

Rubidium-82 심근 Dynamic PET 영상과 이중적분법을 이용한 국소 심근 혈류 예측의 기본 모델 연구

곽철은·정재민·이동수·정준기·이명철·서정돈*·민병구**·고창순

=Abstract=

Regional Myocardial Blood Flow Estimation Using Rubidium-82 Dynamic Positron Emission Tomography and Dual Integration Method

Cheol eun Kwark, Ph.D., Jae Min Jeong, Ph.D., Dong Soo Lee, M.D., June-Key Chung, M.D.,
Myung Chul Lee, M.D., Joung don Seo, M.D.*, Byoung Goo Min, Ph.D.** Chang-Soon Koh, M.D.

This study investigates a combined mathematical model for the quantitative estimation of regional myocardial blood flow in experimental canine coronary artery occlusion and in patients with ischemic myocardial diseases using Rb-82 dynamic myocardial positron emission tomography. The coronary thrombosis was induced using the new catheter technique by narrowing the lumen of coronary vessel gradually, which finally led to partial obstruction of coronary artery. Thirty four Rb-82 dynamic myocardial PET scans were performed sequentially for each experiment using our 5, 10 and 20 second acquisition protocol, respectively, and six to seven regions of interest were drawn on each transaxial slices, one on left ventricular chamber for input function and the others on normal and decreased perfusion myocardial segments for the flow estimation in those regions. Two compartment model and graphical analysis method have been applied to the measured sets of regional PET data, and the rate constants of influx to myocardial tissue were calculated for regional myocardial flow estimates with the two parameter fits of raw data by the Levenberg-Marquardt method. The results showed that, (1) two compartment model suggested by Kety-Schmidt, with proper modification of the measured data and volume of distribution, could be used for the simple estimation of regional myocardial blood flow, (2) the calculated regional myocardial blood flow estimates were dependent on the selection of input function, which reflected partial volume effect and left ventricular wall motion in previously used graphical analysis, and (3) mathematically fitted input and tissue time activity curves were more suitable than the direct application of the measured data in terms of convergence.

Key words : Rb-82 dynamic myocardial PET, Regional myocardial blood flow, Compartment model,
Convergence

서울대학교병원 핵의학과

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital

* 서울대학교병원 내과

* Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

** 서울대학교병원 의공학과

** Department of Biomedical Engineering, Seoul National University Hospital

통신저자: 곽철은, (110-744) 서울 종로구 연건동 28번지, Tel. (02) 760-2803, Fax. (02) 745-7690

서 론

대상 및 방법

허혈성 심장질환의 정량적 평가 및 진단을 위하여 Tc-99m 표지 Sestamibi나 Tl-201을 이용한 심근 단일광자 방출 전산화단층촬영 (single photon emission computed tomography; SPECT) 등이 보편적으로 사용되어 왔으나, 양전자 단층촬영 (positron emission tomography; PET)의 출현으로 심근관류에 의한 혈류의 측정은 물론 포도당대사 등 심근의 생화학적, 기능적 평가가 동시에 가능해졌다. 이외에도 국소 심근혈류 (regional myocardial blood flow; rMBF)를 측정하는 여러 방법이 보고되었으나¹⁻⁹⁾, 비관혈적인 심근혈류 측정방법으로서의 표준이 미확립되어 있어 PET을 이용한 다양한 접근방법이 연구되어 왔다. 심근혈류 측정을 위한 PET 추적자로는 사이클로트론에서 생산되는 O-15 표지 물 (H₂¹⁵O)과 N-13 표지 암모니아 (¹³NH₃) 등이 사용되어 왔으며, 발생기에서 생산되는 Rb-82를 이용한 심근혈류 측정방법도 보고된 바 있다.

