정에 의한 hippocampal atrophy의 진단에 있어서는 86%에 이르는 높은 진단율을 보인 바 있다.²⁴⁾

측두엽 간질위의 간질 병소와 SPECT

간질수술은 측두엽 절제술이 가장 널리 시행되나 간질 병소에 따라 다양한 수술이 시행된다. 예를 들어 Sturge-Weber syndrome, hemimegalencephaly 등의 경우는

소아의 경우 hemispherectomy가 적용될 수 있고 부분 뇌 피질 이형성증(focal cortical dysplasia)의 경우에는 부분 뇌피질 절제술을 사용할 수 있다. 따라서 측두엽 간질 뿐 아니라 비측두엽 간질에서의 SPECT의 영상소견을 알아보는 것이 의미가 있다고 하겠다.

1. 전두엽 간질

전두엽 간질의 경우도 간질병소의 국소화만 정확하게 이루어지면 수술로써 좋은 결과를 얻을 수 있다. 하지만 측두엽 병변에 비하여 1) 전두엽의 모양 자체가 간질병변을 뇌파검사를 정확히 국소화하여 SPECT와 비교하기 어렵고 2) scalp EEG를 시행할 경우 근육이나 움직임에 의한 인공물 때문에 뇌파소견이 왜곡될 수 있고 3) 전두엽의 피질하의 신경망이 광범위하게 발달하여 seizure activity가 급속히 멀리 퍼져나가며 4) 전두엽의 복잡한 사고기능 때문에 실제로는 측두엽에 비하여 정확한 국소화가 상당히 어렵다. 발작중 SPECT검사를 뇌파검사와 함께 전두엽 간질에도 사용한 결과 91%의 민감도로 편측 전두엽에 국소혈류 증가로 나타나는 간질병소를 국소화하였으며 73%에서는 동측 기저핵에도 역시 증가된 혈류가 관찰되었고 64%에서 반대측 소녀의 혈류증가를 보였다. 그 밖에 임상 증상과 SPECT상의 혈류증가 부위를 비교한 결과 전중심부, 전내측 병변의 경우 비대칭적 긴장성 자세, 반대쪽 머리 및 눈의 편위, 편측의 간대성 경련을 보이며 전정부 및 전안완부 병변의 경우 이상 발성, 과호흡, 체간의 굴곡을 보인다. 이와 같이 발작중 SPECT를 통해 병변의 국소화 뿐만 아니라 전두엽 간질의 해부학적-임상적 연관성의 이해에도 도움을 줄 수 있다.²⁵⁾

2. 후두엽 간질

후두엽에서 기원하는 간질의 경우 임상적 소견을 살펴보면 전구증상으로 시각적인 전조(visual aura)를 나타내는 경우가 많으며 이후에 의식의 장애, 움직임 없이 노려봄, 손의 자동운동등이 나타날 수 있다. SPECT상에서 대개 후두엽에 국소뇌혈류 증가가 발작중 SPECT에서 관찰되고 일부에서 동측 혹은 반대측 측두엽의 증가를 보일 수 있다. 대부분의 경우 임상 양상 및 뇌파소견을 참고하면 후두엽 간질 역시 SPECT소견으로 간질 병변의 국소화가 가능하다.²⁶⁾

3. 두정엽 간질

두정엽 간질의 빈도는 실제보다 낮게 평가되고 있는데 그 이유는 진단이 어렵기 때문이다. 하지만 체감각 전구증상

(somatosensory aura)은 두정엽 병소의 특징으로 잘 알려져 있다.

