

SPECT 영상을 이용한 경도인지장애 환자의 유형별 국소 뇌혈류 분석

강지혜 · 천상명 · 박지욱 · 차재관
김상호 · 강도영* · 김재우 · 박경원

동아대학교 의과대학 신경과학교실
핵의학교실*

Received : February 11, 2009
Revision received : February 12, 2009
Accepted : May 12, 2009

Address for correspondence

Kyung Won Park, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, College of Medicine,
Dong-A University, 1 Dongdaesin-dong 3-ga,
Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2966
Fax: +82-51-245-2966
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

*본 연구는 2007년 대한치매학회 예자이학술상의 연구비 지원에 의한 것임.

Analysis of Regional Cerebral Blood Flow using Brain SPECT in the Patients with Mild Cognitive Impairment According to Subtypes

Ji Hye Kang, M.D., Sang-Myung Cheon, M.D., Ji Wook Park, M.D.,
Jae-Kwan Cha, M.D., Sang-Ho Kim, M.D., Do-Young Kang*,
Jae Woo Kim, M.D., Kyung Won Park, M.D.

Departments of Neurology and Nuclear Medicine*, Dong-A University College of Medicine,
Busan, Korea

Background: There are few studies in the analysis of regional cerebral blood flow (rCBF) using HMPAO SPECT in mild cognitive impairment (MCI) patients according to their subtypes. The aim of this study is to assess the specific patterns of rCBF in patients with MCI using Tc-99m HMPAO SPECT, and to compare the differences of rCBF among the subtypes of MCI. **Methods:** We recruited 192 MCI patients consecutively according to the Petersen's clinical diagnostic criteria, who visited to the Dementia and Memory Clinic between January 1, 2005 and December 30, 2007. Ninety seven subjects who performed the brain MRI and Tc-99m HMPAO SPECT were included in this study. They were classified by three subtypes of MCI according to their deficits in cognitive domains; amnesic single domain MCI (aMCI-s, n=23), amnesic multi-domain MCI (aMCI-m, n=58), non-amnesic MCI (naMCI, n=16). The rCBF were analysed by using statistical parameter mapping (SPM) analysis method. The SPECT data of all patients with MCI were compared with those of normal control and then the three groups of MCI were individually compared with those of control subjects. **Results:** SPM analysis of the SPECT image showed significant perfusion deficits on the both parahippocampal gyrus, left insula and left sub-lobar in all MCI (uncorrected $p < 0.01$). The patients with aMCI-s showed significant hypoperfusion on the left putamen and globus pallidus (uncorrected $p < 0.01$). The patients with aMCI-m showed significant hypoperfusion areas on the left insula, left posterior cingulate gyrus, right parahippocampal gyrus and right cuneus (uncorrected $p < 0.01$). The patients with naMCI revealed no significant hypoperfusion areas (uncorrected $p < 0.01$). **Conclusions:** Our study shows characteristic and different pattern of perfusion deficits in patients with MCI. And, the pattern of perfusion deficits in amnesic multi-domain MCI are very similar to that of early stage of Alzheimer's disease.

Key Words: Mild Cognitive Impairment, Tc-99m HMPAO SPECT, Regional cerebral blood flow, Statistical parametric mapping (SPM)

서 론

평균 수명의 연장으로 사회가 노령화 되면서 치매를 앓는 노인 인구가 증가하고 있고, 이에 따라 개인적 사회적 고통과 부담이 증가하고 있는 상태이다. 치매가 사회적 이슈로 떠오르면서 인지 기능 평가에 대한 관심이 증가하고, 조기에 치매를 발견하고 치료하고자 하는 노력들이 늘어나고 있다.

경도인지장애는 이런 관심 속에서 새롭게 부각되기 시작한 개

념이다. 정상노화인지기능에서 치매로 이행되는 시기(transitional state)를 일컫는 용어 중에서 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) [1]는 가장 대표적으로 사용되고 있으며, 치매가 아닌 인지장애(cognitive impairment, no dementia) [2]로 표현되기도 한다. 경도인지장애는 주관적인 또는 보호자에 의한 기억장애의 호소, 일상생활능력(activities of daily living)은 정상, 일반적인 다른 인지기능은 정상이나 나이와 교육 수준을 고려한 기억력 장애(1 또는 1.5 표준편차 이하)를 보

이는 상태로 정의한다. 유병률은 60세 이상의 인구에서는 3%, 75세 이상의 인구에서는 15%로 보고되고 있다[3]. Petersen이 다시 제안한 MCI 기준연구에 따르면 기억장애성 경도인지장애(amnestic-MCI, aMCI) 환자에서 1년 동안 AD로 발전하는 빈도가 11%로[4] 정상인에서 치매의 발병률이 매년 1-2%인 것과 비교해 보면, MCI가 AD의 중요위험인자이며 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)의 전구 단계라는 것을 알 수 있다. 따라서 경도인지장애에 대한 관심이 높아지고 있는데, 그 이유는 이 시기가 치매를 예방할 수 있는 가장 적절한 조기 진단, 조기 치료의 목표가 될 수 있기 때문이다.

