

## 내측 측두엽 위축의 T1-축영상 시각 척도제한: Schelten의 관영상 시각척도와 비교연구

김건하 · 권현지 · 고승아 · 김정은  
박기덕 · 최경규 · 임기호 · 이종민\*  
나덕렬<sup>†</sup> · 정지향<sup>‡</sup>

이화여자대학교 의과대학 부속목동병원  
신경과학과  
한양대학교 의용생체공학과\*  
성균관대학교 삼성서울병원 신경과학과<sup>‡</sup>

Received : April 2, 2009  
Revision received : April 6, 2009  
Accepted : April 18, 2009

### Address for correspondence

Jee H. Jeong M.D., Ph.D.  
Department of Neurology, Cognitive and  
Neurodegenerative Disorder Clinic, Ewha Womans  
University Medical Center, Ewha Womans University  
School of Medicine, 911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu,  
Seoul 158-710, Korea  
Tel: +82-2-2650-2776  
Fax: +82-2-2650-2652  
E-mail: jjeong@ewha.ac.kr

\*This study was supported by a grant of the  
Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health  
& Welfare, Republic of Korea (A050079).

### T1-Axial Medial Temporal Atrophy Visual Rating: A Comparable Study with Schelten's T1-Coronal Visual Rating

Geon Ha Kim, M.D., Hyun-Ji Kwon, M.D., Seung Ah Go, R.N.,  
Jung-Eun Kim, M.D., Kee-Duk Park, M.D., Kyoung Gyu Choi, M.D.,  
Kiho Im, Ph.D.<sup>\*</sup>, Jong-Min Lee, Ph.D.<sup>\*</sup>, Duk L. Na, M.D.<sup>†</sup>, Jee H. Jeong, M.D.

Department of Neurology, Ewha Womans University Medical Center, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; Department of Biomedical Engineering<sup>\*</sup>, Hanyang University, Seoul; Department of Neurology<sup>†</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Medial temporal atrophy (MTA) is the earliest pathological characteristic and a sensitive biologic marker for Alzheimer's disease. The Schelten's coronal visual rating scale has been commonly used for assessing MTA. But sometimes it has been difficult to apply Schelten's coronal visual rating scale in large epidemiologic studies because it needs more sophisticated knowledge of hippocampal anatomy of each raters. The purposes of this study is to 1) suggest a new and easier visual rating scale using T1 axial images, 2) compare visual assessment of MTA using modified T1-coronal Schelten's visual rating scale with T1-axial visual rating scale, and 3) test whether the degree of MTA in T1-axial visual rating scale correlates with the severity of cognitive impairment. **Methods:** Participants were 27 Alzheimer's patients (23 women, 4 men) and 26 non-demented normal control (18 women, 8 men). Two neurologists blinded to diagnosis and age of the subjects assessed MTA by axial visual rating scale which assessed for the maximal hippocampal width and parahippocampal cerebrospinal fluid space. Intra-rater and inter-rater reliability were obtained. Hippocampal volume was assessed by manual tracing in 5 participants representing each visual axial grade. **Results:** The visual rating scale using T1-axial image was comparable to T1-coronal visual rating scale, showing significant agreement ( $\kappa=0.745$ ,  $p<0.001$ ). Inter-and intra-rater reliability in T1-axial visual rating scale of MTA was higher than those in Schelten's T1-coronal visual rating scale. The degree of MTA in T1 axial visual rating scale showed negative correlation with MMSE ( $r=-0.460$ ,  $p<0.001$ ) and clinical dementia rating scale (sum of box) ( $r=0.563$ ,  $p<0.001$ ). Hippocampal volume tended to decrease according to visual axial grade. **Conclusions:** The T1-axial visual rating scale of MTA showed good agreement with Schelten's T1-coronal visual rating scale and cognitive functions. Inter-and intra-rater reliability for T1-axial visual rating scale of MTA was higher than those of Schelten's T1-coronal visual rating scale, which suggests of possibilities of application for axial visual rating scale in clinical practice. The correlation of degree of MTA in T1-axial visual rating scale with hippocampal volume should be studied in large number of subjects.

**Key Words:** Medial temporal atrophy, Visual rating scale, Alzheimer's disease

## 서 론

치매의 원인 중 하나인 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 퇴행성 치매의 가장 흔한 원인으로[1-3], 65세 이상 노인들에게서 나타나는 치매의 약 5%를 차지하고 있다[3].

알츠하이머병의 초기 특징적인 임상 증상은 기억장애이고 기억을 담당하는 해마 및 내측두엽 위축(Medial temporal lobe atrophy)은 알츠하이머병 초기의 신경병리학적 변화이다[4-7]. 최근 뇌자기공명영상(Magnetic resonance imaging, MRI)을 이용한 연구들에서, 해마 및 내측두엽 위축 정도가 심

할수록 언어 및 시각적 기억력의 장애가 심하다고 알려져 있으며[8-10], 경도인지장애(Mild cognitive impairment) 환자에서 확인한 내측두엽 위축이 있는 경우 알츠하이머병으로 진행할 위험이 높다고 알려진 바 있다[9-12]. MRI 영상을 이용하여 내측두엽의 부피를 측정하는 방법은 크게 Region of interest (ROI)를 이용한 정량적 측정방법과 시각 척도를 이용하는 정성적 방법이 있다. 정량적으로 해마 및 내측두엽 부피를 측정하는 방법은 시간이 오래 걸릴 뿐 아니라, 해마의 해부학적 경계에 대해 잘 알고 있는 숙련된 전문가를 요하게 되므로[13, 14] 임상에서 쉽게 자료를 얻기가 어려운 점이 있다. 반면 시각 척도를 이용하여 내측두엽의 위축 정도를 평가하는 것은 시간이 적게 걸리고 쉽게 배울 수 있다는 장점이 있다.