과거의 발표에 의하면 두정엽 간질의 진단은 매우 어려워서 뇌파검사로 간질병소를 찾기가 힘들며 심지어 발작중의 뇌파검사조차도 도움이 되지 않을 경우가 많은 것으로 알려졌다.²⁷⁾ 두정엽 간질의 SPECT영상 소견을 살펴보면 발작중 스캔에서 병소측 두정엽의 국소혈류의 증가가 관찰되며 매우 빨리 시행한 발작후 스캔에서는 발작 후 혈류감소가 급속하게 감소됨이 관찰되었다. 이것은 발작이 종결된 후 12초 이내에 나타나는 현상으로 일반적으로 측두엽 간질에서 발작후 혈류 변화가 60초 정도에 나타나고 20분까지도 지속되는 것과 비교하면 측두엽 간질에서의 발작의 변화가 얼마나 빠른 지 알 수 있겠다. 또한 동측 기저핵, 시상 및 반대측 소녀의 발작중 혈류 증가가 측두엽 간질에 비해서 드문 것으로 나타났다. 결과적으로 뇌에 구조적 문제가 없을 경우에 발작중 SPECT의 간질병변 국소화능력은 현재 이용 가능한 다른 영상방법에 비해 뛰어나며 상대적으로 발작간이나 발작후 SPECT의 국소화 능력은 떨어진다고 생각된다. 또한 SPECT영상을 통해서 임상적으로 분류했던 전두정엽 및 후두정엽 간질을 분류해 줄 수 있게 되었다.²⁸⁾

제한점 및 새로운 가능성

1. 제한점

현재로써 SPECT의 제한점은 PET에 비하여 상대적으로 해상도가 떨어진다는 것이 가장 큰 문제점이라 하겠다. 하지만 뇌전용 SPECT기기(Ceraspect)등이 개발되어 기존의 SPECT에 비해 매우 개선된 영상을 제공하며 이러한 영상의 질의 향상은 SPECT 각 분야의 기술적 발전에 힘입어 가속화 될 것으로 예상된다. 그 밖에 최근에는 FDG와 같은 PET용 방사성 추적자를 이용할 수 있는 변형된 SPECT 시스템도 개발되어 새로운 가능성을 보여주고 있으며 뇌혈류 변화 뿐만 아니라 당 대사 영상의 가능성을 보여주었으며 수용체 영상 분야에도 다양한 방사성의약품의 개발이 시도됨으로써 이 분야에도 지속적인 발전이 있을 것으로 예상된다.

2. 수용체 영상(Receptor imaging)

현재까지 SPECT와 PET를 이용하여 간질에서의 국소 혈류 및 대사의 변화에 관한 많은 경험과 정보가 축적되어

있는 상태이지만 간질발작이 신경학적 현상이고 따라서 신경세포간에 신경 화합물에 의한 전달기전에 의해 간질 전위가 확산되는 만큼 혈류와 대사만으로는 정확한 평가를 하는데 한계가 있을 수 있다. 이 때문에 보다 화학적으로 특이성을 가지는 추적자를 개발하여 간질병소를 국소화하려는 노력이 시도되고 있는데 이것이 신경수용체 영상이다.

1) 벤조다이아제핀 수용체(Benzodiazepine receptor)