처음 이 질병군은 정상적인 노화와 알츠하이머병의 과도기적 상태로 생각되었다[3-6]. 정상적인 노화상태보다는 심하지만 알츠하이머병으로 진단할 수 없는 정도의 인지기능의 장애가 알츠하이머병 발병 이전에 선행할 것이라고 생각했기 때문이다. 인지기능장애가 점차 심해져서 일상 생활에 장애를 주게 되면 치매라고 진단하게 된다[3, 6]. 경도인지장애는 2004년 Petersen [3]이 제안한대로, 신경심리검사를 바탕으로 한 인지영역(domain) 장애에 따라 4가지 유형으로 분류 할 수 있다. 주로 기억력이 떨어지는 집단을 기억장애성 경도인지장애라고 명명하고, 다른 인지영역의 장애 여부에 따라 기억장애성 단일영역 경도인지장애(single domain amnestic MCI, aMCI-s)와 기억장애성 다영역 경도인지장애(multiple domain amnestic MCI, aMCI-m)로 나눌 수 있다. 기억력은 정상이면서 다른 인지영역에서 장애를 보이는 경우에 비기억장애성 경도인지장애(non-amnestic MCI, naMCI)라고 분류하며 이 역시 비기억장애성 단일영역 경도인지장애(single domain non-amnestic MCI, naMCI-s)와 비기억장애성 다영역 경도인지장애(multiple domain non-amnestic MCI, naMCI-m)로 나눌 수 있다. 이렇게 경도인지장애를 장애가 있는 인지영역에 따라 세분화하는 것은 각각의 유형에 따라 그 원인과 예후가 다르다고 생각하기 때문이다[5]. 몇몇 연구에 따르면 aMCI-m는 알츠하이머병, naMCI-s 혹은 naMCI-m는 혈관성 치매나 루이체 치매(dementia with Lewy body) 등으로 진행할 가능성이 높다고 한다[3, 6].

경도인지장애를 세분화하여 그 유형에 따른 특징과 예후를 알고자 하는 연구들이 시행되고 있지만, 저자들에 따라 분류 기준과 종류가 다르고, 알츠하이머병과 임상 양상이 비슷하다는 이유로 주로 aMCI에 대한 연구들이 편중되어 있는 편이다. 최근에는 뇌 MRI, PET, SPECT 등의 뇌 영상 촬영 기술들이 발달하면서 경도인지장애 환자 유형에 따른 기능적 구조적 차이를 확인하고, 그 차이에 따른 인지장애의 예후를 확인하고자 하는 시도가 늘어나고 있다. 또한 이를 이용하여 경도인지장애 환자

에서 조기에 치매를 진단하고자 하는 연구들이 많아졌다[7-12].

본 연구에서는 신경심리검사 결과를 바탕으로 경도인지장애 환자를 aMCI-s, aMCI-m, naMCI 세 그룹으로 분류하고, Tc-99m HMPAO SPECT를 이용하여 뇌의 국소적인 혈류 상태를 확인하고자 하였다. 경도인지장애 환자 전체의 관류 상태를 정상 대조군과 비교하고, 경도인지장애 유형에 따른 뇌 관류 양상을 다시 정상 대조군과 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상은 2005년 1월부터 2007년 12월까지 동아대학교 기억장애 및 치매클리닉을 방문한 환자들 중에서 Petersen의 경도인지장애 임상 기준[3]에 합당한 환자 192명으로 하였다. 이들 모두 신경과 의사에 의해 신체검사, 신경학적 검사, 신경심리 검사, 일상생활 능력상태 등을 평가 받았고, 치매환자나 외상이나 수술 등에 의한 인지기능 장애는 제외되었다. 또한 병력 청취, 기본적인 생화학 검사, 뇌 MRI 등을 통해 내과적 질환이나 뇌경색 등의 특정한 원인에 의한 인지기능 장애 환자를 제외하였다. 그 중에서도 Tc-99m HMPAO SPECT를 시행하여 뇌의 기능적 상태를 평가 할 수 있고, 연구에 동의한 97명의 환자를 최종 연구 대상으로 하였다. 이들에게 모두 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)를 시행하였으며, 각각의 인지영역에서 검사수치가 16% 미만일 때 해당 인지영역에 기능장애가 있는 것으로 간주하였다. 서울신경심리검사는 영역에 따라 다음과 같은 항목을 검사하였는데 집중력 영역에서는 digit span (forward), digit span (backward), 언어 영역에서는 Korea version of Boston Naming Test (K-BNT), 시공간 능력에서는 Rey CFT copy, 기억력 영역에서는 3 word registration, 3 word recall, Seoul Verbal Learning Test (SVLT), Rey complex figure test (Rey CFT), 전두엽 영역에서는 Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Korea-Color Word Stroop Test (K-CWST) 등을 포함하였다. 대상이 되는 경도인지장애 환자는 임상 양상과 SNSB 검사에서 관찰되는 인지기능장애 영역을 고려하여 경도인지장애의 세가지 유형으로 분류하였다. 기억력 영역에만 이상이 있는 환자군은 aMCI-s으로 23명이었으며, 기억력과 함께 다른 영역의 인지기능 장애가 있는 환자군은 aMCI-m으로 분류하였는데 58명이 이 유형에 속하였다. 97명 중에 나머지 환자들은 기억력은

