

발달성 언어장애 아동의 뇌 영상검사

연세대학교 대학원
의 학 과
임 상 희

발달성 언어장애 아동의 뇌 영상검사

지도교수 박 은 속

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2006년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
임 상 희

임상회의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2006년 6월 일

감사의 글

본 논문을 완성하기까지 바쁘신 와중에도 아낌없는 지도와 끊임 없는 격려로 방향을 이끌어 주신 은사 박은숙 교수님께 마음 깊은 곳에서 감사를 드리며, 많은 관심과 격려, 조언을 아끼지 않으신 송동호 교수님, 김덕용 교수님께 진심으로 감사드립니다. 또한 연구의 중요한 부분이 진행되도록 온갖 격려와 도움을 주신 이종두 교수님께 특별한 감사를 드리며, 오맹근 선생님과 재활의학 교실원 여러분께도 감사의 마음을 전합니다.

항상 부족한 저에게 무한한 사랑과 신뢰로 힘을 주시는 부모님께 감사드리며, 마지막으로 연구 과정 내내 어려움을 이겨내고 포기하지 않는 용기와 지혜를 주신 주님께 감사드립니다.

저자 씬

차 례

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	4
1. 연구 대상	4
가. 대상 환자군	4
나. 대조군	5
2. 연구 방법	5
가. 뇌 영상검사	5
3. 결과 판독 및 통계	6
III. 결과	7
1. 대상 환자의 일반적 특성	7
2. 뇌 영상검사 결과	7
가. 뇌 자기공명영상 검사의 육안 판독	7
나. 뇌 양전자방출단층촬영 검사의 육안 판독	7
(1) 5세 이상 환자군	7
(2) 5세 미만 환자군	8
다. 뇌 양전자방출단층촬영 검사의 SPM 방법에 의한 분석	9
IV. 고찰	10
V. 결론	14
참고문헌	15
영문요약	19

그림 차례

Figure 1. Brain areas with significantly decreased glucose metabolism in DLD patients compared to ADHD controls($P < 0.005$)	9
Figure 2. Brain areas with significantly increased glucose metabolism in DLD patients compared to ADHD controls($P < 0.05$)	9

표 차례

Table 1. Distribution of Abnormal PET Findings in DLD patients Group (More than 5 Years Old)	8
Table 2. Distribution of Abnormal PET Findings in DLD patients Group (Less than 5 Years Old)	8

발달성 언어장애 아동의 뇌 영상검사

발달성 언어장애는 유병율이 약 3~7% 정도로 알려진 아동기 발달장애 중 흔한 질환으로써 연령이 증가하면서 저절로 좋아지기도 하지만, 말이 늦는 것 외에는 특별한 문제가 나타나지 않기 때문에 심각하게 생각하지 않아 진단이나 치료를 미룰 수 있고, 조기회복이 되지 않으면 학습 장애로 심각하게 진행되거나 사회성 발달에 큰 장애를 남길 수 있다. 그러나 이런 장애의 심각성을 간과하는 경우가 많고 병인이나 예후에 관련된 뇌 구조에 대한 이해는 부족한 실정이므로, 본 연구에서는 뇌의 기능을 반영하는 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 검사를 시행한 발달성 언어장애 아동을 대상으로 이들의 뇌 포도당대사의 특징적 소견 즉, 뇌 기능의 이상 소견을 알아보고, 언어발달 지연과 영상의학 검사 간의 연관성 유무를 알아보고자 하였다.

본 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 발달성 언어장애 아동에서 뇌 자기공명영상 검사(magnetic resonance imaging, MRI)를 시행한 경우 육안 판독에 의한 결과는 모두 정상이었으며, 이들의 87.5%에서 PET 검사 상 비정상 소견을 보였다.
2. 발달성 언어장애 아동을 5세 이상 및 5세 미만군으로 나누었을 때, 뇌 PET 검사의 육안 판독 결과 5세 이상군의 85.7%와 5세 미만군의 70.0%에서 비정상 소견을 보였으며, 두 군 모두에서 포도당 대사 이상 소견의 빈도가 가장 높았던 곳은 시상이었다.
3. 발달성 언어장애 아동의 뇌 PET 검사를 통계적 매개변수 지도법(Statistical Parametric Mapping, SPM)으로 주의력 결핍 과잉행동장애 아동과 비교하였을 때, 양측 전두엽과 측두엽, 우측 두정엽에서 포도당 대사가 유의하게 저하되었으며($p < 0.005$), 양측 후두엽에서 포도당 대사가 유의하게 증가되었다($p < 0.05$).

이상의 결과를 통하여 발달성 언어장애 아동에서 뇌의 구조적 이상이 없는 경우에도 기능적 이상을 알 수 있는 검사를 시행하여 신경 생리적 결함을 밝히고, 과거 피질 구조에만 국한되었던 관심을 시상을 포함한 피질하 부분까지 확대할 필요가 있다는 것을 알 수 있었다. 향후 언어 발달장애는 물론 발달장애 스펙트럼에 속하는 모든 질병들의 병리기전의 이해를 위하여, 더 많은 환자군들을 대상으로 하는 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 발달성 언어장애, 양전자방출단층촬영, 통계적 매개변수 지도법

발달성 언어장애 아동의 뇌 영상검사 소견

<지도교수 박은숙>

연세대학교 대학원 의학과

임 상 희

I. 서론

소아 언어장애란 구어를 이해하거나 표현하는 대뇌 생리과정의 결함으로 언어 습득이 지체되고 그 습득 과정이 정상적인 과정과 유의한 편차를 보이는 의사소통장애의 유형을 통칭하며, 소아 언어장애의 범주에는 아동 사이의 의사교환 과정의 결함, 다른 사람의 말을 이해하고 표현하는데 필요한 대뇌 중추신경계를 통한 과정의 결함, 그리고 언어를 실제 말로 실행하는 생리적 과정의 결함 등이 모두 포함될 수 있다. 언어 발달 지연은 단순한 언어 상의 발달에만 문제 있는 경우 외에도 정신발달지체, 자폐범주 장애 및 운동장애가 동반되거나, 청력손상 또는 환경적 자극 부족이 원인이 될 수 있으므로 언어장애를 주소로 내원한 아동의 경우 최적의 치료를 시행하고 예후를 예측하기 위하여 가장 먼저 생각하여야 할 점은 아동의 주된 문제가 단순하게 언어장애만 있는지, 자폐증, 정신지체, 청각장애 등을 동반하는 복합장애인지 구분하는 것이다.

