

고해상도 자기공명영상을 이용한 청소년기 근간대성 간질 환자의 뇌량 면적 측정*

Measurement of Corpus Callosal Area in Juvenile Myoclonic Epilepsy Using High Resolution Magnetic Resonance Imaging

태우석^{1,2,5} · 홍승봉^{1,2} · 신원철² · 이향운⁴ · 서대원² · 이문향³ · 정균락⁵ · 변영태⁵

Woo Suk Tae, M.S.^{1,2,5}, Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.^{1,2}, Won Cheol Shin, M.D., Ph.D.²,
Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D.⁴, Dae Won Seo, M.D., Ph.D.², Moon Hyang Lee, M.D., Ph.D.³,
Kyun Rak Chong, Ph.D.⁵ and Young Tae Byun, Ph.D.⁵

ABSTRACT

Background : To investigate the change of corpus callosal area in juvenile myoclonic epilepsy (JME), the mid-sagittal areas of corpus callosum and its seven sub-regions were measured in JME patients and normal subjects. **Methods** : Nineteen JME patients (22.6±5.0 year-old, 6 males, 13 females) and 19 normal controls (22.9±7.3 year-old, 6 males, 13 females) underwent 1.6 mm thickness whole brain SPGR MRI. Exact mid-sagittal image was obtained with image reconstruction and geometric correction. According to Witelson's work, the area of corpus callosum was divided into 7 sub-regions (a1 to a7 from anterior to posterior) with a semi-automated method. In each sub-region, the pixel number was counted according to ROI definition. The whole cerebral volume was measured. The mid-sagittal cerebral area was measured by tracing inner surface of skull and basal cortical surface of the cerebrum except for corpus callosum and cerebellum. The difference of corpus callosum areas between JME patients and normal controls were tested by t-test and ANCOVA. **Results** : There was no difference in sex [$\chi^2(1)=1.00$, chi square] and age ($p=0.941$, Mann-Whitney U test). The areas of rostrum ($p<0.001$) and rostral body ($p\leq 0.05$) were significantly smaller in JME group by t-test and ANCOVA (adjusted by age and cerebral volume). Cerebral volume and mid-sagittal cerebral area were not different between JME and normal groups ($p>0.25$, t-test). **Conclusion** : Rostrum and rostral body are significantly smaller in JME patients, which suggests frontal lobe abnormality in JME. This finding is consistent with previous studies reported structural and functional abnormalities of frontal lobe in JME. (J Korean Epilep Soc 5 : 156-164, 2001)

KEY WORDS : Juvenile myoclonic epilepsy · Corpus callosum · Magnetic resonance imaging · Area measurement.

서 론

컴퓨터의 연산처리능력의 향상과 영상처리기술의 발전은 의료영상 분석을 이용한 질환 연구에의 응용에 바탕이 되었고, 의학, 수학, 통계학, 컴퓨터공학 등 학제간의 공동연구로 MRI를 이용한 뇌의 구조적인 분석은 연구 영역의 폭

을 넓혔다.¹⁻⁴⁾ 국내에서는 1990년대 중반부터 신경영상의 구조적 분석을 이용한 질환의 연구가 다양하게 시도되어 왔다.⁵⁻¹³⁾

청소년기 근간대성 간질(juvenile myoclonic epilepsy, 이하 JME)은 발작의 시기가 7세에서 26세 사이에 시작되는 나이와 관련된 특발성 전신성 간질(idiopathic generalized epilepsy, 이하 IGE)이다. JME는 간질환자의 5~

*이 연구는 2001년 영국, Brighton에서 열린 Human Brain Mapping 학회에서 포스터로 발표되었음.

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경영상연구실, ²신경과학교실, ³소아과학교실

Neuroimaging Laboratory of Neurology, ¹ Departments of Neurology, ² and Pediatrics, ³ Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

⁴이화대학교병원 신경과학교실 Department of Neurology, Ewha Womans University Hospital, Seoul, Korea

⁵홍익대학교 정보대학원 Graduate School of Information, Hongik University, Seoul, Korea

교신저자 : 홍승봉 135-710 서울 강남구 일원동 50

TEL : (02) 3410-3592 · FAX : (02) 3410-0052 E-mail : sbhong@smc.samsung.co.kr

11%을 차지하며, 가족력을 보일 수 있는 간질증후군이며, 염색체 6p11-12, 15q 등에 이상이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁻¹⁹⁾ 발작의 양상은 주로 팔에 양측성 또는 편측으로 불규칙한 근간대성 경련을 보이는데, 이때 의식의 장애가 없는 것이 특징이다. 간혹 전신 강직-간대성 발작(generalized tonic-clonic seizures)으로 진행하기도 한다. 근간대성 경련은 아침에 기상 직후 잘 발생하며, 수면 부족, 스트레스, 음주 등에 의하여 유발된다.

뇌량은 가장 큰 반구간 교련으로써, 피질에 위치한 신경 단위로부터 온 약 2~3억 5천만개의 신경다발로 구성된다. 또한 뇌량은 신경섬유가 통과하면서 뇌피질의 일정한 부위와 해부학적으로 연결을 유지하기 때문에 구조적 뇌영상의 연구대상이 되어왔으며,⁵⁾ 뇌량에서 어느 한 부위의 이상소견은 그 신경섬유가 유래한 뇌의 특정한 부분의 이상을 반영한다는 연구가 있다. 뇌량은 궁룡(fornix), 해마교련, 해마, 투명경격(septum pellucidum), 대피질(cingulate cortex) 등과 발생학적으로 밀접히 연관되어 있다.⁶⁾

Witelson은 뇌량의 병소에 관한 연구와 은염색을 통하여 양반구를 연결하는 신경섬유를 추적하는 기법을 이용하여, 대뇌피질이나 대뇌피질하의 특정한 부위와 뇌량의 특정한 소구역을 연결시키는 대략의 지도를 만들어서 제시하였다.³³⁾ 이러한 뇌량의 구조적 특징 때문에 뇌량에 대한 구조적 분석은 질환의 병태생리의 연구에 이용되었으며, 다양한 신경과적, 정신과적 질환과 신경심리학의 분야에서 연구가 있었다.