현재 내측두엽의 위축정도를 파악하기 위하여 가장 흔히 사용되고 있는 시각척도는 Schelten의 T1-관영상을 이용한 관영상 시각척도로[7], 이는 관측방향으로 5 mm 간격으로 얻는 T1 관영상을 이용하여 내측두엽의 위축을 평가하는 척도이다[7]. Schelten의 시각 척도 등급을 이용하여 내측두엽의 위축 정도를 평가하는 것이 실제 정량적인 부피측정을 통해 내측두엽의 위축을 평가하는 것과 비교하였을 때도 잘 일치하며[5], 알츠하이머병이 있는 환자군과 정상군을 감별하는데 있어서도 그 효용성이 뒤지지 않음은 이미 보고된 바 있다[15]. 이런 Schelten의 관상 영상을 이용한 시각척도의 경우, 내측두엽의 위축 정도를 평가하기 위해 뇌간(brainstem)을 축으로 하여 5 mm slice thickness로 interslice gap 1 mm로 얻어진 6개의 영상을 사용하였다[7]. 하지만 이때 6개의 단면마다 위축의 정도가 다른 경우 어느 단면을 기준으로 할 것인지 명확하지 않아, 내측두엽의 총괄적인 위축을 평가하는 데 있어 평가자 간 해석의 차이를 보일 수 있다. 또한 이런 T1 관상 영상의 경우 MRI를 촬영하는 기관에 따라 포함되어 있지 않거나 기준이 되는 축의 각도가 다양하게 제시되어 있는 경우가 있어, 대규모 임상 연구에서 환자마다 일정한 영상을 얻기가 어렵다는 단점이 있고, 평가자가 해마의 해부학적 구조에 대해 정확하게 알고 있지 않는 경우 내측두엽의 위축 정도를 평가하기 어렵다는 단점이 있다. 따라서 본 연구는 1) 이런 단점을 보완하고자 통상적인 뇌 MRI에 포함되어 있는 T1-축영상(axial image)에서 알츠하이머병 환자들의 내측두엽의 위축 정도를 추측할 수 있는, 보다 간단한 축영상 시각척도를 제시하고자 하며, 2) T1 관영상을 이용한 시각척도와 축영상을 이용한 시각척도와 일치 정도를 비교하며, 3) 축영상을 이용한 시각척도와 환자들의 인지기능과의 연관성에 대해서 알아보하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 연구 대상

2007년 1월부터 2008년 1월 사이에 이화여대 부속 목동병원 및 삼성서울병원 신경과를 내원한 27명의 알츠하이머병 환자(여성: 23명, 남성: 4명)와 26명의 50세 이상 정상 노인(여성: 18명, 남성: 8명)을 대상으로 하였다. 신경과 의사가 모든 대상군의 문진 및 신체 검진을 하였고 병력 청취를 하였다. 알츠하이머병군의 진단은 NINCDS-ADRDA 진단 기준에서 '알츠하이머병 가능(probable Alzheimer's disease)'을 기준으로 하였다. 알츠하이머병 외의 다른 종류의 치매나 약물, 대사 이상, 외상, 탈수초성, 종양 및 혈관 질환으로 인한 인지기능저하가능성이 있는 환자는 모두 제외하였다. 모든 대상자들의 인지 기능은 간이 정신상태검사(Mini-mental state examination, MMSE) 및 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychologic screening battery, SNSB)를 사용하여 평가하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) MRI 시행 및 분석

모든 대상자에게 1.5 Tesla 뇌자기공명영상(SIEMENS, Avanto Syngo, MRI 2004)을 이용한 영상의학적 검사를 시행하였다. 두 가지 연쇄영상이 양 병원에서 공통으로 사용되었다. 첫 번째 영상은 3차 자화준비고속경사예코(magnetization-prepared rapid gradient echo, MP-RAGE)영상으로 정중 시상면에서 앞맞교차(anterior commissure, AC) 및 뒷맞교차(Posterior commissure, PC)를 연결하는 선을 축으로 하여 이에 수직하는 관영상을 1.2 mm 두께로 interslice gap 없이 촬영하였다. 반복시간(repetition time, TR)은 1,160 msec, 에코 시간(Echo time, TE)은 4.19 msec, 역전시간(inversion time, TI)은 600 msec, 숙임각(Flip angle)은 15°였다. 두 번째 영상은 일반고속스핀에코(Fast spin echo) T1 강조 영상으로 AC와 PC를 연결하는 선에 평행하게 5 mm 두께, interslice gap 1.5 mm로 축영상을 얻었다. 이때 반복시간(TR)은 430 msec, 에코 시간(TE)은 11 msec, 숙임각은 90°였다.