발달성 언어장애는 유병율이 약 3~7% 정도로 알려진^{1,2} 아동기 발달장애 중 흔한 질환으로써 첫째, 언어능력이 정상보다 지체되고, 둘째, 지능이 정상 범주에 속하여야 하며 (비언어성 지능지수가 85이상), 셋째, 청력에 이상이 없고, 넷째, 간질이나 뇌성마비, 뇌손상과 같은 신경학적 이상을 보이지 않고 간질이나 신경학적 문제로 인해 약물을 복용한 경험이 없어야 하며, 다섯째, 말 산출과 관련된 구강구조나 기능에 이상이 없으며, 마지막으로 사회적 상호작용 능력에 심각한 이상이나 장애가 없어야 한다.³ 이처럼 언어를 제외한 다른 영역에서 두드러진 문제를 나타내지 않는 발달성 언어장애의 경우 연령이 증가하면서 저절로 좋아지기도 하지만,⁴ 말이 늦는 것 외에는 특별한 문제가 나타나지 않기 때문에 그 심각성을 간과하여 진단이나 치료를 미룰 수 있다. 이렇게 조기회복이 되지 않고 언어를 익혀나가는 중요한 시기를 놓쳐버리게 되면, 학령기가 시작될 때까지 남아 있는 언어문제가 학습 장애로 심각하게 진행되거나 사회성 발달에 큰 장애를 남길 수 있으므로,⁵ 발달성 언어장애의 병인을 이해하고 조기 진단과 치료의 중요성을 밝히는 것은 매우 중요한 과제라고 할 수 있다.

현재까지 발달성 언어장애 환자의 뇌 영상검사를 분석한 몇몇 연구 결과가 발표되고 이

러한 연구를 바탕으로 언어장애의 병인 및 언어 발달에 대한 심도 있는 이해를 위한 움직임이 있지만, 병원에서 진단을 받거나 지속적으로 치료를 받는 환자는 실제 환자의 수보다 적다는 점과 아동을 대상으로 핵의학검사를 하는데 수반되는 윤리적 문제점 등으로 대규모 연구가 진행되는 데에는 한계가 있어, 그 필요성에 비하여 축적된 연구 결과는 그리 많지 않다. 그러므로 본 연구에서는 발달성 언어장애 환자의 뇌 기능을 반영하는 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 검사에서 뇌 포도당 대사의 특징적 소견, 즉 뇌 기능의 이상 소견을 알아보고, 언어발달 지연과 영상의학 검사 간의 연관성 유무를 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

가. 대상 환자군

대상 환자군은 1999년부터 2006년 3월말까지 언어 발달 지연을 주소로 세브란스병원 및 영동세브란스병원 재활의학과 또는 정신과 외래에 내원하여, 언어발달평가와 심리발달평가를 시행하고 발달성 언어장애로 진단 받은 아동들 중 뇌 양전자방출단층촬영을 시행한 환아를 연구대상으로 하였다. 대상군 17명의 연령분포는 2.3세에서 8.6세까지 평균 4.7 ± 2.1 세로 남아가 15명, 여아가 2명이었다. 이들은 의무기록 상 언어 외 다른 영역의 발달 지연 소견이나, 간질발작 등의 신경학적 질환, 자폐증과 같은 정신과적 질환, 뇌 외상, 청력 문제와 같은 과거력이 없었으며, 뇌혈류에 영향을 미치는 약물은 복용하지 않았다.

심리발달평가는 환아의 연령과 기능에 따라 베일리 영아발달검사(Bayley Scales of Infant Development, BSID-II), 한국웍슬러 유아지능검사(Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence, K-WPPSI) 혹은 한국웍슬러 아동지능검사(Korean Educational Developmental Institute-Wechsler Intelligence Scale of Children, KEDI-WISC)를 시행하였다. 환자군은 인지나 운동, 사회성 영역의 발달지연이 뚜렷하지 않고 언어발달 영역에만 국한된 지연이 있는 경우를 포함하였으며, 웍슬러 지능검사에서 동작성지능이 85점 미만인 경우는 환자군에서 제외하였다.

언어발달평가는 그림어휘력검사, 문장이해력검사, 언어이해·인지력검사, 언어문제해결력검사, 한국-노스웨스턴 구문선별검사(Northwestern Syntax Screening Test, K-NSST), 영유아 언어발달 선별검사(Sequenced Language Scale for Infants, SELSI)와 취학 전 아동의 수용언어 및 표현언어 발달척도(Preschool Receptive-Expressive Language Scale, PRES)를 실시하였다. 환자군은 언어발달평가에서 언어 연령이 평균보다 2배의 표준편차 이하로 지연되거나 실제 교정 연령보다 1년 이상 지연된 경우를 포함하였다. 또한 언어평가 결과의 수용언어와 표현언어 연령을 환아의 연령으로 나누어서 구한 백분율을 각각 수용언어지수(receptive language quotient), 표현언어지수(expressive language quotient)로 명하고 언어발달의 지연 정도를 비교하기 위하여 사용하였다.