출생전이나 주산기때의 뇌외상에 의한 병변과 뇌량의 이상부위의 관계를 밝힌 연구가 있고,²⁰⁾ 다발성 경화증에 의한 뇌량의 탈수초화와 축삭돌기퇴행(axonal degeneration)에 관한 연구가 있다.²¹⁾²²⁾ Corticobasal 퇴화에 의한 뇌량의 위축과 뇌피질의 당대사저하, 인지기능저하의 관계에 대한 연구가 있으며,²³⁾ 알츠하이머병과 뇌량의 관계에 대한 연구가 다수 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 국내에서는 정신분열증과 주의력 결핍-과잉행동장애 환자를 대상으로 한 연구가 있다.⁵⁻⁸⁾

간질환자에 대한 뇌량의 구조적 연구로는 간질환자의 뇌량과 지능, 언어기능에 대한 연구²⁷⁾와 전신발작성 간질환자의 정신질환증상과 뇌량의 관계²⁸⁾²⁹⁾에 관한 매우 소수의 연구가 있을 뿐이고, 국내에서는 간질환자를 대상으로 한 연구는 아직 없다.

최근의 연구에 의하면 MRI를 이용한 자동화된 방법의 회질 분석에서 IGE환자의 회질 분포의 이상이 보고 되었다.³⁰⁾ 특히 JME환자에서 내측 전두엽(mesiofrontal)의 회질이 정상인에 비해 증가한 연구결과가 보고되어,³¹⁾ JME환자의 MRI는 정상이라는 기존의 개념을 수정할 필요가 발

생하였다. 이에 저자들은 JME환자들의 뇌 구조적 변형의 유무를 다른 방법으로 확인하기 위하여 뇌량의 면적을 측정하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

JME의 진단은 간질과 간질증후군의 International League Against Epilepsy(ILAE) 분류⁴⁵⁾를 따랐으며 진단기준은 다음과 같다. 사춘기 전후에 시작되며 양측성 또는 일측성으로 주로 팔에서 발생하는 근간대성 발작을 주 증상으로 하는데, 이때 의식 소실은 동반되지 않는다. 근간대성 발작이 전신 강직-간대성 발작으로 진행할 수도 있다. 신경학적 검사는 정상이며 발작간 뇌파는 전반적인 극파, 극서파(spike-waves), 다극서파(polyspike-waves) 등을 보이나 알파리듬은 정상적이다. 뇌 MRI가 정상이고 valproate 투여에 반응이 좋은 경우만 이 연구에 포함시켰다. 위 진단 기준을 만족하는 JME 환자 19명(22.63±4.99세, 남자 6명, 여자 13명)을 선정하였으며, 10명은 오른손잡이였고 나머지는 확인하지 못했다.

정상군은 신경과, 정신과적 병력이나 가족력이 없고, 두부외상이 없었으며 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)에 의해 오른손잡이로 판명된 34명(25.03±10.28세, 남자 18명, 여자 16명)을 대상으로 MRI와 신경심리검사를 시행하였다. 모든 정상인은 T1강조영상에서 뇌의 변형이 없었고, FLAIR(FLuid Attenuated Inversion Recovery), T2강조영상에서 신호의 비정상적인 변화가 없었다. 뇌량이 연령변화에 따라 형태적 변화가 선형적이지 않다는 연구가 있어서,³⁵⁾ 연령과 성별의 영향을 배제하기 위하여 정상군에서 40대를 제외하고, 연령 및 성별을 환자군에 근접하게 조절한 정상인 19명(22.95±7.33세, 남자 6명, 여자 13명)을 대조군으로 선정하였다.

2. 연구방법

1) 자기공명영상의 획득

MRI는 GE Signa 1.5 Tesla(GE Medical System, Milwaukee, Wisc., USA)를 이용하였다. 모든 환자와 정상인은 SPGR(Spoiled Gradient Recalled in the steady state) 영상, T2 강조영상, FLAIR 영상을 촬영하였다. SPGR MRI는 1.6 mm의 절편두께, 연속된 124장의 영상, 반복시간(time of repetition) 30 msec, 반향시간(time of echo) 7 msec, 절편간격 없음, 숙임각(flip angle) 45도, FOV(field of view) 22×22 cm, matrix 256×192, 여기횟수(number

of excitation) 1을 매개변수로 하여 획득하였다. T2강조영상은 3.0 mm의 두께, 절편간격 0.3 mm, 56장의 영상, 반복시간 5300 msec, 반향시간 99 msec, 속임각 90도, FOV 20×20 cm, matrix 256×192, 여기횟수 3으로 획득하였다. FLAIR 영상은 4.0 mm의 두께, 절편간격 1.0 mm, 32장의 영상, 반복시간 10002 msec, 반향시간 127.5 msec, FOV 20×20 cm, matrix 256×192, 여기횟수 1로 획득하였다.

2) 전처리(Preprocessing)

MRI의 전처리는 Sun Ultra 1 Creator 워크스테이션(Sun Microsystems, Calif., USA)과 범용의 의료영상분석 프로그램인 Analyze 7.5(biomedical imaging resource, Mayo foundation, USA)를 이용하였다. 1.6 mm의 coronal SPGR MRI를 0.86(x)X0.86(y)X0.86(z) mm의 정입방 용적화소(isocubic voxel)를 갖는 영상으로 보간(interpolation)한 후에 영상재구성기능을 이용하여 X, Y, Z축에 대하여 평행이동, 회전을 하여 반구간열(interhemispheric fissure)과 투명중직을 동시에 지나가는 면에서 한 장의 정중 시상면영상(midsagittal image)을 얻었다(Fig. 1). 정중 시상면의 영상은 anterior commissure, posterior commissure를 잇는 직선에 수평이 되도록 회전한 후에 TIFF(tag image file format) 형식의 영상파일로 저장하였다. 저장된 정중 시상면의 TIFF영상은 네트워크를 통해 FTP(파일전

송규약, file transfer protocol)를 이용하여 개인용 컴퓨터로 전송하였다.