대상자의 임상 정보를 모르는 2명의 신경과 의사가 시각척도를 이용하여 내측두엽 위축을 평가하였다. 관영상 53개의 영상에 1부터 53까지의 숫자를 무작위로 배정하였고 같은 방법으로 축영상 53개의 영상에 54부터 106까지의 숫자를 무작위로 배정하였다. 평가자는 숫자만으로 영상을 감별하도록 하였으며

각 평가자 간에 무작위 순서로 배정되어 평가하게 하였다. 각 평가자들은 각자에게 무작위 순서로 배정된 1부터 53번의 관영상을 먼저 평가하였고 그 후 역시 무작위 순서로 배정된 54부터 106까지의 T1 축영상을 평가하였다. 평가자 내 신뢰도 평가를 위해 3일 뒤에 같은 영상을 이용하여 내측두엽 위축에 대한 시각 척도등급의 재평가를 시행하였다.

2) T1-관영상을 이용한 Schelten의 시각척도

본 연구에서는 Schelten이 제시했던 시각척도를 조금 수정하여 사용하였다. 저자들은 Schelten이 사용한 해마결이랑(parahippocampal gyrus)를 포함한 해마복합체의 가장 긴 수직 길이 대신 해마의 가장 긴 수직 길이만을 사용하였는데[11, 12], 이는 해마 결이랑의 부피의 변화가 개인 간의 차이(interindividual differences)가 커서 감별력이 떨어진다고 판단하였기 때문이다[9, 16]. 따라서 본 연구에서는 해마의 가장 긴 수직 길이

(A), 해마와 뇌줄기(brainstem) 사이의 가장 긴 거리(B), 맥락막고랑(choroidal fissure)의 가장 높은 수직 길이(C) 및 가쪽 뇌실의 측두뿔(temporal horn of lateral ventricle)의 너비의 정도(D)를 척도로 하여 내측두엽 위축을 평가하였다[5-7, 9, 11-13, 15]. Schelten의 관영상 척도 등급의 경우 여섯 단면의 위축 정도가 각각 다른 경우 제시된 기준이 없었다는 단점을 보완하기 위해, 본 연구에서 평가자들은 전체 해마의 위축 정도를 다리뇌(pons)가 나타나는 영상, 즉 해마의 띠(fimbria)가 관찰되어 해마의 체부(hippocampal body)가 잘 확인할 수 있는 영상을 중심으로 하여 평가하였다. 전체 해마가 나타나는 영상을 확인한 후 상기 영상을 중심으로 하여, 평가자들이 해마의 A, C, D를 평가한 뒤 위축의 정도를 0-4점까지 점수화하였고(Fig. 1, Table 1) [5-7, 9, 11-13, 15], 왼쪽과 오른쪽을 각각 평가하였다.

3) T1-축영상을 이용한 시각척도

Schelten의 관영상 시각척도의 경우 해마 복합체의 수직 길이뿐 아니라 주변 뇌척수액(CSF) 공간의 확장을 내측두엽의 위축의 척도로 사용하였다[5-7, 9, 11-13, 15]. 저자들은 저자들이 수정한 Schelten의 관영상 시각 척도 기준과 유사하게, 축영상에서 해마 및 주변 뇌척수액 공간의 확장 정도를 평가하기 위해 다음과 같은 시각 척도등급기준을 정하였다(Fig. 2, Table 2). 역시 해마가 관찰되는 모든 영상을 확인하되, 해마가 가장 잘 관찰되는 하부 중뇌(midbrain)가 보이는 영상을 중심으로

Table 1. Schelten's coronal visual rating scale

	A : Hippocampus	C : Choroidal fissure	D : Temporal horn
Grade 0	N	N	N
Grade 1	N	↑	N
Grade 2	↓	↑↑	↑
Grade 3	↓↓	↑↑↑	↑↑
Grade 4	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑

↑, increase; ↓, decrease; N, normal.