나. 대조군

대조군은 세브란스병원 및 영동세브란스병원 정신과에서 주의력 결핍 과잉행동장애를 진단 받고 치료중인 아동 중 뇌 양전자방출단층촬영 검사를 시행한 환아를 포함하였다. 이들 대조군 10명의 연령분포는 3.2세에서 8.7세까지 평균 7.0 ± 1.8 세로 남아가 9명, 여아가 1명이었다. 이들 중 언어 및 다른 영역의 발달력에 이상이 있거나, 자폐증과 같은 정신과적 질환 및 뇌 외상 병력이 있는 경우, 뇌혈류에 영향을 미치는 약물을 복용하는 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 뇌 영상검사

뇌 영상검사는 구조적 이상을 확인할 수 있는 뇌 자기공명영상 검사(magnetic resonance imaging, MRI)와 기능적 이상을 확인할 수 있는 뇌 양전자방출단층촬영 검사를 포함하였다. ^{18}F -FDG-PET의 통계분석을 위한 영상 전처리(pre-processing)는 통계적 매개변수 지도법(Statistical Parametric Mapping 2, Institute of Neurology, University College London, UK)을 이용하여 시행하였다. 각각의 ^{18}F -FDG-PET 영상을 SPM 소프트웨어에 입력한 후 공간 정합(registration)을 하여 머리 위치 이동에 따른 오차를 제거하고 이렇게 정합한 영상은 MNI (Montreal Neurological Institute, McGill University, CA) 표준 ^{18}F -FDG-PET template를 사용하여 공간정규화(spatial normalization) 되도록 하였다. 또 신호 대 잡음 비(signal to noise ratio)를 향상시키기 위해 8mm FWHM 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 평편화(smoothing)하여 이를 통계적 분석을 위한 최종 영상으로 하였다. 각 PET 스캔에서 주사된 방사능과 전체 뇌의 방사능의 차이를 배제하기 위하여 SPM의 비례 변환(proportional scaling)에 의하여 뇌 전체 계수로 각화소를 계수 정규화(global normalization) 하였다. 발달성 언어장애 환아에서 대사가 감소되거나 증가된 부위를 찾기 위하여 환자군과 대조군의 PET 영상을 각 화소에서 unpaired t-test를 이용하여 분석하였으며 해석의 편의를 위해 화소별 T-값은 표준 가우시안 분포에서 Z-값으로 변형하였다. SPM의 결과는 대사가 감소된 부분의 경우 uncorrected P 값이 0.005 미만, 대사가 증가된 부분은 uncorrected P 값이 0.05 미만이고 의미 있는 화소가 연속하여 최소 50개 이상인 경우에 의미 있는 덩어리로 제시하였다.

3. 결과 판독 및 통계

뇌 영상검사는 환자의 임상 정보를 모르는 방사선과 전문의와 핵의학과 전문의가 육안 판독을 통해 국소 또는 미만성 이상을 진단하였는데, F-18 FDG PET 검사의 육안 판독은 횡단면, 관상면, 시상면으로 구성한 PET 스캔으로 양측 대뇌 피질을 전두엽, 측두엽, 두정엽 및 후두엽으로 나누어서 대사가 감소된 부위를 찾았으며, SPM 분석 결과는 평균 MR과 정합하여 얻은 영상에서 의미 있는 대사 이상 부위를 찾았다.

Ⅲ. 결과

1. 대상 환자의 일반적 특성

대상 환자 17명의 연령은 2.3세에서 8.6세까지 평균 4.7 ± 2.1 세로 이들 중 남아는 15명(83.3%), 여아는 2명(16.7%), 5세 미만은 10명(58.8%), 5세 이상은 7명(41.2%)이었다. 대조군 10명의 연령은 3.2세에서 8.7세까지 평균 7.0 ± 1.8 세로 이들 중 남아는 9명(90.0%), 여아는 1명(10.0%), 5세 미만은 2명(20.0%), 5세 이상은 8명(80.0%)이었다. 대상군 17명의 언어발달평가 결과에서 수용언어지수는 평균 57.8 ± 22.7 , 표현언어지수는 평균 53.0 ± 19.4 로, 이들 중 16명(94.1%)은 전반적 언어발달 지연, 1명(5.9%)은 표현성 언어 발달 지연을 보였다.

2. 뇌 영상검사 결과

가. 뇌 MRI 검사의 육안 판독

대상군 8명(47.1%)에서 뇌 MRI 검사를 시행하였으며 방사선과 전문의에 의한 육안 판독은 모두 정상 소견이었다. 그러나 뇌 MRI 검사에서 정상 소견을 보인 대상군의 87.5%에서 뇌 PET 검사 상 비정상 육안 판독 소견을 보였다.

나. 뇌 PET 검사의 육안 판독

(1) 5세 이상 환자군

대상군을 5세 이상과 5세 미만의 두 군으로 나누었을 때 뇌 PET 검사의 육안 판독 결과는, 5세 이상군 7명 중 1명(14.3%)에서 정상, 6명(85.7%)에서 비정상 소견을 보였으며, 뇌 포도당대사의 이상 소견의 빈도는 시상, 소뇌, 기저핵, 적색핵, 좌측 측두엽 순으로 많은 것으로 나타났다(Table 1).

Table 1. Distribution of Abnormal PET Findings in DLD patients Group
(More than 5 Years Old)

Findings	Number of cases	Percent (%)
Bilateral thalamus	6	42.9
Bilateral cerebellum	3	21.4
Bilateral basal ganglia	2	14.3
Bilateral caudate nucleus	1	7.1
Rt. caudate nucleus	1	7.1
Left temporal area	1	7.1
Total	14	100

(2) 5세 미만 환자군

5세 미만인 대상군 10명의 뇌 PET 검사는 3명(30.0%)에서 정상, 7명(70.0%)에서 비정상 소견을 보였으며, 뇌 포도당대사의 이상 소견은 시상, 기저핵, 소뇌, 전두엽, 적색핵 순으로 많은 것으로 나타났다(Table 2).