3) 해부적 경계기준

대뇌부피는 뇌척수액과 회질의 경계를 기준으로 나누었으며,¹³⁾ 소뇌와 뇌교를 제외하였다. 정중시상면의 대뇌면적은 가장 바깥 쪽의 경막을 경계로 하여 뇌량을 제외한 대뇌의 영역만을 포함시켰다.¹⁴⁾ 뇌량은 Witelson¹⁵⁾의 방법에 따라서, 뇌량의 전체 윤곽을 그린 후에, 뇌량의 가장 앞쪽 끝부분(anterior corpus callosum, ACC)과 뒤쪽 끝부분(posterior corpus callosum, PCC)을 연결하는 직선의 중심에 수직선을 그려 뇌량을 이등분 하였고, 다시 뇌량의 전체 길이를 삼등분하는 수직선 두개를 그렸다. 뇌량의 뒤쪽에서 1/5되는 지점에 수직선을 그려 뿔대부(Splenium)를 정의하였고, 마지막으로 뇌량의 앞쪽, 안쪽쪽면의 가장 깊은 지점(G)에 수직선을 그려서 전체를 7개의 부분으로 나누었다. 앞에서부터 a1(문부, rostrum), a2(술부, genu), a3(문체부, rostral body), a4(앞쪽 중체부, anterior midbody), a5(뒤쪽 중체부, posterior midbody), a6(협부, isthmus), a7(뿔대부, splenium)와 aT(전체 뇌량)라 하였다(Fig. 2).

4) 측정

대뇌의 부피는 Analyze 7.5를 사용하여 측정하였다. 해부학적 경계기준에 따라 최소값에 의한 확장영역법(region

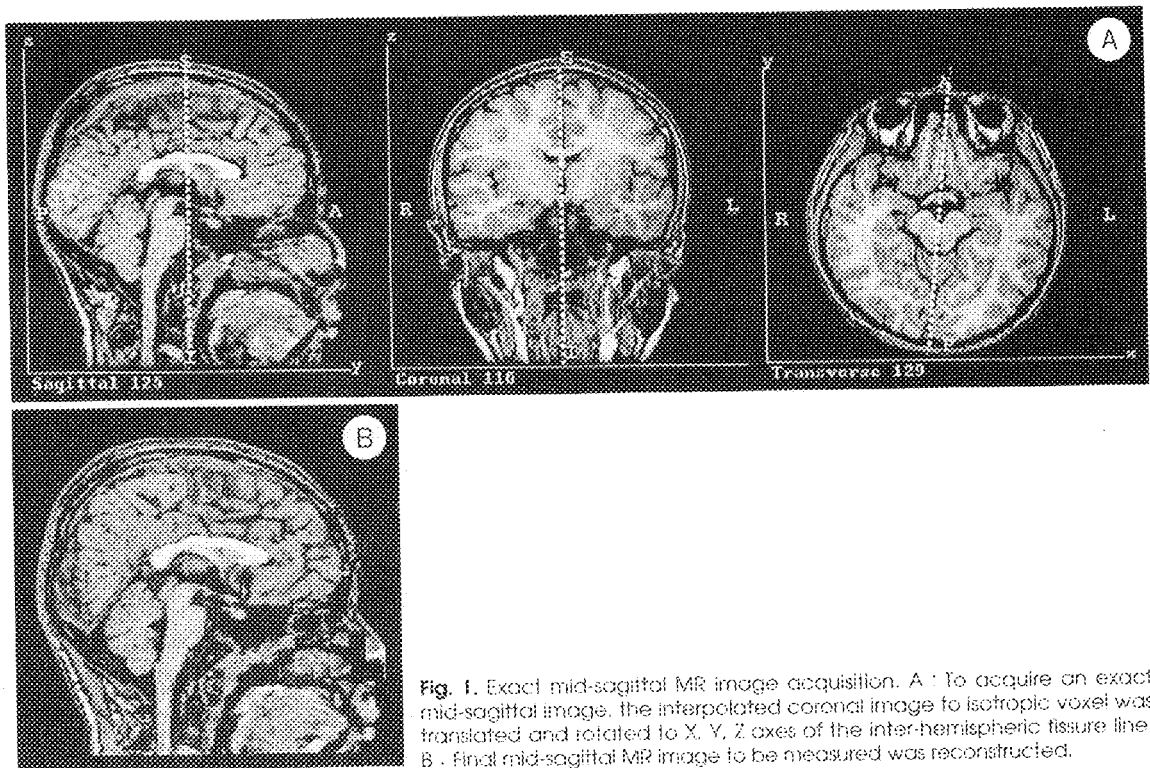


Fig. 1. Exact mid-sagittal MR image acquisition. A : To acquire an exact mid-sagittal image, the interpolated coronal image to isotropic voxel was translated and rotated to X, Y, Z axes of the inter-hemispheric fissure line. B : final mid-sagittal MR image to be measured was reconstructed.

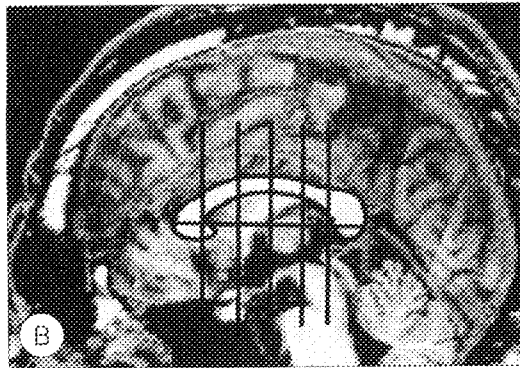
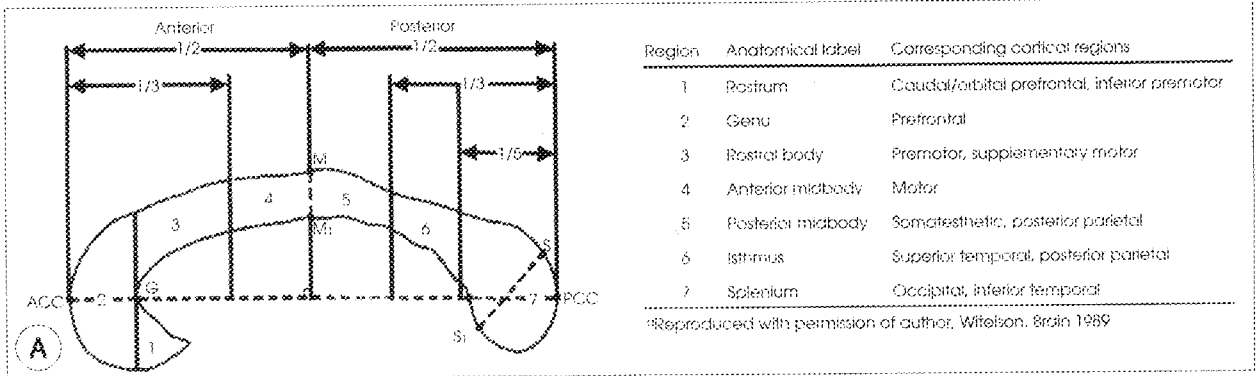