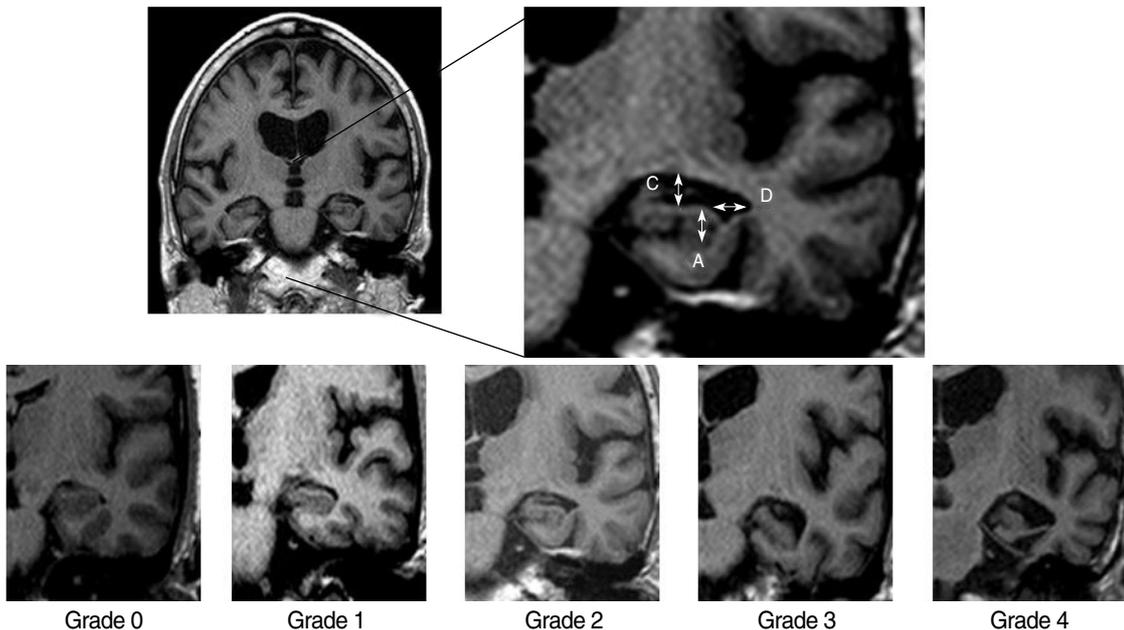


Fig. 1. Modified Schelten's coronal visual rating scale. A, Height of hippocampus; C, Width of choroidal fissure; D, Width of temporal horn.

해마의 가장 긴 가로 너비(A'), 해마와 뇌줄기 사이의 가장 가까운 거리, 즉 다리수조(crural cistern)와 기저수조(ambient cistern)의 너비(C') 및 가쪽 뇌실의 측두뿔(temporal horn of lateral ventricle)의 너비(D')를 평가하여 0-4점까지 점수화하였으며, 역시 왼쪽과 오른쪽을 각각 평가하였다.

4) 내측두엽 부피의 정량 측정

대상자에게서 얻어진 축영상 중에서 축영상 등급 0-4에 해당하는 MRI 영상을 무작위로 한 명씩, 전부 5명의 5등급을 선출하여 해마의 부피를 정량적으로 측정해보았다. 정량적 부피측정을 위해서 AC-PC 축에 수직인 1.2 mm 간격의 3D T1 MPR 관상영상을 이용하였다. 좌측 및 우측 해마의 경계를 각각 따로 숙련된 한 명의 연구자가 손으로 따라 그린 후(manual tracing) 얻어진 영상을 Analyze 8.1 (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA)을 이용하여 정량분석을 시도하였다. 각 영상은 Region of interest (ROI)와 나머지로 이분화하였고 ROI 부위의

voxel을 계산하여 총 영상의 voxel 수와 각 voxel 부피(0.5×0.5×1.2 mm<sup>3</sup>)를 곱하여 계산하였다. 해마의 해부학적 경계는 자세한 Duvernoy의 해부 병리 atlas 및 이전 연구에서 사용한 경계를 참고로 하였다[2, 16-22]. 해마의 뒤쪽 경계는 crus of the fornix가 보이는 단면으로, 해마의 바깥, 위쪽 및 앞쪽(lateral, superior and anterior)의 경계는 가쪽 뇌실의 아래뿔의 uncal recess로 정하였다. 해마의 아래쪽(inferior) 경계는 parahippocampal gyrus로 정하였고 안쪽(medial) 경계는 두부(hippocampal head)와 체부(hippocampal body)의 경우는 quadrigeminal cistern으로, 미부(tail)의 경우는 인접한 백질(white matter)로 정하였다[2, 17-22].

3. 통계 분석

알츠하이머병 환자와 정상 대조군의 평균 나이, 교육 연수 및 MMSE 점수 분석에는 Mann-Whitney U test 분석 방법을 사용하였고, 성별 비교에는 Chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였다. Schelten의 관영상을 이용한 시각척도와 축영상을 이용한 시각척도 간의 일치도 및 평가자 간 신뢰도와 평가자 내 신뢰도를 검사하기 위해 Crosstab에서 Kappa치를 측정하였다. 또한 해마의 부피 측정 검사자의 평가자 내 신뢰도는 intra-rater correlation coefficient 값을 이용하였다. 통계분석에는 SPSS (version 13.0)프로그램을 사용하였으며, 통계적 유의성은 p<0.05로 하였다.

Table 2. Axial visual rating scale

	A': Hippocampus	C': Cistern	D': Temporal horn
Grade 0	N	N	N
Grade 1	N	↑	N
Grade 2	↓	↑↑	↑
Grade 3	↓↓	↑↑↑	↑↑
Grade 4	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑

↑, increase; ↓, decrease; N, normal.