Table 2. Distribution of Abnormal PET Findings in DLD patients Group
(Less than 5 Years Old)

Findings	Number of cases	Percent (%)
Thalamus	Bilateral thalamus	3
	Left thalamus	2
Basal ganglia	Bilateral basal ganglia	2
	Left basal ganglia	1
Cerebellum	Bilateral cerebellum	1
	Right cerebellum	1
Frontal area	Right frontal area	1
	Left frontal area	1
Caudate nucleus	Left caudate nucleus	1
Total	13	100

다. 뇌 PET 검사의 SPM 방법에 의한 분석

뇌 PET 검사의 SPM 방법에 의한 비교는 5세 이상 10세 미만인 대상군 4명과, 5세 이상 10세 미만인 대조군 6명의 결과로 시행하였다. 대조군과 비교하였을 때 대상군에서 포도당 대사가 유의하게 저하된 부분은 양측 전두엽, 양측 측두엽, 우측 두정엽 이었으며 (Figure 1), 대조군과 비교하였을 때 대상군에서 포도당 대사가 유의하게 증가된 부분은 양측 후두엽 이었다(Figure 2).

Figure 1. Brain areas with significantly decreased glucose metabolism in DLD patients compared to ADHD controls($P < 0.005$)

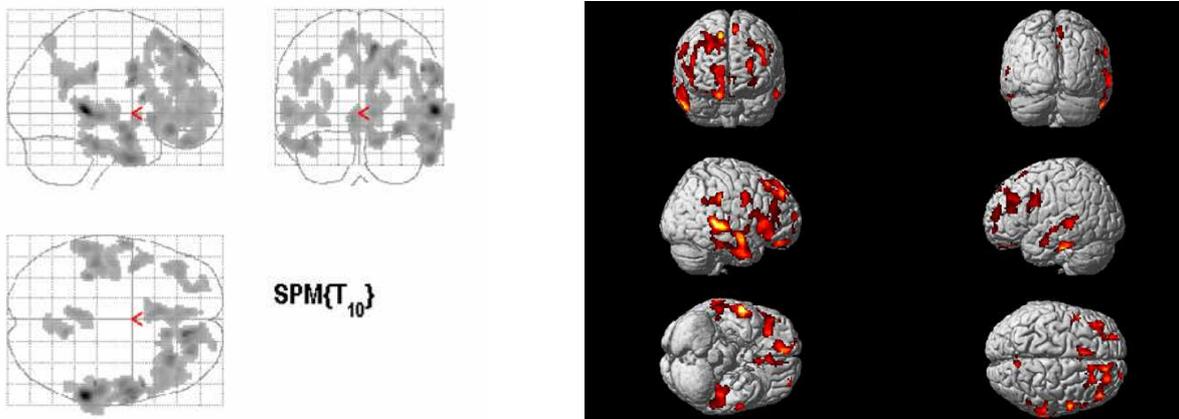
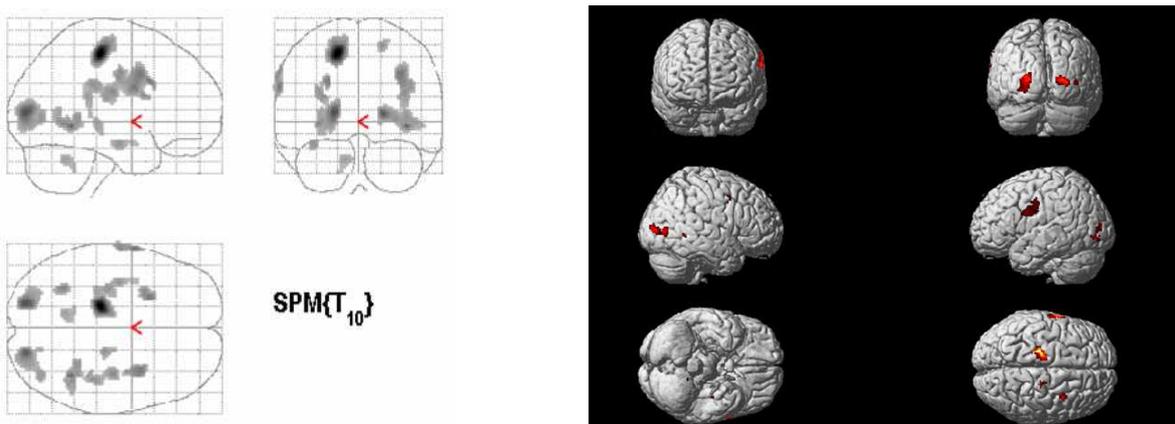


Figure 2. Brain areas with significantly increased glucose metabolism in DLD patients compared to ADHD controls($P < 0.05$)



IV. 고찰

최근 핵의학 기기 및 방사성 의약품의 발전으로 뇌의 구조뿐만 아니라 뇌의 기능을 간접적으로 나타내는 영상의학 검사가 다양하게 시행되고 있다. 이러한 영상의학 검사들은 정상 뇌와 연관된 신경 생리학적 지식의 축적에 기여할 뿐 아니라 과거 뇌 MRI와 같은 검사를 시행하여도 이상 소견을 밝히지 못하던 여러 질병들의 원인 및 병태생리를 밝히고 치료법 개발과 예후를 예측하는데 큰 역할을 한다.^{6,7,8,9} 본 연구에서도 뇌 MRI 검사 상에는 이상 소견이 관찰되지 않았던 대상군의 87.5%에서 PET 검사 상 이상 소견을 보였으며 구조적 이상이 관찰되지 않더라도 핵의학 검사를 시행하여 신경 생리학적 이상 유무의 확인이 필요함을 알 수 있었다. 이처럼 핵의학 검사는 임상적, 학술적으로 유용한 많은 정보를 제공할 것으로 기대되지만 현재까지 아동 환자를 대상으로 한 핵의학 연구는 그리 많지 않은 실정이다. 뇌 기능이 급속히 발달하는 아동에서는 국소 뇌 기능 정도가 어른과 매우 다른 양상으로 나타나므로 뇌 발달 연령에 따른 정량적 지표의 역할이 상당히 중요하다.^{10,11,12} 그럼에도 연령별 정상 참고치를 설정하기 위한 아동에서의 핵의학 검사 시행은 윤리적인 면에서 문제가 될 수 있으므로 현재까지 아동 환자를 대상으로 한 대규모 연구는 시행되지 못하였다. 기존에 발표되었던 연구에서도 정상 대조군의 수는 10명을 넘지 못하거나,¹³ Ors 등¹⁴이 주의력 결핍 과잉행동장애 환자를 대조군으로 하여 단순언어장애 아동의 SPECT 검사 결과의 특징을 연구한 것처럼, 정상 아동과 뇌 핵의학 검사 결과 상 큰 차이가 없을 것으로 생각되는 다른 질환의 환자군을 대조군으로 설정하여 연구가 진행되었다. 본 연구에서 주의력 결핍 과잉행동장애 아동을 대조군으로 하여 연구를 진행한 이유도 정상 아동의 PET 영상 결과를 구하는데 어려움이 있었기 때문이다.