Fig. 2. ROI definition of corpus callosum and measurement. A : To determine seven subregions. Corpus Callosum was schematically drawn. B : Corpus Callosum was manually traced and dividing lines were automatically placed according to the Witelson's criteria. ROI lines were redrawn for presentation.

growing by pixel value)과 용수추적법(manual tracing)을 혼합하였으며. 뇌척수액과 회질의 경계값은 뇌척수액의 최소값과 회질의 최대값의 중간값으로 하였다. 삼차원 재구성된 정중 시상면영상은 Windows 2000 Professional (Microsoft Corp., USA) 운영체제와 Intel Pentium III 500 Mhz 중앙처리장치(Intel Corp., USA)를 장착한 컴퓨터에 설치된 NIH image(the U.S. National Institutes of Health)의 Windows용 프로그램인 Scion image 4.0.2을 이용하여 측정하였다. 모든 환자군과 정상군의 자료는 측정자가 각 대상에 대한 정보를 알 수 없도록 동일한 디렉터리에 구분 없이 저장하였다. 컴퓨터의 하드디스크에 저장된 TIFF형식의 정중 시상면영상을 영상분석프로그램에서 읽어 들인 후에 뇌량 전체윤곽의 수동추적으로 인한 오차를 줄이기 위해서 영상을 가로, 세로 각각 세배 확대하였다. 수동측정법인 용수추적법으로 뇌량의 화소값과 인접한 부위의 화소값의 중간값을 경계로 뇌량의 전체 윤곽을 그린 후에, 대장된 매크로를 불러들여 Witelson의 기준에 따라 프로그램된 매크로에 의해서 자동으로 뇌량을 7영역으로 나누었다(Fig 2). 나누어진 뇌량의 일곱 영역의 화소수를 각각 계산(pixel counting)하고, 계산된 화소수에 확대한 비율만큼 나눈 후에 단위면적과 단위부피를 곱하는 방식으로 면적과 부피를 각각 계산하였다.³⁰⁾ 부피는 cm³, 면적은 mm² 단위로 측정하였다. 일반적인 면적과 부피를 계

산하는 방식은 아래와 같다.

$$\begin{aligned} \text{면적} &= \text{면적화소의 숫자}(\text{count of pixel}) \times \\ &\quad \text{단위면적}(\text{area of pixel}) \\ &= \text{면적화소의 숫자} \times \text{화소의 가로길이} \times \\ &\quad \text{화소의 세로길이} \\ \text{부피} &= \text{용적화소의 숫자}(\text{count of voxel}) \times \\ &\quad \text{단위부피}(\text{volume of voxel}) \\ &= \text{용적화소의 숫자} \times \text{화소의 가로길이} \times \\ &\quad \text{화소의 세로길이} \times \text{영상두께} \end{aligned}$$

5) 측정신뢰도

동일한 측정자(Tae WS)가 하루의 시간 간격을 두고 동일한 대상으로부터 두 번 측정하여, 두 측정치의 평균에 대한 표준편차의 비율을 계산하였다.³¹⁾ 전체 뇌량과 각 하부구조에 대해 a1 : 6.11%, a2 : 1.33%, a3 : 6.42%, a4 : 8.76%, a5 : 3.10%, a6 : 6.25%, a7 : 1.81%, aT : 1.06%, 대뇌면적 : 1.40, 대뇌부피 : 0.106%의 검사자 내의 측정신뢰도(intra-rater reliability)를 얻을 수 있었다. 측정신뢰도가 5%에 근접하거나 각자 측정방법이 적절한 것으로 나타났다.

$$\text{Intra-Rater Reliability} = \frac{(2 \times \text{두 측정치의 표준편차} / \text{두 측정치의 평균}) \times 100(\%)}$$

6) 면적보정(Area normalization)

대뇌부피가 개인별로 다르기 때문에 이를 보정하기 위하여 뇌량 면적의 측정치를 각 개인의 대뇌부피와 정중 시상면의 대뇌면적으로 나누어 보정하였다. 대뇌부피로 보정한 뇌량의 면적은 c1~c7으로 명명하였고, 정중 시상면의 대뇌면적으로 보정한 뇌량의 면적은 b1~b7으로 명명하였다.

3. 통계분석

자료정리는 EXCEL 2000(Microsoft Corp. USA)을 사용했고, 통계분석은 SPSS 7.5(SPSS Inc. USA)을 사용했다. 정상군, 환자군 뇌량의 전체면적과 각 하부구조의 면적, 정중 시상면의 대뇌면적, 대뇌부피에 대해 Kolmogorov-Smirnov 검정과 Normal Plot 검정을 사용하여 각 측정치의 정규분포를 확인하였고, 정규분포하지 않는 a1, c3에 대해서는 정규분포를 이루도록 변환하여 분석하였다. 전체 뇌량과, 대뇌, 각 하부구조, 나이의 상관정도는 Pearson 상관분석을 이용하였다. 성별에 대해서는 Chi square 검정을 시행하였다. 전체 정상인과 환자군의 대뇌부피와 뇌량을 포함한 그 하부구조는 t-test를 사용하여 검증하였다. 성별에 따른 환자군, 정상인군의 비교와 나이의 비교에는 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 마지막으로 연령과 대뇌의 크기를 통제하여 공변량분석(ANCOVA)을 하였다. 모든 통계는 양측검정을 하였고 유의수준은 $p \leq 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 인구학적 변인

뇌량의 크기에 영향을 미칠 수 있는 성별 [$\chi^2(1)=1.00$, NS]과 연령변인($p=0.941$)에 대한 검정결과 정상인군과 환자군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic variables in subjects

	JME	Normal	p
Number of subject (female : male)	19 (13 : 6)	19 (13 : 6)	.000 [†]
Age (mean ± SD) (years old)	22.63 ± 4.99	22.95 ± 7.33	.941 [†]
Female	22.17 ± 5.12	23.31 ± 7.44	.938 [†]
Male	22.85 ± 5.13	22.17 ± 5.91	.872 [†]
Onset (years old)	14.94 ± 2.77	-	-
Duration (years)	8.24 ± 5.01	-	-
Handedness	10R*	19R	

JME : juvenile myoclonic epilepsy, Normal : normal subject
 p^{\dagger} : significance by Pearson Chi Square
 p^{\ddagger} : significance by Mann-Whitney U test, R : right hander
 L : left hander, NS : not significant
 * : Handedness of the remaining 9 patients was not identified.
 Onset : age of seizure onset
 Duration : duration of epilepsy history

2. 상관관계

전체 뇌량면적과 대뇌부피 사이의 상관관계는 $r=0.605$ ($p=0.006$)로 유의하였으나, 전체 뇌량면적과 정중 시상면 상 대뇌면적 사이의 상관관계는 $r=0.017$ ($p=0.944$)로 유의하지 않았다.