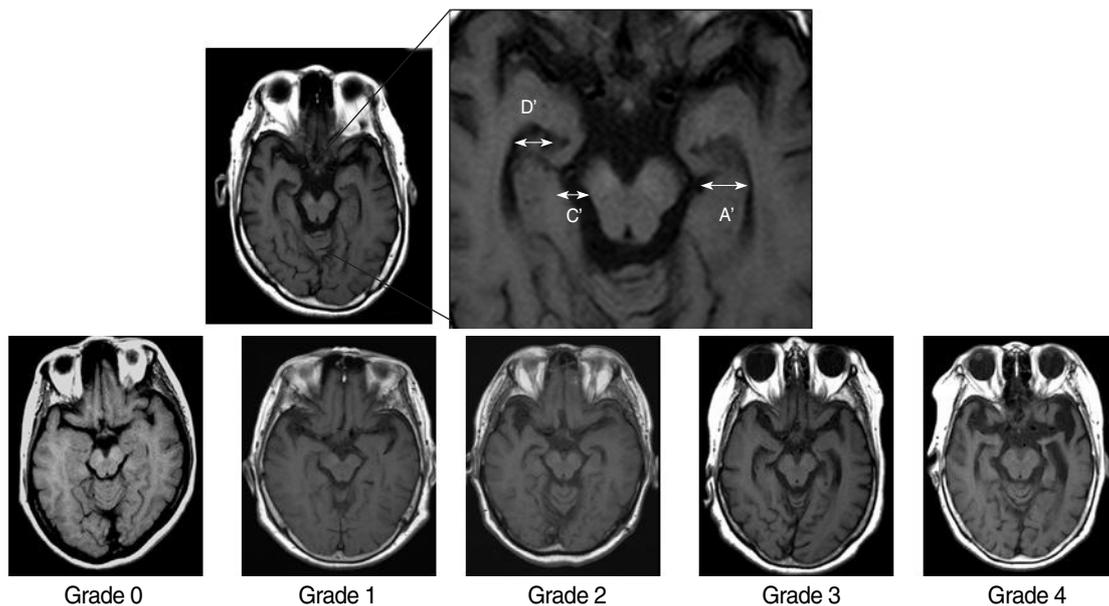


Fig. 2. Axial visual rating scale.

A', Width of hippocampus; C', Width of crural and ambient cistern; D', Width of temporal horn.

## 결 과

### 1. 대상군의 특성 비교

총 27명의 알츠하이머병 환자군(여성: 23명, 남성: 4명)과 26명의 정상 성인군(여성: 18명, 남성: 8명)으로 두 군의 특성은 다음과 같았다(Fig. 3, Table 3). 모든 대상자는 오른손잡이였다. 알츠하이머군의 평균 연령은 71.4 (±8.6)세였고 정상 성인군은 66.2 (±4.4)세로 알츠하이머군의 평균 연령이 통계적으로 유의하게 높았다( $p=0.02$ ). 알츠하이머군에서 여성의 비율은 85.1%였고 정상군에서 여성의 비율은 69.2%였으나 두 집단 간의 통계적 차이는 유의하지 않았다(Fisher's exact test,  $p=0.202$ ). 알츠하이머군의 평균 학력은 5.03 (±4.0)년인 반면, 정상군의 경우 12.4 (±4.4)년으로 알츠하이머군의 평균 교육 연수가 정상군보다 낮았다( $p<0.001$ ). MMSE 점수의 경우 알츠하이머군에서 21.4 (±6.7)이었고, 정상군에서는 28.6 (±1.2)으로 알츠하이머군에서 낮았다( $p<0.001$ ).

알츠하이머군의 경우 시각척도의 등급에서 중등도 이상의 위축을 나타내는 등급 3-4인 환자의 비율이 22%로 나타났으나, 정상군의 경우 중등도 이상의 위축은 단 한 명도 관찰되지 않았다(Fig. 3). CDR sum of box 값은 알츠하이머군의 경우

**Table 3.** Characteristics of patients with AD vs Non-demented participants

	AD (n=27)	Non-demented (n=26)	p value
Age (yr)	71.4±8.6	66.2±4.4	<0.001*
Sex (M:F)	4:23	8:18	0.202
Education (yr)	5.0±4.0	12.4±4.4	<0.001*
MMSE score	21.4±6.7	28.6±1.2	<0.001*
CDR	0.8±0.7	0.5±0.2	0.017*
CDR (sum of box)	3.9±4.2	0.6±0.3	<0.001*
MTA visual rating scale	2.0±1.0	0.9±0.9	<0.001*
Schelten's (coronal) rating			
Axial visual rating	2.0±1.0	1.0±0.8	<0.001*

\* $p<0.05$  by Mann-Whitney U test, Chi-square test, or Fisher's exact test. AD, Alzheimer's disease; MMSE, Mini-Mental state examination; CDR, clinical dementia rating; MTA, medial temporal atrophy.

**Table 4.** Inter-rater and intra-rater reliability of visual rating scale

	Schelten's coronal rating	Axial rating
Inter-rater	0.569*	0.638*
Intra-rater		
Rater 1	0.836*	0.938*
Rater 2	0.582*	0.660*

\* $p<0.001$ , kappa value by crosstab.

3.9 (±4.2), 정상군의 경우 0.6 (±0.3)으로 알츠하이머군에서 유의하게 높았다( $p<0.001$ ).