정상이었으나 다른 인지기능 영역에서 이상소견이 있는 경우로 naMCI로 분류하였다. 이들은 16명이었다.

2. Tc-99m HMPAO SPECT

경도인지장애로 진단받은 97명의 환자에게서 SPECT를 시행하였는데 Tc-99m HMPAO 925 Mbq를 정맥 주사하고 5분째 영상을 얻었다. Fanbeam 조준기가 부착된 이중 헤드 감마카메라를 사용하여 투사상을 얻었다. 여과기를 사용하여 여과 후 역투사 방법으로 영상을 재구성하고 Chang의 방법[13]으로 감쇠 보정을 하였고 횡단면과 관상면, 그리고 시상면을 각각 얻었다.

3. Statistical parametric mapping analysis

감마카메라에서 얻은 영상 파일을 DICOM 3.0 파일 포맷으로 변환 후 MRIcro 프로그램을 이용하여 데이터를 헤더 정보와 영상 정보를 분리하여 analyze 파일 포맷으로 변환하여 Matlab version 5.3을 기반으로 한 statistical parametric mapping (SPM 99) [14]프로그램에서 영상 분석을 하였다. SPM99 분석으로 얻은 결과는 표준 MR template 위에 얹어서 횡단면, 시상면으로 표현하여 뇌혈류의 변화를 알아볼 수 있게 하였다.

SPM 분석 결과는 p 값을 corrected 0.05, uncorrected 0.001, uncorrected 0.01로 변화시키면서 의미있는 결과를 찾았고 최소 50개 이상의 활성화된 voxel을 보이는 영역만을 분석하였다. 뇌 표준 지도 위에 덧씌워진 결과들의 정확한 해부학적 위치를 알기 위하여 voxel의 x, y, z 값을 Talairach Daemon Database 소프트웨어에 넣어서 최종적으로 각 영역의 해부학적 위치들을 구하였다[15].

97명 경도인지장애 환자 모두의 이미지를 우선 정상군의 관

Table 1. Demographic findings and clinical data of subtypes in all MCI patients

Variables	aMCI-s (n=23)	aMCI-m (n=58)	naMCI (n=16)	p value
Age (yr)	64.9±8.26	68.2±6.02	68.3±5.88	0.35
Education (yr)	8.3±4.05	6.0±4.73	5.9±5.58	0.172
K-MMSE	26.8±2.14	24.3±3.21	24.6±4.97	0.005
Sx. duration (mo)	24.3±30.81	24.8±25.56	15.5±18.82	0.75
GDS	15.17±7.99	17.21±6.40	20.63±5.25	0.046

MCI, mild cognitive impairment; aMCI-s, amnesic mild cognitive impairment single domain; aMCI-m, amnesic mild cognitive impairment multiple domain; naMCI, non-amnesic mild cognitive impairment; yr, year; mo, month; K-MMSE, Korean version of Mini Mental State Examination; GDS, geriatric depression scale.

류 이미지와 비교 분석하고, 세가지 아형의 환자군을 정상군과 각각 비교 분석하였다. 의미 있는 저관류 부위는 SPM 99로 분석하여 그 결과를 3차원 칼라 영상과 MRI 표준지도로 각각 표시하였다.