뇌량 하부구조 사이의 상관관계는 정상군에서 a1-a3 ($r=0.708$, $p=0.001$), a3-a4 ($r=0.599$, $p=0.007$), a4-a5 ($r=0.642$, $p=0.003$), a5-a7 ($r=0.581$, $p=0.009$), a3-a7 ($r=0.465$, $p=0.045$)가 유의한 상관관계를 보였고, 환자군에서는 a2-a4 ($r=0.658$, $p=0.002$), a2-a5 ($r=0.465$, $p=0.045$), a2-a7 ($r=0.767$, $p<0.0001$), a4-a5 ($r=0.791$, $p<0.0001$), a4-a6 ($r=0.456$, $p=0.050$), a4-a7 ($r=0.767$, $p<$

Table 2. Comparison of corpus callosum area^a between JME and normal subjects

	JME patient	Normal subject	p^{\dagger}	p^{\ddagger}
CV	1,129.59 ± 125.18	1,093.02 ± 59.64	.258	-
CA	8,673.96 ± 938.19	8,411.02 ± 501.32	.288	-
a1	10.78 ± 2.85	16.18 ± 4.62	.000**	.000**
a2	116.86 ± 28.60	112.44 ± 17.81	.571	.864
a3	68.28 ± 12.49	75.26 ± 11.40	.080	.050*
a4	59.60 ± 12.16	61.27 ± 9.46	.640	.514
a5	53.46 ± 10.53	51.04 ± 7.96	.429	.527
a6	42.95 ± 12.15	45.10 ± 8.20	.527	.433
a7	158.78 ± 31.89	160.51 ± 21.41	.846	.598
aT	510.72 ± 81.65	521.79 ± 54.94	.627	.340
b1	12.52 ± 3.37	19.17 ± 5.14	.000**	-
b2	135.48 ± 34.09	134.32 ± 23.67	.904	-
b3	79.41 ± 16.01	89.57 ± 13.04	.039*	-
b4	69.44 ± 15.49	73.13 ± 12.05	.418	-
b5	62.09 ± 12.61	61.07 ± 10.83	.790	-
b6	49.87 ± 14.86	53.61 ± 9.23	.358	-
b7	184.58 ± 40.23	191.38 ± 27.29	.546	-
bT	593.39 ± 104.43	622.25 ± 72.33	.329	-
c1	9.59 ± 2.48	14.73 ± 3.88	.000**	-
c2	103.64 ± 22.92	102.82 ± 15.22	.897	-
c3	61.17 ± 12.70	68.76 ± 8.94	.040*	-
c4	53.36 ± 11.92	55.94 ± 7.17	.424	-
c5	47.79 ± 10.25	46.72 ± 7.15	.712	-
c6	38.36 ± 11.67	41.18 ± 6.66	.368	-
c7	141.33 ± 27.59	146.97 ± 19.04	.468	-
cT	455.23 ± 73.44	477.11 ± 40.58	.263	-

* : $p < .05$, ** : $p < .01$
^aValues presented are the mean ± standard deviation
 p^{\dagger} : significance by t-test, p^{\ddagger} : significance by ANCOVA adjusted age & cerebrum volume
 CV : Cerebrum Volume (cm³)
 CA : mid-sagittal Cerebrum Area (mm²)
 a1-aT : absolute mean area (mm²), b1-bT : normalized mean value by mid-sagittal cerebrum area, c1-cT : normalized mean value by cerebrum volume

Table 3. Comparison of corpus callosum area between JME and normal subjects according to sex

	JME patients		Normal subjects		p^{\dagger}	p^{\ddagger}
	Male (N=6)	Female (N=13)	Male (N=6)	Female (N=13)		
CV	1191.58 ± 89.33	1,100.98 ± 131.81	1128.76 ± 59.66	1,076.16 ± 54.02	.150	.489
CA	9301.79 ± 1114.29	8,384.20 ± 717.57	8,705.05 ± 664.01	8,275.31 ± 360.67	.423	.343
a1	11.94 ± 2.04	10.25 ± 3.07	19.30 ± 3.78	14.74 ± 4.35	.010**	.007**
a2	126.80 ± 34.62	112.27 ± 25.60	110.02 ± 11.96	113.56 ± 20.30	.200	.545
a3	76.43 ± 13.41	64.52 ± 10.52	79.66 ± 11.96	73.23 ± 11.01	.522	.043*
a4	60.33 ± 16.53	59.26 ± 10.37	64.99 ± 14.42	59.55 ± 6.13	.749	.739
a5	52.95 ± 14.55	53.70 ± 8.84	49.39 ± 10.17	51.80 ± 7.07	.522	.739
a6	44.68 ± 6.17	42.16 ± 14.26	46.29 ± 8.75	44.55 ± 8.24	.749	.590
a7	170.01 ± 34.26	153.60 ± 30.72	158.41 ± 22.81	161.47 ± 21.63	.631	.317
aT	543.14 ± 93.02	495.75 ± 75.01	528.06 ± 60.82	518.90 ± 54.38	.522	.228
c1	10.06 ± 1.76	9.38 ± 2.79	17.18 ± 3.74	13.60 ± 9.38	.006**	.004**
c2	106.04 ± 26.39	102.52 ± 22.22	97.43 ± 8.49	105.30 ± 17.21	.631	.522
c3	63.86 ± 7.62	59.94 ± 14.57	70.55 ± 9.39	67.93 ± 8.99	.200	.118
c4	50.25 ± 12.36	54.80 ± 11.93	57.33 ± 10.99	55.30 ± 5.04	.522	.939
c5	44.01 ± 10.06	49.53 ± 10.26	43.64 ± 8.19	48.14 ± 6.46	.749	.522
c6	37.60 ± 5.37	38.71 ± 13.86	40.86 ± 6.26	41.32 ± 7.08	.337	.369
c7	142.53 ± 25.87	140.77 ± 29.36	140.56 ± 20.12	149.93 ± 18.57	.749	.293
cT	454.35 ± 59.97	455.64 ± 81.19	467.54 ± 42.79	481.52 ± 40.50	.631	.174

* : $p < .05$, ** : $p < .01$ p^{\dagger} : comparison in male by Mann-Whitney U test, p^{\ddagger} : comparison in female by Mann-Whitney U testCV : Cerebrum Volume (cm^3), CA : mid-sagittal Cerebrum Area (mm^2)a1-aT : absolute mean area (mm^2), c1-cT : normalized mean value by cerebrum volume

0.0001), a5-a6($r=0.706$, $p=0.001$)가 유의한 상관관계를 보였다.