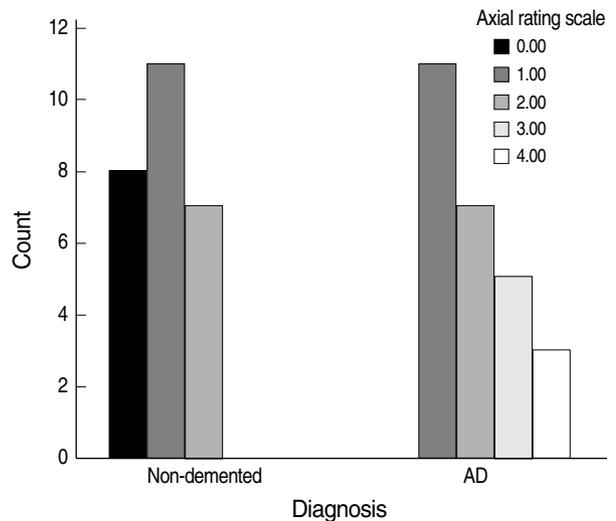
### 2. 축영상 시각척도와 Schelten의 관영상 시각척도 비교

축영상을 이용하여 평가한 내측두엽의 위축과 Schelten의 관영상을 이용하여 평가한 내측두엽의 위축의 정도의 일치도를 구하였다. 두 시각척도의 kappa값은 0.745 ( $p<0.001$ )로 높은 일치도를 보였다. Schelten의 관영상을 이용한 시각척도를 사용한 경우 평가자 간 신뢰도(inter-rater reliability)는 0.569 (kappa,  $p<0.001$ )이었다. 이는 Schelten의 관련 논문에서 시각척도의 평가자 간 신뢰도를 T1 관상영상을 이용한 경우 0.44, Inversion recovery 영상을 이용한 경우 0.51로 발표한 바와 유사하였다[23].

축영상을 이용한 경우, 평가자 간 신뢰도는 0.638 (kappa,  $p<0.001$ )로 관영상을 이용한 경우에 비해 평가자 간 신뢰도가 더 높았다. 평가자 내 신뢰도(intra-rater reliability)는 평가자 1의 경우, Schelten의 척도를 이용한 경우(0.836,  $p<0.001$ )보다 축영상을 이용한 경우가 더 높았고(0.938,  $p<0.001$ ), 평가자 2도 Schelten의 척도 등급을 이용한 경우(0.582,  $p<0.001$ )보다 축영상을 이용한 경우가 더 높았다(0.660,  $p<0.001$ ) (Table 4).

### 3. 축영상 시각척도와 인지기능의 상관 관계

축영상을 이용한 시각척도의 등급과 인지기능 정도와의 상관



**Fig. 3.** Distribution of MTA grading by axial visual rating scale in Alzheimer's disease (AD) and Non-demented participants showing moderate to severe degree of MTA in 20% in AD group compared to non-demented.

**Table 5.** Correlation of the degree of MTA in axial visual rating scale with cognitive impairments

	Right MTA	<i>p</i> value	Left MTA	<i>p</i> value
MMSE	-0.416	0.003*	-0.460	0.001*
SVLT total recall	-0.408	0.004*	-0.423	0.003*
Rey figure recall	-0.441	0.002*	-0.426	0.003*
CDR	0.570	<0.001*	0.568	<0.001*
CDR (sum of box)	0.561	<0.001*	0.563	<0.001*

\**p*<0.05; *r*=correlation coefficient adjusted by age and education.

MTA, medial temporal atrophy; MMSE, Mini-Mental state exam; SVLT, Seoul verbal learning test; CDR, clinical dementia rating.

관계에 대해 알아보았다. 인지 기능의 척도로 MMSE 및 SNSB-D 점수에서 Seoul verbal learning test (SVLT)의 자유 회상 점수의 총합과 지연 회상 점수를 더한 총 회상점수(total recall score) 및 레이그림(Rey Complex Figure) 베끼기의 즉시 회상과 지연 회상 점수를 더한 레이그림 총 회상점수(total recall score)를 우측과 좌측의 축영상 시각 척도와 각각 비교하였다(Table 5). 이때 나이와 교육 수준의 정도를 공변량(covariate)으로 보정하여 평가하였다.

먼저 우측 축영상 시각척도의 경우 Pearson correlation coefficient 상관계수(*r*)가 MMSE와는 -0.416 (*p*=0.003), SVLT의 경우는 -0.408 (*p*=0.004), 레이그림베끼기의 경우에는 -0.441 (*p*=0.002)로 각각 축영상 시각척도가 높아질수록, 즉 내측두엽의 위축이 심할수록, 점수는 감소하는 음의 상관 관계를 보였다. 좌측 축영상 시각척도의 경우도 마찬가지로 MMSE -0.460 (*p*=0.001), SVLT의 경우 -0.423 (*p*=0.003), 레이그림 베끼기의 경우 -0.426 (*p*=0.003)으로 역시 음의 상관 관계를 보였다. 축영상을 이용한 시각척도와 CDR sum of box 값 간의 상관 관계에서도 시각척도가 올라갈수록, 즉 내측두엽의 위축이 심할수록, CDR의 sum of box 값은 증가하는 양의 상관 관계(right *r*=0.561, left *r*=0.563)를 보여 축영상을 이용한 시각척도가 임상적 치매의 단계와도 상관성이 있는 것을 알 수 있었다.

#### 4. 축영상을 이용한 시각척도와 해마의 부피 관계

0부터 4까지의 축영상을 이용한 시각척도에 각각 해당하는 환자 한 명씩을 무작위로 선출하여 해마 부피를 측정하였다(Table 6). 이때 좌우의 시각척도가 증가할수록 평균 해마의 정량적 부피는 감소한다는 것을 확인하였다.