GABA-benzodiazepine receptor complex는 뇌전반에 걸쳐 광범위하게 퍼져 있으며 이는 주요 억제성 신경전달물질인 GABA의 활동이 매개한다. GABA는 중추신경계의 주요 억제성 신경전달물질로서 이 물질의 기능이 정상적으로 작동하지 않으면 발작을 일으킬 수 있는 것으로 알려졌다. 특히 GABA_A 수용체에 연관된 GABA의 시냅스 기능이 유전적이거나 후천적인 간질에 기여하는 것으로 알려졌다.²⁹⁾ 벤조다이아제핀 결합부위는 오랫동안 간질에 관련하여 관심을 가져왔으나 방사성물질(radioligand)을 이용한 영상화는 최근에야 가능하게 되었다. 이러한 물질로는 제일 처음 benzodiazepine antagonist인 ¹⁴C-flumazenil이 PET용으로 개발되었고 그 이후에 SPECT용으로 ¹²³I-iodoflumazenil(¹²³I-iomazenil)이 개발되었다.³⁰⁾ 이들 리간드는 과거에 개발된 flunitrazepam과는 달리 중추신경계의 벤조다이아제핀 수용체에 선택적이며 이를 이용한 영상에서 간질 병소에서의 벤조다이아제핀 수용체 결합이 감소한 부위가 대사가 감소한 부위보다 더 국소적으로 나타났다. 이밖에도 간질병소의 동측 해마의 벤조다이아제핀 수용체 결합이 국소적으로 확연히 감소됨도 보고된 바 있다.³¹⁾ 이상의 여러 결과로 볼 때 벤조다이아제핀 수용체 영상은 대사영상보다 향상된 간질 병소의 국소화 가능성을 제시하였으며 실제로 FDG-PET에 의한 당대사 영상과 비교하여 ¹⁴C-flumazenil-PET을 이용한 수용체 영상이 간질병소의 국소화를 향상시킨다고 하였다.³²⁾ 마찬가지로 ¹²³I-iodoflumazenil을 이용한 SPECT영상도 많은 시도가 이루어졌지만 결과는 매우 다양하였는데 그 이유는 SPECT의 영상 해상도가 떨어지기 때문이었다. 앞으로 고해상도의 SPECT기기가 사용되면 SPECT 역시 벤조다이아제핀 수용체영상에 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

2) 아편 수용체(Opioid receptor)

내인성 및 외인성 아편은 항경련 효과가 경련효과보다 흔한 것으로 알려져 있다. 초기에는 opiate peptide가 쥐에서

간질형 뇌파를 유발하여 간질유발 원인으로 의심하기도 하였으나 이후에 여러 연구 결과 아편계(opiate system)는 경련을 억제함이 아편길항제인 naloxone 등을 이용하여 다양한 실험동물에서 증명되었다. 또한 인간에서도 naloxone이 opiate peptide의 경련의 내인성 억제기능을 방해함이 증명되어 결과적으로 opiate peptide는 경련의 억제가 주된 기능으로 생각되었다. 이후 mu-수용체에 매우 선택적인 아편 agonist인 ¹⁴C-carfentanil을 이용하여 PET 영상 및 아편수용체의 정량화가 시도되었으며 이결과 편측 측두엽 간질환자에서 같은 쪽 측두엽의 신피질에서 mu-opiate receptor의 결합이 증가함을 보였다.³³⁾

측두엽의 신피질에서는 아편 수용체가 증가되어 있다. ¹⁴C-carfentanil만을 이용한 PET영상에서 간질 병소의 국소화는 FDG-PET와 거의 유사하나 이 두가지를 함께 시행하여 비교할 경우 전체적으로 93%의 민감도를 보이는 것으로 알려졌다. 이 밖에도 비mu-수용체에 관한 연구도 진행되고 있으나 델타나 카파 아편 수용체의 경우 신경세포 분포가 다르므로 일률적으로 비교할 수는 없다. 또한 이들 수용체 선택적으로 결합하는 물질도 최근에야 개발되었는데 ¹⁴C-diprenorphine이라는 물질을 이용한 PET 영상을 정상군을 대상으로 시행해본 바 ¹⁴C-carfentanil-PET과는 다른 패턴의 분포를 보임이 증명되었다.³⁴⁾ 이와 같이 아편계 수용체에 관한 PET용 방사성 의약품의 개발이 다양한 반면 SPECT용 약제는 아직 임상적으로 개발되지 못하였으나 PET에서의 연구결과를 바탕으로 앞으로의 개발 가능성을 배제할 수는 없겠다.

3) Cholinergic receptor

아세틸콜린의 간질에 대한 역할은 choline esterase inhibitor 등의 물질이 동물에서 간질을 유발시키는 것으로 알려졌으며 간질병소 내 및 주위에 muscarinic acetylcholine receptor가 감소되어 있는 것이 알려졌고 이러한 사실은 수술로 적출된 간질 병소에서도 증명되었다.³⁵⁾ ¹²³I-IDEX(iododexetimide)를 이용한 SPECT 영상에서 간질 병소가 있는 쪽의 해마 전방부위가 반대쪽에 비하여 약 40%정도의 섭취감소를 보임이 알려졌는데³⁶⁾³⁷⁾ muscarinic acetylcholine receptor에 ¹²³I-IDEX의 결합이 감소하는 것은 내인성 아세틸콜린의 증가에 의해서 경쟁적으로 수용체 결합이 일어나기 때문일 것으로 생각된다.