3. 환자군과 정상인군 사이의 뇌량 면적의 비교

전체 환자군과 정상인군의 대뇌부피와 정중 시상면의 대뇌면적은 차이가 없었고, 남자와 여자 각각에서 환자군과 정상인군 사이의 비교에서도 차이가 없었다(Table 2).

측정치 절대값의 비교에서는 환자군의 a1($p < 0.001$)의 평균면적이 유의하게 작았다. 뇌량의 대뇌부피에 대한 보정값에서는 c1($p < 0.001$), c3($p=0.040$)의 평균면적이 JME군에서 유의하게 작았고, 정중 시상면의 대뇌면적에 대한 보정값에서도 b1($p < 0.001$), b3($p=0.039$)의 평균면적이 JME군에서 유의하게 작았다.

연령과 대뇌부피의 영향을 통제하여 실시한 공변량분석에서는 a1($p=0.0002$), a3($p=0.050$)의 평균면적이 JME군에서 유의하게 작았다.

4. 성별에 따른 비교

연령과 대뇌크기는 정상군, JME군 모두에서 성별에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 3). 남자군, 여자군을 각각 분석하였을 때에는 남자환자의 a1의 절대값과 대뇌에 대한 보정값 모두 정상군에 비하여 유의하게 작았다($p < 0.01$,

Mann-Whitney U test). 여자군의 절대값의 비교에서 JME 환자의 a1($p < 0.01$)과 a3($p < 0.05$)이 정상군에 비하여 유의하게 작았지만, 대뇌에 대한 보정값은 a1만이 유의하게 작았다($p < 0.01$, Mann-Whitney U test).

고 찰

Medline검색에 의하면, 자기공명영상을 이용하여 JME 환자의 뇌량의 면적을 측정한 연구는 아직 보고된 적이 없어, 본 연구가 JME환자 뇌량의 비정상소견을 밝혀낸 세계 최초의 연구로 생각된다.

대뇌의 크기가 뇌량과 그 하부구조에 선형상관관계를 보이지 않는다는 연구가 있으나, 정상인 19명 대상의 본 연구에서는 대뇌부피만 뇌량과 유의한 상관관계가 있어, 대뇌부피에 대해 보정한 수치를 신뢰하였다. 연령의 분포가 넓은 정상인 34명에서는 뇌량의 면적이 대뇌부피 또는 정중 시상면의 대뇌면적에 유의한 상관관계를 보이지 않는 것으로 보아서, 뇌량의 발달이 나이에 따라 선형적이지 않다는 연구결과를 지지한다.³⁵⁾

정상인군에서 a1과 a3의 상관관계가 매우 높았고, 환자군의 뇌량의 하부구조측정에서도 a1와 a3가 동시에 작았

으며, 질환은 다르지만 비교적 본 연구와 방법이 일치하는 Giedd 등의 주의력 결핍·과잉행동장애 환자를 대상으로 측정한 연구결과³⁶⁾와 이상소견의 위치가 일치하는 것으로 보아서, 이 두 영역의 기능적, 구조적인 연결의 가능성을 시사한다(Anthony Randal McIntosh, 의견교환).³⁷⁾ 그러나, 측정방법에서 뇌량의 앞쪽으로부터 안쪽곡면의 최내측점(G)을 지나는 수직선에 의하여 슬부에서 문부와 문체부가 동시에 분리되어 결정되기 때문에 두 영역의 면적이 증가와 감소를 같이하게 되므로 상관관계가 높아질 가능성도 배제할 수 없다(Fig. 2). 정상인군과 환자군에서 뇌량 하부구조의 상관관계가 다른 것은 질환에 의한 뇌의 형태적인 변화가 있을 가능성을 시사한다.

환자군에서 a1과 a3의 평균면적이 감소한 것은 해부적으로 연결된 특정한 뇌구조의 위축과 같은 이상을 초래하는 과정에서 후속적인 이차적 위축일 경우를 가정할 수 있으나, 대뇌 국소부위의 정량화를 하지 않았기 때문에 단정할 수는 없다. Mesiofrontal lobe의 회질의 증가를 보고한 Woermann 등의 연구³¹⁾를 고려하면 전두엽 국소부위의 뇌 신경세포의 이상이 초래한 반복된 간질발작의 흥분성에 의한 탈수초 현상과 축삭돌기의 위축이 발생하였을 가능성이 있다. 또는, 증가된 대뇌피질의 압력으로 인한 뇌량의 축소 가능성과 microgyria나 cortical dysplasia에 의한 축삭돌기의 형성부진의 가능성(Manzar Ashtari, 의견교환)이 있다. 정중 시상면 영상에서 전두엽에 충분한 구의 여유공간이 있음을 감안하면 증가된 대뇌피질의 압력에 의한 축소의 가능성 보다는 microgyria나 cortical dysplasia 등에 의한 축삭돌기 발달부진의 가능성이 설득력이 있어 보이며, 반복된 과도한 간질파의 전파에 의한 축삭돌기의 손상도 설득력이 있다. 유전적인 요인에 의한 뇌량의 발달부진에 의한 경우에는 비정상적인 염색체 6p11-12이 뇌량 형성의 이상에 관여했을 가능성이 있다고 생각되지만,¹⁴⁻¹⁹⁾ 이번 연구에서는 확인하지 못했다.

1. 방법론적 고려

자기공명영상을 이용한 뇌의 정량적 측정의 신뢰도를 높이기 위해서, 방법상 고려해야 할 점들이 있다.