결 과

1. 인구사회학적 특성

aMCI-s와 aMCI-m 그리고 naMCI의 평균 연령은 각각 64.9±8.26세, 68.2±6.02세, 68.3±5.88세였다. 교육 연수는 각각 8.3±4.05년, 6.0±4.73년, 5.9±5.58년이고, 유병 기간은 24.3±30.81개월, 24.8±25.56개월, 15.5±18.82개월이었다. 상기 세 항목에서는 각 유형별로 통계적인 유의성이 없었다. 하지만 한국형 간이정신상태검사(K-MMSE) 점수는 각각 26.9±2.14점, 24.3±3.21점, 24.6±4.97점으로 aMCI-s의 점수가 유의하게 높았으며, geriatric depression scale (GDS) 점수도 각각 15.17±7.99, 17.21±6.40, 20.63±5.25로 naMCI에서 유의하게 높았다(Table 1).

2. 뇌혈류 SPECT 검사결과

정상 대조군과 비교했을 때 전체 경도인지장애 환자에서 보이는 저관류 부위는 양측 해마이랑(parahippocampal gyrus),

Table 2. Areas with significantly reduced rCBF in patients with all MCI

Brain region	Talairach coordinates: x, y, z (mm)			Z score
Left cerebellum	-6	-63	-10	2.88
Left sub-lobar area	-16	1	-10	3.40
Left insula	-42	10	0	2.50
Right parahippocampal gyrus	24	-41	-8	3.15

$p < 0.01$, uncorrected.

MCI, mild cognitive impairment.

Table 3. Areas with significantly reduced rCBF in patients with aMCI-s

Brain region	Talairach coordinates: x, y, z (mm)			Z score
Left cerebellum, uvula	-12	-66	-34	3.66
Left cerebellum, culmen	-4	-63	-9	2.93
Left putamen	-28	-6	0	2.55
Left globus pallidus	-22	-4	-5	2.45

$p < 0.01$, uncorrected.

aMCI-s, amnesic MCI single domain.

좌측 뇌섬엽(insula), 좌측 뇌엽하 영역(sub-lobal area) 등이었다(uncorrected $p < 0.01$) (Table 2, Fig. 1). 정상 대조군과 경도 인지장애 환자의 종류에 따라 각각 부위별 뇌관류를 확인한 결과, aMCI-s 환자에서는 좌측 피각(putamen), 담창구(globus pallidus) 등에서 저관류가 관찰되었다(uncorrected $p < 0.01$, Table 3, Fig. 2). aMCI-m 환자에서는 좌측 뇌섬엽(insula), 뒤

피다발 이랑(posterior cingulate gyrus), 우측 해마이랑(parahippocampal gyrus), cuneus 등에서 저관류가 관찰되었다(uncorrected $p < 0.01$, Table 4, Fig. 3). 반면 naMCI 환자에서는 뚜렷하게 관찰되는 저관류 부위가 없었다.

고 찰

최근에 발표된 연구들에 따르면, 신경심리검사를 바탕으로 경도인지장애 환자를 분류하고, 그 종류에 따라 임상 양상과 예후를 관찰한 결과 경도인지장애 환자들은 단순한 알츠하이머병의 전단계가 아니라 여러 종류 예후를 가지는 이질적인 질환군이라고 밝혀지고 있다[3, 5, 6, 16]. MRI, PET, SPECT 등을 이용

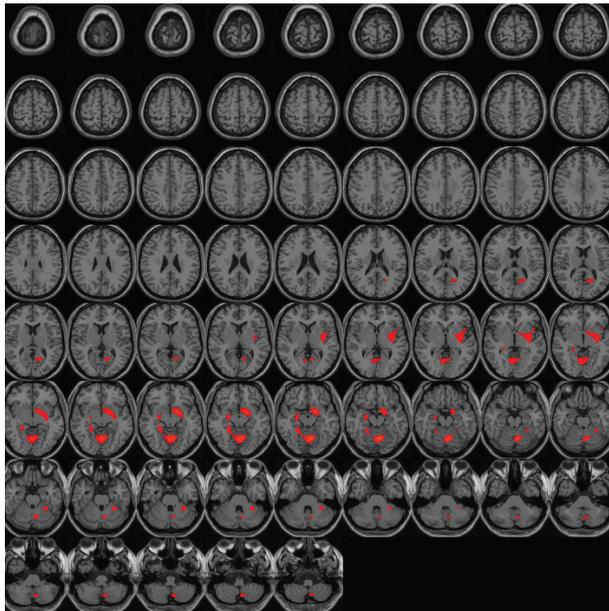


Fig. 1. SPM analysis show areas with decreased rCBF in patients with all MCI (uncorrected $p < 0.01$).