결 론

이상에서 기술한 바와 같이 SPECT는 뇌혈류의 변화를 비침습적으로 평가할 수 있는 좋은 방법으로 현재 비교적 널리 사용되고 있고 실제로 난치성 간질의 수술적 치료를 위한 간질병소의 국소화 진단에 상당히 유용함이 인정된 바 있다. 현재 간질 병소를 완벽하게 찾아낼 수 있는 검사방법은 없다. 뇌파 검사, MRI, PET 및 SPECT 모두 어느 정도의 위양성과 위음성은 있다. 따라서 한가지 방법으로 완벽하게 간질 병소를 국소화 할 수는 없다. 그러나 약물에 의해 치료되지 않는 난치성 간질을 수술로써 성공적으로 치료하기 위해서는 이러한 영상방법에 의해 정확한 병변의 국소

화가 필수적이며 이를 위해서는 SPECT 검사가 가지는 장점 및 한계점, 사용되는 방사성 추적자의 특성, 간질의 병리기전, 약제의 투여 시기 및 간질 전위의 전파속도등에 관한 다각적인 이해가 선행되어야 하겠으며 아울러 다른 검사 방법과 병용하여 상호 보완적으로 최상의 결과를 얻을 수 있도록 하여야겠다. 또한 현재 가장 많이 사용하고 있는 혈류 영상 뿐만 아니라 대사, 수용체 영상에 관한 발전도 빠른 속도로 이루어지고 있으므로 이러한 여러 방법의 평가가 임상적으로 널리 사용될 수 있게 된다면 앞으로 SPECT에 의한 간질의 진단은 새로운 장을 열수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : SPECT · Epilepsy.