**Table 6.** Hippocampal volume of each patient according to axial visual rating scale showing decrease of the volume with increasing of the grade

	Right (mm <sup>3</sup> )	Left (mm <sup>3</sup> )
Grade 0	4,861.2	4,658.7
Grade 1	3,981.2	3,751.1
Grade 2	2,587.2	2,444.1
Grade 3	1,496.1	949.2
Grade 4	949.8	831.3

## 고 찰

여러 연구에서 내측두엽의 위축 정도가 정상군 혹은 경도 인지 장애군과 조기 알츠하이머병 환자를 감별하는데 중요하다고 보고되었다[2, 4, 5, 7, 9, 11, 12]. 내측두엽 위축 정도를 평가하여 알츠하이머병을 조기에 진단하는 것은 효과적인 치료를 가능한 빨리 시작할 수 있다는 점에서 매우 중요하다[14]. 그리고 내측두엽 위축의 진행 정도를 통하여 병의 진행 정도도 가능할 수 있으므로 알츠하이머병 환자에서 내측두엽 위축 평가는 중요하다[8].

이러한 중요성 때문에 축을 기준으로 하는 내측두엽의 위축에 대한 시각척도 연구들이 최근에 다발적으로 보고되고 있다[1, 14, 24, 25]. 그러나 본 연구와 다른 점은 첫번째로 Schelten의 시각척도 외에 보고된 그 외의 시각척도 연구들은 모두 MRI에 비해 쉽게 얻을 수 있는 뇌전산화단층촬영(Computed tomography, CT) 영상을 사용하였다. 상기 연구들에서는 주로 1) 해마열의 너비(hippocampal fissure width) 혹은 2) 내측두엽의 최소 두께(minimum thickness of the medial temporal lobe, mtMTL) 혹은 3) 가쪽뇌실의 측두뿔의 너비(radial width of the temporal horn, rWTH)를 지표로 삼아 내측두엽의 위축을 평가하였다. 특히 hippocampal fissure width를 지표로 삼은 경우[24], CT 영상만으로는 정확하게 측정하기가 어려워 임상에서 사용하기가 어려웠다[26]. 두 번째로 다른 연구들은 mtMTL 혹은 rWTH 둘 중 하나만을 지표로 삼았으며 직접 영상에서 길이 혹은 넓이를 측정하여 알츠하이머병 환자와 정상 환자를 감별 진단하기 위한 cut-off value를 제시할 뿐, 본 연구 및 Schelten의 척도와 같이 위축의 정도를 시각 등급화하여 차등을 두지는 않았다는 한계점이 있었다.

최근에 발표한 Zhang 등의 연구에서는 CT 축영상에서 최대 가로 두께 내 너비(maximal transversal intracranial width, A), 최대 세로 두께 내 너비(maximal longitudinal intracranial width, B), 최대 이마뿔 너비(maximal frontal horn width, E), 최소 뇌실 너비(minimal ventricular body width,

G), 최대 제3뇌실의 너비(maximal width of third ventricle, H), 맥락 열기간의 거리(the distance between the choroid plexuses, J), 다리-기저수조 간의 너비(width of cistern ambiens, N), 가쪽뇌실의 측두뿔지름(temporal horn diameter, O) 및 안장위수조의 너비(suprasellar cistern width, P) 등을 측정하였고 이를 이용하여 제3뇌실 비율(third ventricular ratio, H/A), 기저수조의 비율(cistern ambiens ratio, N/A), 가쪽 뇌실의 측두뿔 비율(temporal horn ratio, O/A), 안장위 수조 비율(suprasellar cistern ratio, P/A) 등의 값을 추가로 계산하여 AD와 정상군을 감별하는 데 있어 어느 측정값이 가장 연관성이 있는지를 보고한 바 있었다[14]. 상기 연구 결과에 따르면 대조군으로부터 알츠하이머병 환자를 감별하는 데 있어, 여러 측정 값들 중에서 가쪽 뇌실의 측두뿔 비율(O/A)가 증가하고 안장위 수조 비율(P/A)가 증가하는 것이 가장 통계적으로 유의한 것으로 보고되었다[14]. 따라서 이는 우리 연구에서 축영상 시각척도의 지표로 해마의 가로 너비(A')뿐 아니라 주변의 뇌척수액 공간의 확장을 평가하기 위해 다리수조(cru-ral cistern)와 기저수조(ambient cistern) 폭의 변화(C') 및 가쪽 뇌실의 측두뿔(temporal horn of lateral ventricle)의 폭의 변화(D')를 평가하는 것이 중요하다는 것을 뒷받침하는 또 다른 결과라 할 수 있겠다.