Table 4. Areas with Significantly Reduced rCBF in Patients with aMCI-m

Brain region	Talairach coordinates: x, y, z (mm)			Z score
Left cerebellum	-30	-44	-20	3.98
Left insula	-44	12	-1	3.53
Left posterior cingulate gyrus	-12	-58	14	3.10
Right parahippocampal gyrus	24	-43	-10	3.05
Right cuneus	2	-97	3	3.29
Right sub-lobal area	26	-10	-11	3.10

$p < 0.01$, uncorrected.
aMCI-m, amnesic MCI multiple-domain.

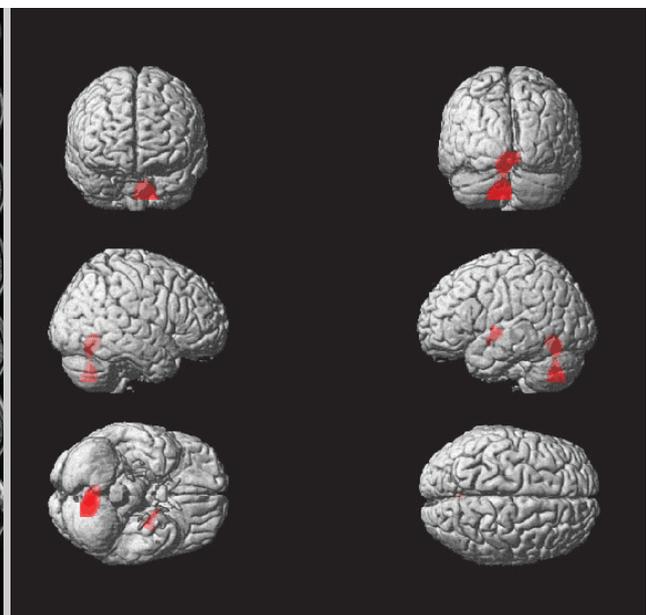
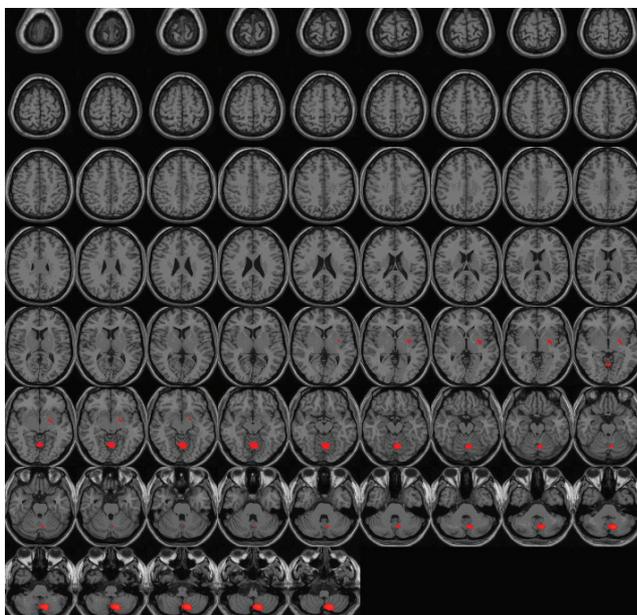


Fig. 2. SPM analysis show areas with decreased rCBF in patients with aMCI-s (uncorrected $p < 0.01$).