언어 발달과 관련된 소아의 뇌 구조나 기능에 대한 기초적 연구는 부족한 실정이므로 영상의학검사 결과와 언어발달과의 상관관계를 밝히기 위한 연구가 필요하며 몇몇 연구들이 발표되어 왔다.^{15,16,17,18,19,20,21,22} Lies 등은 자폐 및 단순 언어장애 아동에서 Broca 영역의 비정상적 좌우 비대칭이 있음을 밝혔고,²³ Ors 등¹⁴은 단순언어장애 아동의 좌우 측 측두엽의 뇌혈류량이 비정상적으로 대칭적이며, 주의력 결핍 과잉행동장애 아동과 비교하여 단순언어장애 아동의 우측 두정엽과 피질하부분의 뇌혈류가 감소됨을 밝혔다. 또한 이러한 연구들을 바탕으로 언어 발달장애의 병인을 설명하기 위하여 많은 논쟁이 이루어지고 있다. Locke 등²⁴은 좌뇌반구의 분석적인 구조를 활성화하기 어려운 환경에서 이에 대한 보상작용으로 우뇌반구가 좌뇌반구에 비하여 상대적으로 더욱 성장하게 되어 좌뇌 및 우뇌 크기의 비정상적인 비율이 만들어 진다고 하였으며, Gauger 등¹⁷은 비정상적 비대칭은 우뇌의 과성장 때문이 아니라 좌측, 우측 두 뇌엽의 성장이 양쪽 모두 감소되어서 생긴다고 하였다. Galaburda 등²⁵은 좌뇌 및 우뇌 크기의 비정상적 비율은 언어에 관여하는 신경학적 경로에 문제가 있기 때문이라고 하였으며, Leonard 등²⁶은 이러한

문제가 유전적 배경에 의하여 비정상적인 세포이동을 초래하기 때문이라고 설명하였다. 그러나 현재까지 국외 및 국내에서 언어 발달 지연의 병인에 대한 명확한 해설이나 일관된 연구 결과는 없으며, 발표된 연구들은 아동을 대상으로 한 연구라는 점에서 연구 방법상 많은 제한점을 가지고 있다. 국내 연구에서 1999년 박 등⁷은 뇌 MRI 검사와 뇌 SPECT 검사 상의 이상 정도와 언어발달 지연과는 의미 있는 상관관계가 없고, 방사선학적 검사가 언어발달 검사를 대변할 수 없으므로 언어발달검사를 조기에 시행하는 것이 중요하다고 하였다. 그러나 대상군의 숫자가 적고 SPECT 검사의 정량화가 이루어지지 않았다는 제한점을 가진 이 연구 결과로 언어발달 예후에 대한 영상의학 검사의 임상적 의미를 제한하는 데는 어려움이 있다. 2005년 김 등²⁷은 언어발달이 지연된 아동들의 임상양상 및 핵의학검사 소견들을 정리하면서 단순언어장애 환자의 시상과 두정엽에서 혈류 저하 소견이 나타난다고 보고하였지만, 이 연구는 아동들의 연령에 따른 뇌 발달 차이를 고려하지 않았고, 대조군과의 정량적인 비교 없이 육안 판독에만 의존하였다는 제한점이 있다. 2006년 황 등²⁸은 정상 아동과 비교 시, 발달성 언어장애 아동의 뇌 SPECT 검사 상 기저핵과 우측 두정엽에서 혈류가 감소됨을 밝혔으나, 이 연구의 가장 큰 제한점은 뇌의 발달이 활발하게 진행되는 특성을 가진 아동 환자군과 대조군의 연령 차이에 따른 오류를 무시하였다는 점이다.

소아 뇌는 지속적인 발달이 이루어지고 있으므로 성인과 다른 영상검사 소견을 나타낸다고 알려져 있다. Chugani는²⁹ PET 검사에서 뇌 발달 시기에 따라 포도당 대사가 활발한 부위가 변화하며 포도당의 절대 대사율이 출생시에는 성인과 비교하여 30% 정도 낮은 상태이나, 이는 약 4세경까지 계속 증가하여 4세경에는 성인의 약 2배에 해당하게 되며, 이러한 추세가 약 10세경까지 지속되다가 10세 이후 다시 감소하게 되어 16~18세경에는 성인과 같은 수준에 도달한다고 하였다. Muzik는³⁰ 미세한 차이는 있더라도 6세 이후의 아동에서 PET 검사 상의 포도당 대사가 성인과 비슷하게 나타난다고 하였다. 그러므로 연령을 고려하지 않고 아동의 뇌 영상검사 결과를 해석한다면 큰 오류를 범할 수 있다. 본 연구에서 17명의 대상군 중 SPM 방법으로 최종 분석한 대상군의 숫자가 4명인 이유는 언어 발달 지연이 있는 아동이 주의력 결핍 과잉행동장애 아동보다 외래를 내원하는 시기가 빠르기 때문이다. 환자군은 5세 미만이 많고 대조군은 5세 이상이 많으므로, 연령 차이에 따른 오류를 막기 위하여 두 군의 환자 중 5세 이상 10세 미만인 환자들의 PET 결과만을 비교하였다. 또한 PET 기계의 기종 차이에 의해 결과 값 전환 시 발생할 수 있는 오류를 막기 위하여 세브란스병원에서 검사한 결과만을 비교 대상에 포함하였다. 그러므로 본 연구는 대상군의 수가 적었다는 제한점은 있지만, 연령을 고려하고 핵의학 검사를 정량화하여 비교한 최초의 연구이며, 현재까지 발달성 언어장애 아동의 PET 검사 소견을 분석한 연구는 없었으므로, PET 검사를 통하여 발달성 언어장애 아동의 좌측만이 아니라 우측 전두엽과 측두엽에서도 뇌 포도당 대사가 저하됨을 밝힌 최초의 연구라는 의미를 가진다.