축영상을 이용한 시각척도의 장점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구 결과에서 검사자 내 신뢰도 및 검사자 간 신뢰도가 관영상을 이용한 경우보다 더 높게 나타났다. 이는 다음과 같이 해석할 수 있다. 시각척도 측정시 척도 등급을 하는 기준 위치가 중요하다. 축영상을 이용하는 경우 중뇌가 보이는 위치에서 1-2개의 영상을 기준으로 평가하게 되나 관영상을 이용할 경우, 해마 및 내측두엽이 보여지는 6-7개의 다양한 관영상이 얻어진다. 따라서 척도 등급을 결정하는 기준 위치를 정하는 데 있어, 관영상 시각척도는 피검자의 해부학적 다양성 및 검사자의 해부학적 지식에 영향을 많이 받는다. 둘째, 본 연구의 결과, 축영상을 이용한 시각척도의 경우 기존에 잘 알려진 Schelten의 관영상 척도 등급과도 일치도가 높았고( $\kappa=0.745$ ) 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도가 관영상을 이용한 시각척도에 비해 더 높았다. 또한 이런 축영상을 이용한 시각척도의 경우 MMSE 및 SVLT, Rey 그림 베끼기 및 CDR 및 CDR sum of box와 같은 환자의 임상 양상을 대변해줄 수 있는 척도와 높은 상관 관계를 보였다. 따라서 임상 및 대량의 역학 연구에서 내측두엽 위축 평가에 축영상을 이용한 시각척도를 이용할 수 있을 것으로 판단된다. 세 번째, 축영상의 경우 CT 영상에도 적용 시킬 수 있다는 장점이 있다. 따라서 MRI 영상을 얻지 못하는 경우 혹은

대규모의 역학 연구에서 CT 영상을 이용하여 동일한 방법으로 적용할 수 있다.

본 연구와 연관되어 추가적으로 진행해야 할 연구는 다음과 같다. 첫 번째로 본 연구에서는 평가자 간 신뢰도측정을 위하여 2명의 평가자가 수가 작은 집단 내에서 3일이라는 짧은 시간 내에 반복 rating을 하였다. 그에 반해 Schelten의 경우 4명의 평가자를 대상으로 평가자 간 신뢰도를 구하였다는 점을 고려할 때[23], 다수의 평가자(rater)를 대상으로 하여 축영상 및 관상 영상을 이용하여 평가자 간 신뢰도 및 평가자 내 신뢰도를 비교할 필요가 있을 것으로 보인다. 두 번째로 비록 각 시각척도등급별 하나의 예에서만 해마의 정량적부피측정을 하였지만, 시각척도등급이 높아질수록 평균 해마의 정량적 부피는 감소한다는 것을 확인하였다. 따라서 추후 추가적인 환자군의 모집과 전체 참가자의 해마의 정량적인 부피 측정을 통해, 축영상을 이용한 시각척도등급과 해마의 부피와의 상관 관계에 대한 추가 연구가 필요하다고 판단된다.

## 참고문헌

1. Denihan A, Wilson G, Cunningham C, Coakley D, Lawlor BA. CT measurement of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease, vascular dementia, depression and paraphrenia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 306-12.
2. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 786-94.
3. Giesel FL, Hahn HK, Thomann PA, Widjaja E, Wignall E, von Tengg-Kobligk H, et al. Temporal horn index and volume of medial temporal lobe atrophy using a new semiautomated method for rapid and precise assessment. *AJNR Am J Neurorol* 2006; 27: 1454-8.
4. Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci* 2000; 173: 18-24.
5. Launer LJ, Schelten P, Lindeboom J, Barkhof F, Weinstein HC, Jonker C. Medial temporal lobe atrophy in an open population of very old persons: cognitive, brain atrophy, and sociomedical correlates. *Neurology* 1995; 45: 747-52.
6. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology* 2007; 69: 1521-7.

7. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermeresch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-72.
8. Rusinek H, Endo Y, De Santi S, Frid D, Tsui WH, Segal S, et al. Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 2354-9.
9. Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 491-7.
10. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004; 56: 27-35.
11. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, Harvey D, Grundman M, Petersen RC, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 108-15.
12. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 94-100.
13. Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, Scheltens P, Patterson K, Graves M, et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 165-73.
14. Zhang Y, Londos E, Minthon L, Wattmo C, Liu H, Aspelin P, et al. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. *Acta Radiol* 2008; 49: 91-7.
15. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 630-5.
16. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 786-94.
17. Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989; 172: 549-54.
18. Testa C, Laakso MP, Sabattoli F, Rossi R, Beltramello A, Soininen H, et al. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 274-82.
19. Golebiowski M, Barcikowska M, Pfeffer A. Magnetic resonance imaging-based hippocampal volumetry in patients with dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 284-8.
20. Jack CR Jr, Bentley MD, Twomey CK, Zinsmeister AR. MR imaging-based volume measurements of the hippocampal formation and anterior temporal lobe: validation studies. *Radiology* 1990; 176: 205-9.
21. Jack CR Jr, Theodore WH, Cook M, McCarthy G. MRI-based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 1057-64.
22. Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000; 10: 433-42.
23. Duvernoy HM. *The human hippocampus, An atlas of Applied Anatomy*. New York (NY): Springer-Verlag, 1988.
24. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol* 1995; 242: 557-60.
25. Rose M, Scharf S. Is there any role for computed tomography measurements of medial temporal lobe atrophy in dementia? A review of the literature and case series from a memory clinic. *Intern Med J* 2008; 38: 136-9.
26. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 340: 1179-83.
27. George AE, de Leon MJ, Stylopoulos LA, Miller J, Kluger A, Smith G, et al. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 101-7.