- 논문접수일 : 1998년 12월 22일
- 심사통과일 : 1999년 1월 25일

REFERENCES

- 1) Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT and PET imaging in Epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 6):S72-S89.
- 2) Engel J Jr, Driver MV, Falconer MA. Electrophysiological correlation of pathology and surgical result in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1975;98:129-56.
- 3) Jensen I, Vacernet K. Temporal lobe epilepsy: Follow-up investigation of 74 temporal lobe resected patient. *Acta Neurochir* 1977;37:173-200.
- 4) Lee BI. Overview of epilepsy surgery. *Journal of Korean Medical Science* 1992;7:91-109.
- 5) Cross JH, Gordon I, Connelly A, et al. Interictal 99m-Tc-HMPAO SPECT and ¹H MRS in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:338-45.
- 6) Saha GB, Macintyre WJ, Go RT. Radiopharmaceuticals for brain imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 1994;24:324-49.
- 7) Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, et al. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:891-4.
- 8) Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, et al. Ictal, postictal and interictal PSECT in the lateralization of temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1067-71.
- 9) Jack CR, Mullan BP, Sharbrough FW, et al. Intractable nonlesional epilepsy of temporal lobe origin: Lateralization by interictal SPECT versus MRI 1994;44:829-36.
- 10) Gaillard WD, Fazilat S, White S, et al. Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patient with complex partial epilepsy. *Neurology* 1995;45:1841-7.
- 11) Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, et al. SPECT in the localization of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:26-30.
- 12) Harvey AS, Hopkins IJ, Bowe JM, et al. ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:869-77.
- 13) Rodrigues M, Botelho MM, Fonseca AT, et al. ^{99m}Tc-HMPAO SPECT and computerized electroencephalographic tomography in patient with medically refractory complex partial epilepsy. *Ann Nucl Med* 1996;10:113-8.
- 14) Duncan R, Patterson J, Hadley DM, et al. ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:287-93.
- 15) Vattimo A, Borroni L, Bertelli P, et al. Cerebral perfusion abnormalities in therapy-resistant epilepsy in childhood: Comparison between EEG, MRI and Tcm-ECD brain SPECT. *Nuclear Medicine* 1996;17:48-53.
- 16) Grunwald F, Menzel C, Pavics L, et al. Ictal and interictal brain SPECT imaging in epilepsy using Tc-99m-ECD. *J Nucl Med* 1994;35:1896-901.
- 17) Lee BI, Lee JD, Kim JY, et al. Single photon emission computed tomography-EEG relation in temporal lobe epilepsy. 1997;49:981-91.
- 18) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, et al. Characterization of Tc-99m-L, L-ECD for brain perfusion imaging. Part I: Pharmacology of Tc-99m-ECD in nonhuman primates. *J Nucl Med* 1989;30:1892-901.
- 19) Duncan R, Patterson J, Roberts R, et al. Ictal/postictal SPECT in the presurgical localization of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:141-8.
- 20) Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, et al. Pattern of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: Qualitative and quantitative analysis. *Neurology* 1991;41:1096-103.
- 21) Devous Sr. MD, Thisted RA, Morgan GF, et al. SPECT brain imaging in epilepsy: A meta-analysis. *J Nucl Med* 1998;39:285-93.
- 22) Mastin ST, Drane WE, Cilmore RL, et al. Prospective localization of epileptogenic foci: Comparison of PET and SPECT with site of surgery and clinical outcome. *Radiology* 1996;199:375-80.
- 23) Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 1995;37(6):738-45.
- 24) Jack CR, Mullan BP, Sharbrough FW, et al. Intractable nonlesional epilepsy of temporal lobe origin: Lateralization by interictal SPECT versus MRI. *Neurology* 1994;44:829-36.
- 25) Harvey AS, Hopkins IJ, Bowe JM, et al. Frontal lobe epilepsy: Clinical seizure characteristics and localization with ictal 99m-Tc-HMPAO SPECT. *Neurology* 1993;43:1966-80.
- 26) Duncan R, Biraben A, Patterson J, et al. Ictal SPECT in occipital lobe seizure. *Epilepsia* 1997;38:839-43.
- 27) Williamson PD, Boon PA, Thadani VM, et al. Parietal lobe epilepsy: Diagnostic considerations and result of surgery. *Ann Neurol* 1992;31:193-201.
- 28) Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, et al. Parietal lobe epilepsy: Clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994;44:2277-84.

- 29) Olsen RW, Avoli M. Progress in epilepsy research . GABA and Epileptogenesis. *Epilepsia* 1997;38:407.
- 30) Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, *et al.* In vivo and in vitro evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigation of benzodiazepine receptor. *J Nucl Med* 1990;31:1007-14.
- 31) Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, *et al.* In vivo cerebral metabolism and central nonzodiazepine receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:1998-2006.
- 32) Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of [¹¹C]-flumazenil and [¹⁸F]FDG as PET marker of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:615-21.
- 33) Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, *et al.* Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Annal Neurol* 1988;23:231-7.
- 34) Frost JJ, Mayberg HS, Sadzot B, *et al.* Comparison of ¹¹C-diprenorphine and ¹¹C-carfentanil binding to opiate receptors in humans by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:484-92.
- 35) Wyler AR, Nadi NS, Porter RJ. Acetylcholine, GABA, benzodiazepine, and glutamate receptors in the temporal lobe of epileptic patients. *Neurology* 1987;37(Suppl):103.
- 36) Mueller-Gaertner HW, Mayberg HS, Fisher RS, *et al.* Decreased hippocampal muscarinic cholinergic receptor binding measured by ¹²³I-iododexetimide and SPECT in epilepsy. *Annal Neurol* 1993.
- 37) Wagner HN, Szabo Z, Buchana JW. Principles of nuclear medicine. 2nd edition. Philadelphia: W.B Saunders company, 1995: 570-2.