시상은 외부의 감각 자극이 대뇌피질로 입력되는 경로를 조절하는 역할을 한다. 본 연구에서 발달성 언어장애 및 주의력 결핍 과잉행동장애 아동의 시상에서 대사가 감소된 소견과, 전반적 발달장애와 뇌성마비 등의 발달장애가 있는 아동에서 시상의 기능 저하를 보고한 Lee 등^{31,32}의 연구는, 일반적인 발달장애에서 공통적으로 시상의 기능저하가 존재함을 알려준다. 따라서 시상은 아동의 발달에 있어서도 중요한 역할을 담당하는 구조라고 생각할 수 있다. Chiron 등³³은 2~19세까지 정상인을 대상으로 한 SPECT 검사에서 시상의 뇌 혈류량이 출생 이후 2~4세 사이에 최고치에 달하고 이후 감소하는 경향을 보인다고 하였다. Rubinstein 등³⁴은 신생아와 영유아를 대상으로 한 SPECT 검사 결과, 생후 2개월까지는 대뇌피질에 비해 시상의 뇌 혈류량이 더욱 증가됨을 보고하였는데, 이는 뇌 발달 초기에 시상의 역할이 중요함을 시사하는 소견들이다. Ors 등¹⁴은 단순 언어장애 환자에서 피질하 영역의 뇌혈류 저하에 대하여 언급하면서, 과거 피질구조에만 집중되었던 관심을 피질하 부분까지 확장하여야 한다고 하였다. 본 연구에서 환자군의 1, 2차 청각 피질, Wernicke 영역을 포함한 하전두엽과 Broca 영역을 포함하는 측두엽 등의 언어 이해와 산출에 중요한 구조를 포함한 양측 전두엽과 측두엽 모두에서 대사 감소를 보인 결과나, 일측이 아닌 양측 뇌엽의 성장이 모두 감소되어 발달성 언어장애가 나타난다는 Gauger 등¹⁷의 연구는, 뇌 발달에 광범위하게 영향을 주는 선천적인 요인 및 시상을 포함하는 피질하 영역의 기능 저하와 같은 뇌 발생 초기의 문제가 발달성 언어장애의 병인이 되리라는 추측도 가능하게 한다.¹⁹ 그러므로 발달장애 스펙트럼에 속하는 질병의 연구에서 시상을 포함한 피질하 부분의 중요성을 인식하고 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다고 하겠다.

주의력 결핍 과잉행동장애 아동은 시상, 기저핵 및 소뇌에서 비정상적 뇌 혈류 소견을 보일 수 있다고 한다.^{13,35} 본 연구에서 예상과 달리 환자군의 피질하 영역이나 소뇌는 대조군과 비교하여 포도당 대사가 감소되지 않았는데, 이는 대조군을 정상이 아닌 주의력 결핍 과잉행동장애 아동으로 설정하였기 때문으로 생각된다. 우측 두정엽에서 대사가 감소된 소견도 대조군의 영향에 의한 결과일 수 있다. 주의력 결핍 과잉행동장애 아동을 대조군으로 설정한 Ors 등¹⁴의 연구 결과에서도 비슷한 소견을 보였는데, 이는 주의력 결핍 과잉행동장애 아동의 두정엽에서 뇌 혈류가 증가될 수 있으므로³⁵ 이에 따른 영향에 의한 결과일 가능성을 배제할 수 없을 것이다. 환자군의 양측 후두엽에서 포도당 대사가 유의하게 증가된 이유는 Locke 등²⁴의 가설처럼 양측 뇌의 전두엽과 측두엽이 정상적으로 활성화되기 어려운 환경에서 이에 대한 보상작용으로 다른 부분 즉, 후두엽이 대신 역할을 하도록 발달하여 나타난 결과라고 추측할 수도 있다. 하지만 P value 가 0.05 미만으로 통계학적 의미가 있었더라도, 대상 환자군의 숫자가 적어 발달성 언어장애 환자의 뇌 대사 특징을 정확히 반영하지 못한 이유일 수도 있고, 대조군을 정상 아동이 아닌 주의력 결핍 과잉행동장애 아동으로 설정하였기 때문일 수도 있으므로 향후 더욱 많은 수의 환자군과 정상 대조군을 비교하는 연구가 필요할 것이다.

본 연구는 환자군의 숫자가 적었다는 제한점과 정상 아동이 아닌 주의력 결핍 과잉행동 장애 아동을 대조군으로 설정하였다는 제한점이 있지만, 연령을 고려하고 핵의학 검사를 정량화하여 비교한 최초의 연구라는 의미가 있다. 앞으로 정상적인 언어 발달과 언어 발달 장애의 병태 생리에 대한 심도 있는 이해를 위하여, 본 연구의 대상군에 대한 추적 관찰과 추가 환자군에 대한 광범위한 연구가 필요할 것이다. 구조적 검사에서 이상 유무를 확인하고 뇌 부위별 부피를 정량화하여 정상 대조군과 비교하며, 기능적 검사를 통해 뇌 각 부위의 신경 생리학적 이상을 밝히고 이들 소견과 임상소견 및 예후와의 상관관계를 밝히는 것은, 향후 언어 발달장애는 물론 발달장애 스펙트럼에 속하는 모든 질병의 이해 및 치료에 크고 중요한 역할을 할 것이다.