첫째, MRI의 질이 좋아야 한다. MRI의 영상간 두께가 작을수록 실제 부피와 측정치와의 오차가 줄어들며, 해마와 같이 작은 뇌 부위를 측정할 때는 1.5 mm 내외의 T1강조 영상이 적당하다. 측정하려고 하는 영상의 움직임에 의한 잡음이 최소화 되어야 하며, “신호 대 잡음비”가 높아야 회질, 백질, 뇌척수액간에 구분이 명확해진다. 용적측정술을 위한 이상적인 자기공명영상은 긴 반복시간, 낮은 반향시간,

높은 해상도, 작은 영상간격, 많은 여기횟수, 환자의 움직임 을 최소화 하기 위한 짧은 획득시간이 요구된다.

둘째, 자동화된 측정방법이 좋은 측정신뢰도를 보장한다. 같은 대상의 같은 부위를 한 사람이 측정하더라도, 수동측정의 경우에는 매번 차이가 생기게 된다. 해마나 편도핵과 같이 수동측정이 필연적인 경우는 측정자 내의 측정 신뢰도가 충분히 높을 때까지 숙련한 후에 측정해야 하며, 자동화된 측정이 가능한 부위는 완전 자동화된 방법이나 반자동화된 방법을 혼용하는 것이 효과적이다.

셋째, 일관성이 있는 해부적 경계기준이 필요하다. 경우에 따라서는 뇌실과 같이 비교적 해부적 경계기준의 구별이 쉬운 경우도 있지만, 대개의 경우 측정하려고 하는 부위가 다른 부위와 연결되어 있기 때문에 경계가 명확하지 않은 것이 대부분이다. 경계의 문제가 명확히 해결되지 않았을 경우, 측정값의 오차가 커지게 되어 연구의 신뢰성에 문제가 발생한다.¹²⁾

넷째, 각 대상의 성별, 나이, 학력, 손잡이, 신장, 두개강의 크기, 뇌의 부피 등은 뇌 구조의 크기에 영향을 줄 수 있기 때문에 각 요인을 어떻게 통제하는가의 문제도 중요하다. 뇌량의 측정값을 보정하는 데에 있어서, 대뇌의 부피나 정중 시상면에서의 대뇌면적에 대한 비율로 보정하는 방법이 일반적이지만, 근래에는 이런 방법이 잘못된 결과를 초래할 가능성이 있어, 변량분석이나 회귀분석을 해야 한다는 주장도 있다.³⁸⁾ 또한, 뇌량을 7개의 세부영역으로 나누어 측정하는 것도 민감도를 높일 수 있는 방법이다.¹³⁾

다섯째, 국소 뇌부위의 측정법은 주변 조직과의 연결성, 해부학적 특징, 영상에서의 화소값(pixel intensity)에 따라서 여러 가지가 있다. 뇌량의 경우에 부피를 측정하지 않고 면적을 측정하는 것은 좌, 우반구 전체의 회질에 축삭돌기가 뻗어 있어서, 경계를 정하기 어렵기 때문이다. 또한, 뇌량의 측정시에 정중 시상면의 영상을 얻는 과정은 매우 중요하다. 정중 시상면에서 조금만 벗어나도 뇌량의 모양과 크기가 달라지기 때문에 일관성이 있는 면적측정이 어려워진다. 이와 같은 문제를 해결하기 위해 영상재구성을 한 후에 정중 시상면이라고 생각되는 부위의 두 영상을 평균해서 영상을 얻기도 한다.³⁹⁾ 1.5 mm 정도의 영상두께를 가진 T1영상을 재구성하여 정중 시상면의 영상을 정확하게 얻는 것은 정밀한 뇌량 측정을 위해 필수적이다.

이 외에도 측정하는 소프트웨어의 기능, 컴퓨터의 성능, 측정자가 측정대상의 정보를 알고 있는가의 여부가 복합적으로 측정수치에 영향을 미치기 때문에, 각 단계에서의 오차를 줄이는 것은 측정치의 신뢰도를 높이는 것에 도움이 된다.

이번 연구에서는 전체 뇌량의 경계를 수동으로 측정하였

는데, 반자동 또는 자동추적법으로 개량하면 신뢰도가 더 높아질 것이라고 생각되며, 현재 개발을 진행중이다.

2. 병태생리적 고려

간질에서 대뇌피질의 MRI의 정량화에 의해 찾아낸 구조적 변화는 신경세포의 연결성이 바뀌었다는 것을 반영하고,⁶⁾⁷⁾ 신경과적 질환에서의 뇌량의 축소는 연관된 뇌피질의 축소를 의미한다.⁵⁻⁸⁾²⁰⁻²⁶⁾

JME환자의 자기공명분광술(magnetic resonance spectroscopy)을 이용한 JME환자의 N-acetyl aspartate (NAA)의 분석에 의하면⁴⁰⁾ 전전두엽(prefrontal lobe)의 NAA의 수치가 정상인에 비해 낮다고 보고하였다. benzodiazepine(BDZ) 수용체를 이용한 양전자방출단층촬영(PET ; Positron Emission Tomography)에 의한 연구⁴¹⁾에 따르면 JME환자의 BDZ 수용체의 수치가 전두엽에서 증가하였다고 보고하였다. JME는 일반적으로 정상적인 지능과 자기공명영상에서 정상 소견을 나타낸다고 알려져 있지만, 최근에 시행된 JME 환자의 구조화된 신경심리연구는 전두엽의 기능저하를 보고하였다.⁴²⁾ 또한, 18-F FDG PET에 의한 뇌기능 활성화 연구⁴³⁾에 의하면, JME환자에서 시각적 짝짓기 과제 수행시에 dorsolateral prefrontal, premotor, basal frontal cortex에 뇌기능 활성화가 되지 않는 것으로 나타났다. 이들 영역은 본 연구에서 이상을 보인 문부와 문체부의 연관부위와 부분적으로 일치한다. 이상의 결과에서 JME 질환에서 뇌피질과 뇌량의 이상은 전두엽의 기능저하와 함께 뇌 좌, 우반구의 신호전달체계에도

영향을 미칠 것으로 생각된다. 그러나, 뇌량의 평균면적 감소가 축삭돌기의 숫자가 감소한 것인지 아니면 수초(myelin)의 크기가 작아진 것인지는 본 연구의 방법으로는 판단할 수 없고, 앞으로 연구해야 할 과제이다.⁴⁴⁾

결론적으로, 저자들은 고해상도 자기공명영상을 이용한 뇌량의 측정에서 JME환자군의 전두엽과 연관된 부위인 문부와 문체부에서 구조적이상을 발견하였다. 고해상도 자기공명영상을 이용한 뇌량의 측정법은 간질환자의 뇌구조 연구에 유용하며, 다른 신경과적, 정신과적 질환의 뇌 연구에도 유용할 것으로 생각된다. 특별히 구조적 이상이 있을 것으로 생각되는 질환군과 정상인군의 비교 연구에 적당할 것이라고 생각한다.