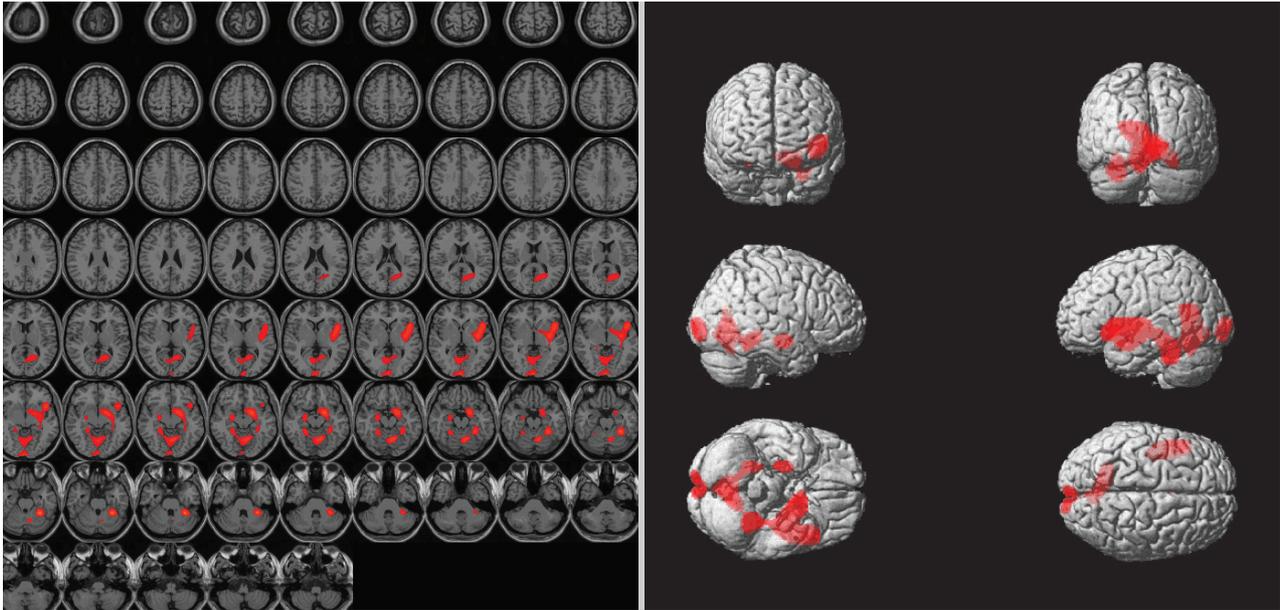


Fig. 3. SPM analysis show areas with decreased rCBF in patients with aMCI-m (uncorrected $p < 0.01$).

하여 경도인지장애 환자 뇌의 구조적 및 기능적 변화를 조사한 연구 결과들을 보면 알츠하이머병의 소견과 유사한 경우가 많으며, 임상 경과를 추적 관찰했을 때도 알츠하이머병으로 진행되는 경우가 높다고 주장하고 있다[10].

경도인지장애 환자들에서 치매로 진행할 가능성이 높다는 것이 밝혀지면서 경도인지장애 환자를 조기에 진단하는 것이 매우 중요하다는 것을 인식하게 되었다. 또한 경도인지장애 환자를 인지기능저하 양상에 따라 분류함에 따라, 여러 유형들 중에서 알츠하이머병과 연관성이 높은 그룹을 밝혀려는 연구들이 증가하였다. 이런 연구의 수단으로 많이 사용된 것들이 MRI, PET, SPECT 같은 구조적 또는 기능적 뇌 영상 촬영기법들이다. 다양한 영상 소견을 이용하여 경도인지장애의 예후나 유형에 따른 진행 양상의 차이를 확인하고자 하는 것이다.

본 연구의 인구 사회학적 특징을 보면 나이와 유병 기간, 교육 연수 등은 세 유형 간에 차이를 보이지 않지만, K-MMSE와 GDS에서 유의한 차이를 나타내었다. K-MMSE는 aMCI-s 유형이 다른 두 유형에 비해 높은 점수를 보였다. 이는 K-MMSE의 각 항목이 인지 기능의 여러 영역을 모두 포함하는데 반해 aMCI-s 유형은 K-MMSE의 여러가지 인지영역 중에서 기억력 영역의 점수만 떨어지므로 총 점수가 높게 나온 것으로 보인다. GDS에서 naMCI 유형이 높은 점수를 보였는데, 이는 naMCI 환자들에서 우울증의 빈도가 높다는 것으로 설명할 수 있다[10].