V. 결론

본 연구에서는 발달성 언어장애 아동 17명과 주의력 결핍 과잉행동장애 아동 10명의 뇌 MRI 검사 및 뇌 PET 검사를 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 발달성 언어장애 아동에서 뇌 MRI 검사를 시행한 경우 육안 판독에 의한 결과는 모두 정상이었으며, 이들의 87.5%에서 PET 검사 상 비정상 소견을 보였다.
2. 발달성 언어장애 아동을 5세 이상 및 5세 미만군으로 나누었을 때, 뇌 PET 검사의 육안 판독은 5세 이상군의 85.7%, 5세 미만군의 70.0%에서 비정상 소견을 보였으며, 두 군 모두에서 포도당 대사 이상소견의 빈도가 가장 높았던 곳은 시상이었다.
3. 발달성 언어장애 아동의 뇌 PET 검사를 SPM 방법으로 주의력 결핍 과잉행동장애 아동과 비교하였을 때, 양측 전두엽과 측두엽, 우측 두정엽에서 포도당 대사가 유의하게 저하되었으며, 양측 후두엽에서 포도당 대사가 유의하게 증가되었다.

이상의 결과로 보아 발달성 언어장애 아동에서 뇌의 구조적 이상이 없는 경우에도 기능적 이상을 알 수 있는 검사를 통해 신경 생리적 결함을 밝히는 것이 필요할 것으로 사료된다. 뇌 PET 검사의 육안 판독에서 대사 이상의 빈도가 가장 높았던 부분은 시상이었으므로, 향후 발달성 언어장애 환자의 연구에서 피질 구조에만 국한되었던 관심을 피질 하 부분까지 확대하고, 시상을 포함한 피질 하 영역이 정상 발달 및 발달장애에 미치는 영향을 밝힐 필요가 있겠다. 발달성 언어장애 아동의 뇌 PET 검사를 SPM 방법으로 주의력 결핍 과잉행동장애 아동과 비교하였을 때, 양측 전두엽과 측두엽, 우측 두정엽에서 포도당 대사가 유의하게 저하되고 양측 후두엽에서 포도당 대사가 유의하게 증가된 소견은 발달성 언어장애 아동의 양측 뇌반구 전반에 걸쳐 기능적 문제가 존재함을 시사하며, 이에 대한 보상작용으로 뇌의 다른 부위가 활성화되었다고 해석할 수도 있겠지만, 병인에 대한 명확한 이해를 위하여 향후 더 많은 환자군과 정상 대조군을 연령별로 분류하여 비교하는 광범위한 연구가 필요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res.* 1997 ; 40(6): 1245-1260.
2. Whitehurst GJ, Fischel JE. Practitioner review: early developmental language delay: what, if anything, should the clinician do about it?. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35(4): 613-648.
3. Leonard LB. *Children with specific language impairment*: Cambridge, MA; MIT Press, 1998.
4. Bishop DV, Edmundson A. Language-impaired 4-year-olds: distinguishing transient from persistent impairment. *J Speech Hear Disord* 1987; 52(2): 156-173.
5. Silva PA. The prevalence, stability and significance of developmental language delay in preschool children. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22(6): 768-777.
6. 문정림, 이베나, 신재은, 송대현, 김의녕. 뇌성마비 환자의 뇌 혈류 검사 소견: 뇌 자기공명영상 소견과의 비교. *대한재활의학회지* 2003; 27(6): 868-874.
7. 박은숙, 박창일, 장지찬, 신지철, 박지은. 뇌성마비와 그 외 발달지연아의 언어, 정신-운동발달 및 뇌 영상검사의 비교. *대한재활의학회지* 1999; 23(5): 918-925.
8. 이지인, 박승민, 안상호, 장성호, 손수민, 변우목. 뇌성마비 환아에게 시행된 확산텐서 자기공명영상의 의의. *대한재활의학회지* 2003 Jun; 027(03): 340-343.
9. Nakagawa T, Murata Y, Kojima T, Shinkai Y, Yamaya Y, Kato M, Shibuya H. Prognostic value of brain perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for language recovery in patients with aphasia. *Nucl Med Commun* 2005 ; 26(10): 919-923.
10. 김상은, 고창순, 이명철, 정준기, 이동수, 노재규, 명호진, 윤병우, 조수철, 홍승봉. ^{99m}Tc - HMPAO SPECT를 이용한 어린이 국소뇌혈류의 정량적 분석 : 정량적 지표들의 참고 값 및 연령에 따른 변화. *핵의학분자영상* 1991; 25(1): 6-11.
11. Changani HT, Phelps ME. Maturational changes in cerebral function in infants determined by ^{18}F FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 21; 231(4740): 840-843.
12. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987 Oct; 22(4): 487-497.
13. Kaya GC, Pekcanlar A, Bekis R, Ada E, Miral S, Emiroglu N, Durak H.