중심 단어 : 청소년기 근간대성 간질 · 뇌량 · 자기공명영상 · 면적 측정.

- 논문접수일 : 2001년 9월 20일
- 심사통과일 : 2001년 12월 28일

■ 감사의 글(Acknowledgement)

통계처리에 도움을 주신 삼성생명과학연구소, 통계 지원실 김선우 박사님께 감사를 드리며, 학술적 조언을 주신 Manzar Ashtari 교수님(Long Island Julish Hospital, NY, USA)과 Anthony Randal McIntosh 교수님(Rotman Research Institute of Baycrest Centre, University of Toronto, Canada)께 감사의 말씀을 드립니다.

REFERENCES

- 1) Robb RA. Three Dimensional Biomedical Imaging. 1st ed. New York: VCH, 1995: 117-62.
- 2) Toga AW, Mazziotta JC, Frackowiak RSJ. Brain Mapping: The Systems. 1st ed. San Diego: Academic Press, 2000:575-81.
- 3) Toga AW, Mazziotta JC. Brain Mapping: The Methods. 1st ed. San Diego: Academic Press, 1996:343-61.
- 4) Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RSJ. Brain Mapping: The Disorders. 1st ed. San Diego: Academic Press, 2000:131-77.
- 5) Park HS, Lee JS, Hwang SH, et al. Measurement of corpus callosal area in schizophrenic patients using magnetic resonance imaging. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:1150-8.
- 6) Lee JH, Na C, Lee JK. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1995;34:970-9.
- 7) Cheon JS, Kim HS. A magnetic resonance imaging study of corpus callosum morphology in schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1996;35:509-19.
- 8) Lee JS, Kim JH, Hong KE. Quantitative morphologic analysis using magnetic resonance imaging of the corpus callosum and lateral ventricle in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:274-80.
- 9) Kong SW, Sonh IC, Han MH, et al. 3-D morphometric study of brain MRI with obsessive-compulsive disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:1177-87.
- 10) Hong SB, Tae WS. Three dimensional multi-modality image fusion and other advanced image techniques in localizing epileptic focus. *J Korean Epilep Soc* 1998;2:112-20.
- 11) Hong SB, Tae WS, Jeong SC, et al. Cortical deformation zone in neocortical epilepsy: 3D surface projection rendering of brain MRI. *J Korean Epilep Soc* 2000;4: 3-11.
- 12) Tae WS, Hong SB. Boundary of amygdala and hippocampus. *Am J Psychiatry* 2001; 158:820-1.
- 13) Hong SB, Kwon HY, Tae WS, et al. Regional MRI volumetry and longitudinal regional volume curve for detecting hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:125-31.
- 14) Panayiotopoulos CP, Obeid T. Juvenile Myoclonic Epilepsy: An autosomal recessive disease. *Ann Neurol* 1989;25:440-3.
- 15) Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: Linkage to Convolutions and Electroencephalography Trait. *Am J Hum Genet* 1995;57:368-81.
- 16) Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: Locus heterogeneity and recombinations. *Am J Med Genet* 1996;63: 438-46.
- 17) Durner M, Sander T, Greenberg DA, et al. Localization of idiopathic generalized ep-

- ilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurology* 1991;41:1651-5.
- 18) Whitehouse WP, Rees M, Curtis D, et al. Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: No evidence for an epilepsy locus in the HLA region. *Am J Hum Genet* 1993;53:652-62.
- 19) Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 1997;6:1329-34.
- 20) Pamela M, Eric C, Joan S, et al. Regional size reduction in the human corpus callosum following pre- and perinatal brain injury. *Cereb Cortex* 2000;10:1200-10.
- 21) Hoppner J, Kunesch E, Buchmann J, et al. Demyelination and axonal degeneration in corpus callosum assessed by analysis of transcallosally mediated inhibition in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 1999;110:748-56.
- 22) Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:105-11.
- 23) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al. Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism and cognitive impairment in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:609-14.
- 24) Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, et al. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:193-8.
- 25) Teipel SJ, Hampel H, Pietrini P, et al. Region-specific corpus callosum atrophy correlates with the regional pattern of cortical glucose metabolism in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:467-73.
- 26) Vermersch P, Scheltens P, Barkhof F, et al. Evidence for atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1993;34:83-6.
- 27) Denis SA, Charles PD, Bassel AK, et al. Midsagittal corpus callosum area, intelligence and language dominance in epilepsy. *J Neuroimaging* 1996;6:235-9.
- 28) Conlon P, Trimble MR. A study of the corpus callosum in epileptic psychosis using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1988;24:857-60.
- 29) Conlon P, Trimble MR. A study of the corpus callosum in epilepsy using magnetic resonance imaging. *Epilepsy Res* 1988;2:122-6.
- 30) Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, et al. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998;121:1661-7.
- 31) Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999;122:2101-7.
- 32) Arndt S, Swayze V, Cizadlo T, et al. Evaluating and validating two methods for estimating brain structure volumes: tessellation and simple pixel counting. *Neuroimage* 1994;1:191-8.
- 33) Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989;112:799-835.
- 34) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
- 35) Pujol J, Vendrell P, Junque C, et al. When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol* 1993;34:71-5.
- 36) Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, et al. Quantitative morphology of the corpus callosum morphology in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:665-9.
- 37) Cabeza R, Kingstone A. Handbook of functional neuroimaging of cognition. 1st ed. Cambridge: MIT press, 2001:49-72.
- 38) Arndt S, Cohen G, Alliger RJ, et al. Problems with ratio and proportion measures of imaged cerebral structures. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1991;40:79-89.
- 39) Piven J, Bailey J, Ranson BJ, et al. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997;154:1051-6.
- 40) Savic I, Lekvall A, Greitz D, et al. MR Spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-Acetyl Aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:290-6.
- 41) Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, et al. Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an 11C-flumazenil positron emission study. *Epilepsia* 1997;38:1089-97.
- 42) Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, et al. Frontal function in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:243-6.
- 43) Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, et al. Visual working memory in primary generalized epilepsy: An 18FDG-PET study. *Neurology* 1996;47:1203-12.
- 44) Tomasch J. Size, distribution and number of fibers in the human corpus callosum. *Anat Rec*, 1954:119-35.
- 45) Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.