정상 대조군과 비교하여 aMCI-s 환자에서 유효하게 저관류가 관찰되는 부위는 좌측 피각(putamen), 담창구(globus pal-

lidus)였고, aMCI-m 환자에서는 좌측 뇌섬엽(insula), 좌측 후 뒤띠어랑(posterior cingulate gyrus), 우측 해마어랑(parahippocampal gyrus), 우측 cuneus 등에서 저관류가 나타났다. MRI에서 voxel-based morphometry (VBM)를 이용하여 aMCI 환자들의 구조적, 기능적 이상소견을 연구한 결과에 따르면 해마어랑(hippocampal gyrus), 띠어랑(cingulate gyrus) 등에서 뚜렷한 회백질(gray matter) 소실이 관찰되었다[17]. SPECT나 PET을 이용하여 aMCI 환자들의 기능적 이상을 관찰한 연구들을 보면 뒤 연합 피질(posterior associative cortex) [18-20], 중 관자엽(medial temporal lobe) [20-22], 뒤띠어랑(posterior cingulate gyrus), precuneus 등에서 저 관류나 저 대사가 나타났다. 본 연구 결과에서 관찰되는 aMCI-m 환자군의 SPECT 저관류 부위가 기존 연구들에서 관찰되는 aMCI 구조적, 기능적 이상 부위와 일치하는 부위가 있음을 알 수 있다. 이에 반해 aMCI-s 환자군에서 나타나는 저관류 위치는 상대적으로 기억력과 관련이 적은 기저핵 부위들인데, 이를 설명할 수 있는 가설은 다음과 같다. 단일 영역의 장애만 있을 정도로 초기 단계여서 내재된 병리가 기능적 영상에 충분히 반영되지 않았거나, 본 연구의 aMCI-s 환자군이 aMCI-s 모집단을 정확히 대표하지 못했기 때문이라고 생각된다. naMCI 환자들을 정상 대조군과 비교하였을 때 통계적으로 의미있게 뇌관류가 떨어지는 부위는 관찰되지 않았다. 경도인지장애 환자를 amnesic MCI (memory domain만 떨어지는 그룹), disexecutive MCI (attention과 executive domain이 떨어지는 그룹), multidomain MCI

(memory domain을 포함하여 다 수의 domain이 떨어지는 그룹)으로 나누어 SPECT 결과를 비교 분석한 다른 연구에 따르면, 기억력을 포함하지 않는 disexecutive MCI 환자들 경우 좌측 상, 중 전두엽(superior and medial frontal gyri), 앞띠다발 피질(anterior cingulate cortex) 등에서 뚜렷한 저관류가 관찰되었다[9]. aMCI와 naMCI 두 그룹으로 나누어, SPECT를 volumetric regions of interest (VROI) 방법으로 분석한 연구에서 naMCI 환자들 경우 양측 측두엽 피질(temporal cortex), 우측 전두엽 피질(frontal cortex) 등에서 의미 있는 저관류 소견이 관찰되었다[10]. aMCI에 비해 naMCI 환자들에 대한 뇌의 구조적 기능적 연구 결과가 많이 부족하지만, 이전 연구 결과들을 보면 naMCI 환자의 경우 비교적 전두엽 피질(frontal cortex)에서 저관류가 두드러진 것으로 보인다. 본 연구에서는 이전 연구들과 일치되지 않는 결과를 보이는데, 이는 대상군의 수가 한정된 상태에서 이질적인 naMCI 환자군을 포괄적으로 비교함으로써 생길 수 있는 오류일 가능성과, naMCI 군은 geriatric depression scale 에서 다른 아형에 비해 상대적으로 높은 평균 점수를 보이므로 우울증과 같은 비기질적인 원인을 가진 환자들 많이 포함되었을 가능성이 높을 것으로 생각할 수 있으나 이를 설명할 수 있는 명확한 이유는 없다.

경도인지장애 환자 중에서 알츠하이머병으로 진행한 환자들의 SPECT 분석한 결과에 따르면, 양측 해마이랑(parahippocampal gyri), precuneus, 뒤띠 피질(posterior cingulate cortex), 양측 두정엽 연합 영역(parietal association cortex), 우측 중측두엽 이랑(middle temporal gyrus) [5], 좌측 하측두엽 이랑(inferior temporal gyri), 방추 이랑(fusiform gyri) [21], 양측 꼬리 앞띠이랑(caudal anterior cingulate gyrus), 우측 뇌섬엽(insula), 상측두엽 이랑(superior temporal gyrus), 꼬리핵(caudate nucleus), 시상(thalamus) [23] 등에서 유의할만한 저관류 소견이 관찰되었다. 따라서 경도인지장애 환자 중에서 이런 부위에서 저관류가 관찰될 경우 알츠하이머병으로의 진행할 가능성이 높을 것이라고 예측할 수 있다. 실제로 이전 연구들에 따르면 SPECT에서 알츠하이머병 환자가 저관류를 보이는 부위는 후두정엽(posterior parietal lobe), 측두엽(temporal lobe) [24], 뒤띠이랑(posterior cingulate gyrus), precuneus [8, 23] 등으로 나타났다. 이것은 알츠하이머병으로 진행된 경도인지장애 환자에서 보고된 SPECT 결과와 유사하다는 것을 알 수 있다. 본 연구의 SPECT 결과를 고려할 때 세 유형 중에서 aMCI-m 환자의 SPECT 결과가 상기 병변들과 유사하므로, 향후에 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 가장 높은 질환군이라고 예측할 수 있다고 본다. 뇌 SPECT는 PET 영상에 비해서 특이도가 높지는

않지만 임상 진료시 적절한 비용으로 손쉽게 적용할 수 있는 기능적 뇌영상 방법으로서 뇌 MRI와 함께 사용시 경도인지장애 환자 혹은 치매 환자에게 매우 유용한 검사법이 될 수 있다고 생각한다.