- Technetium-99m HMPAO brain SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann Nucl Med* 2002 Dec; 16(8): 527-531.
14. Ors M, Ryding E, Lindgren M, Gustafsson P, Blennow G, Rosen I. SPECT findings in children with specific language impairment. *Cortex* 2005; 41(3): 316-326.
 15. Balsamo LM, Xu B, Grandin CB, Petrella JR, Branietki SH, Elliott TK, Gaillard WD. A functional magnetic resonance imaging study of left hemisphere language dominance in children. *Arch Neurol* 2002; 59(7): 1168-1174.
 16. De Fosse L, Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS Jr, McGrath L, Steele S, Ziegler DA, Herbert MR, Frazier JA, Tager-Flusberg H, Harris GJ. Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol* 2004; 56(6): 757-766.
 17. Gauger LM, Lombardino LJ, Leonard CM. Brain morphology in children with specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res.* 1997; 40(6): 1272-1284.
 18. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, Bakardjiev AI, Hodgson J, Takeoka M, Makris N, Caviness VS. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain* 2005 ; 128(Pt 1): 213-226.
 19. Hugdahl K, Gundersen H, Brekke C, Thomsen T, Rimol LM, Ersland L, Niemi J. fMRI brain activation in a Finnish family with specific language impairment compared with a normal control group. *J Speech Lang Hear Res* 2004; 47(1): 162-172.
 20. Liegeois F, Connelly A, Cross JH, Boyd SG, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004; 127(Pt 6): 1229-1236.
 21. Plante E, Swisher L, Vance R, Rapcsak S. MRI findings in boys with specific language impairment. *Brain Lang* 1991; 41(1): 52-66.
 22. Lee BF, Yang P, Jong YJ, Hsu HY, Chen CC. Single photon emission computerized tomography in children with developmental language disorder—a preliminary report. *Kaohsiung J Med Sci* 2002 Aug; 18(8): 373-378.
 23. Lies De Fosse, Steven M, Hodge, Nikos Makris. Language-Association cortex asymmetry in Autism and specific language impairment. *Ann Neurol*

- 2004; 56: 757-766.
24. Locke JL. Gradual emergence of developmental language disorder. *Journal of speech and Language Research* 1994; 37: 608-616.
 25. Galaburda AL. Ordinary and extraordinary brain development: Anatomical variation in developmental dyslexia. *Annals of Dyslexia* 1989; 39: 67-79.
 26. Leonard CM, Voeller KS, Lombardino LJ, Morris MK, Hynd GW, Alexander AW, Anderson JG, Garofalakis M, Honeyman JC, Mao J, Agee F, Staab EV. Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with MRI. *Archives of Neurology* 1993; 50: 461-469.
 27. 김성우, 신정빈, 유성, 양은주, 이선경, 정희정, 송동호. 언어발달이 지연된 환아들의 진단과 이에 따른 임상양상. *대한재활의학회지* 2005; 29(6): 584-590.
 28. Jun-Won Hwang, Jeong-Bum Lee, boong-Nyun Kim, Ho-Young Lee, Dong-Soo Lee, Min-Sup Shin, Soo-Churl Cho. Regional cerebral perfusion abnormalities in developmental language disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Jan; 4
 29. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med* 1998; 27: 184-188
 30. Otto Muzik, Diane C, Csaba Juhász, Chengang Shen, Harry TC. Statistical Parametric Mapping: Assessment of Application in Children. *NeuroImage* 2000; 12: 538-549.
 31. Lee HB, Shin YH, Ryu YH, Yook KH, Noh KS, Song DH. Preliminary study of brain SPECT in children with pervasive developmental disorder or developmental language disorder *Korean H Child&Adol Psychiatr* 1997; 8: 256-265
 32. Lee JD, Kim DI, Ryu YH, Whang GJ, Park CI, Kim DG. Tc-99m-EDC brain SPECT in cerebral palsy: Comparison with MRI. *J Nucl Med* 1998; 39(4): 619-623
 33. Chiron C, Raynaud C, Maziere B, Zilbovicius M, Laflamme L, Masure MC, Dulac O, Bourguignon M, Syrota A. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992; 33: 696-703
 34. Rubinstein M, Denays HR, Ham HR, Piepysz A, Vanpachterbeke T, Haumont D. Functional imaging of brain maturation in humans using iodoamphetamine and SPECT. *J Nucl Med* 1989; 30: 1982-1989
 35. Boong-Nyun Kim, Jae-Sung Lee, Min-Sup Shin, Soo-Churl Cho, Dong-Soo Lee. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit

/hyperactivity disorder Statistical parametric mapping analysis. Eur Arch
Psychiatry Clin Neurosci 2002; 252: 219–225

The neuroradiological findings in the children with developmental language disorder

Sang Hui Im

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Eun Sook Park)

Developmental language disorder(DLD) is a rather common disorder which is estimated to occur in as many as 3–7% of otherwise normal children. This often has the favorable results with spontaneous improvement without any treatment. On the other hand, it may be worsen and result in learning disorder or other psychosocial impairments by delaying of diagnosis and treatment, for its severity is frequently underestimated. However, there are still few studies to understand the underlying causes or related neurobiological deficits of DLD. Therefore, this study was designed to investigate the general characteristics of glucose metabolism distribution and the functional deficits of the brain in children with DLD, by comparison of positron emission tomography(PET) studies between patients group(DLD) and control group(ADHD).

The results are as follows;

1. All children with DLD revealed, if underwent, grossly normal findings in brain MRI, however 87.5% of them showed grossly abnormal findings in PET studies.
2. Abnormal PET findings were found in 85.7% of 7 patients(≥ 5 year-old group) and 70.0% of 10 patients(< 5 year-old group). The area where the abnormal findings were shown most frequently was thalamus in both groups.
3. The PET findings of 4 children with DLD(≥ 5 years old) and of 6 control children whose age ranged from 5 to 10 year old were compared by Statistical Parametric Mapping(SPM) method. The patient group showed significantly decreased metabolism in both frontal, both temporal and Rt. parietal areas($p < 0.005$) and significantly increased metabolism in both occipital areas($p < 0.05$).

This study revealed that children with DLD might show some abnormal findings on functional neuroimaging studies, even if structural brain studies such as brain MRI do not reveal any abnormal findings. The frequent abnormal findings on functional neuroimaging study, especially in the subcortical regions suggest that functional neuroimaging studies, both quantitative and qualitative assesment recruiting more children with DLD and age–matched normal controls might be helpful for understanding pathophysiology of DLD.

Key Words : developmental language disorder, positron emission tomography, statistical parametric mapping