본 연구의 첫 번째 제한점은 단면설계 연구라는 점으로서 대상환자에서 병의 진행 양상을 알 수 없다는 것이다. 단면적으로 관찰되는 환자들 중에서 어떤 환자군이 알츠하이머병으로 진행하는지 알 수 없기 때문에 MCI 유형에 따른 알츠하이머병과의 연관성을 확인하기 어렵다. 두번째 제한점은 naMCI 유형 환자 수가 16명으로 인원이 적어서 Peterson criteria에 따라 single domain과 multiple domain으로 더 세분화 하지 못했다는 것이다. 그러나 실제 다른 연구들에서도 naMCI 대상이 많지 않고, Peterson의 분류에 따르면 이런 종류에서 진행되기 쉬운 치매의 종류는 드물기 때문에 대상환자를 충분히 모으지 않는 이상 세부적인 유형으로 분류하기는 어려울 것으로 보인다.

결론적으로 본 연구를 통해서 경도인지장애의 각 유형에 따른 뇌관류저하 부위의 분포 차이를 관찰할 수 있었으며, 세가지 유형 중 aMCI-m 군이 초기 알츠하이머병에서 관찰되는 뇌관류 장애 유형과 가장 유사함을 알 수 있었다. 향후 대상 환자군을 이용한 전향적인 연구를 통하여 세가지 유형 중 알츠하이머병 혹은 다른 치매질환으로 진행되는 환자군을 밝히고, 경도인지장애 환자에서 Tc-99m HMPAO SPECT 를 이용한 뇌관류 장애 유형이 치매로의 진행 여부를 예측할 수 있는 지를 규명하는 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 65-9.
2. CSHA. The incidence of dementia in Canada. The Canadian Study of Health and Aging Working Group. *Neurology* 2000; 55: 66-73.
3. Peterson RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 183-94.
4. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurology* 2002; 2: 9.
5. Busse A, Hensel A, Guhne A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67: 2176-85.

6. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007; 68: 288-91.
7. Erten-Lyons D, Howieson D, Milar Moore M, Quinn J, Sexton G, Silbert L, et al. Brain volume loss in MCI predicts dementia. *Neurology* 2006; 66: 233-5.
8. Matsuda H. Symposium: brain imaging and neuropathology, The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 570-7.
9. Caffarra P, Ghetti C, Concaro L, Venneri A. Differential patterns of hypoperfusion in subtypes of mild cognitive impairment. *Open Neuroimaging J*, 2008; 2: 20-8.
10. Nobili F, Frisoni GB, Portet F, Verhey F, Rodriguez G, Caroli A, et al. Brain SPECT in subtypes of mild cognitive impairment. *J Neurol* 2008; 255: 1344-53.
11. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, William J, et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005; 234: 851-9.
12. Drzezga A, Lautenschlager N, Seibner H, Reimenschneider M, Willeoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1104-13.
13. Chang LT. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978; 638-43.
14. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frakowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1994; 2: 189-210.
15. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000; 10: 120-31.
16. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *NeuroImage* 2005; 28: 1014-21.
17. Chetelat G, Desgranges B, De Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2002; 13: 1939-43.
18. Encinas M, Juan RD, Marcos A, Gil P, Barabash A, Fernandez C, et al. Regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-ECD SPECT as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1473-80.
19. Chatelat G, Eustache F, Viader F, De La Sayette V, Pelerin A, Mezenge F, et al. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005; 11: 14-25.
20. Ishiwata A, Sakayori O, Minoshima S, Mizumura S, Kitamura S, Katayama Y. Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a qualitative and quantitative SPECT study. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 91-6.
21. Drzezga A, Grimmer T, Reimenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of Individual Clinical Outcome in MCI by Means of Genetic Assessment and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1625-32.
22. Mosconi L, Tsui WH, Santi SD, Li J, Rusinek H, Convit A, et al. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD. *Neurology* 2005; 64: 1860-7.
23. Johnson KA, Moran EK, Becker JA, Blacker D, Fischman AJ, Albert MS. Single photon emission computed tomography perfusion differences in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 240-7.
24. Caroli A, Testa C, Geroldi C, Nobili F, Barnden LR, Guerra UP, et al. Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol* 2007; 254: 1698-707.
25. Shim YS, Yang DW, Kim BS, Chung YA. Regional cerebral blood flow patterns in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2007; 6: 29-33.