심근혈류 측정을 위하여 사용되어 온 PET 추적자중 가장 널리 연구되어진 추적자는 O-15 표지 물과 N-13 표지 암모니아인데, 현재까지 보고된 혈류측정모델은 비교적 단순한 선형모델 (linear model)이므로 관심영역 설정시의 부분체적효과 (partial volume effect)나 좌심실 심근벽운동 (left ventricular wall motion)에 의한 방사능 흘러넘침 (spill-over) 등의 시스템적인 오차요인이 많아, 추적자보다는 역동적분방법 (dynamic integration method), 적분투사방법 (integrated projection method), 가중적분법 (weighted integration technique) 등 모델의 해석 및 최적분석방법을 위한 연구가 계속되어 왔다⁹⁻¹¹⁾. 이러한 연구방법들은 모델의 입력함수 (input function)로서 작용하는 동맥내 방사능의 측정이나 심근조직에서의 방사능분포 등 현실적으로 정확히 측정하거나 예측하기가 어려운 변수들을 구획모델 (compartment model) 등으로 가장 적절히 묘사하므로써 심근혈류 측정의 정확도 및 정밀도를 높이고자 하였으나, 연구자들이 실험에 사용한 PET 시스템의 기기적 특성에 따라 변화할 수 밖에 없는 요소를 안고 있어 단순한 모델인 Kety-Schmidt의 선형모델이 현재까지도 연구되어 지고 있다.

본 연구에서는 실험 개를 이용한 관상동맥 폐색모델 4기와 허혈성 심장질환자중 휴식/부하기 심근 SPECT와 휴식/부하기 Rb-82 심근 dynamic PET을 모두 촬영한 30예중 10예를 이용하여 이중적분법 (Dual Integration Method)을 국소 심근혈류 측정방법을 고안하여 보편적으로 사용되고 있는 Patlak 등에 의한 직선회귀방법과 비교하여 보았다.

동물실험용 잡견에 도관법을 이용하여 관상동맥내에 텅스텐선과 젤폼을 넣어 폐색을 만든 후 심근정색을 유도하여 Rb-82 dynamic PET 스캔을 시행하였다. 환자영상은 휴식기 및 부하기 심근 SPECT와 dynamic PET을 촬영한 30예의 환자영상중 좌심실 관심영역의 시간-방사능 곡선 (Time Activity Curve)이 우수한 10예를 추출하여 분석하였다. 82Sr-82Rb 발생기 (EBCO Inc., Vancouver, Canada)에서 생산된 총 20~40 mCi (740~1440 MBq)의 Rb-82를 80초간 정맥내 연속주사 (constant infusion)하고, ECAT EXACT 47 (Siemens-CTI, Knoxville, U.S.A.) PET 스캐너로 주사후 40초부터 5, 10 및 20초 간격으로 각각 10~20 frame씩 총 30~40 frame, 128 × 128 매트릭스 크기의 휴식기 dynamic PET 영상을 얻었다. 부하기 영상은 휴식기 촬영이 끝난 직후 체중 1Kg당 0.56 mg의 Dipyridamole을 주사하고 휴식기촬영과 동일한 프로토콜로 촬영하였다. 차단주파수 0.4인 Hanning 여과기를 이용하여 매 frame당 47개의 횡단면상을 구성하고 30~40 frame의 횡단면상을 합하여 정적영상을 구성하였다.

정적영상에서 좌심실중앙에 직경이 좌심실크기의 70%에 해당하는 원형 관심영역을 설정, 30 frame에 대한 시간-방사능 곡선을 구하여 입력함수로 사용하였으며, 동물실험의 경우 정적영상에서 관류결손이 보이는 영역과 정상인 영역에 심근두께의 70%인 직경으로 각각 원형 관심영역을 그려 심근 시간-방사능 곡선을 구하였으며, 환자영상은 좌심실에서 입력함수를 구하고, 심근주위의 5~6개의 심근 분절 (Myocardial Segment)에 대한 관심영역을 그려 각각의 관심영역에 대한 시간-방사능곡선을 분석하였다.

심근 혈류 측정에 사용된 Kety-Schmidt의 선형모델은 다음과 같다.

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_t(t) \quad (1)$$

C_a(t): 좌심실에서의 붕괴보정된 시간-방사능 곡선

C_t(t): 심근에서의 붕괴보정된 시간-방사능 곡선

K₁: 유입계수 (혈류)

k₂: 유출계수 (혈류/분포체적)

이 식에서 유입계수는 심근으로의 혈류유입량을 반영하며 유출계수는 혈류유입량을 방사능의 분포체적 (volume of distribution; Vd)으로 나눈 값이다. 식 (1)의 양변을 각각 시간에 대하여 2회 적분한 후 k₂ = K₁/Vd를 대입하여 다

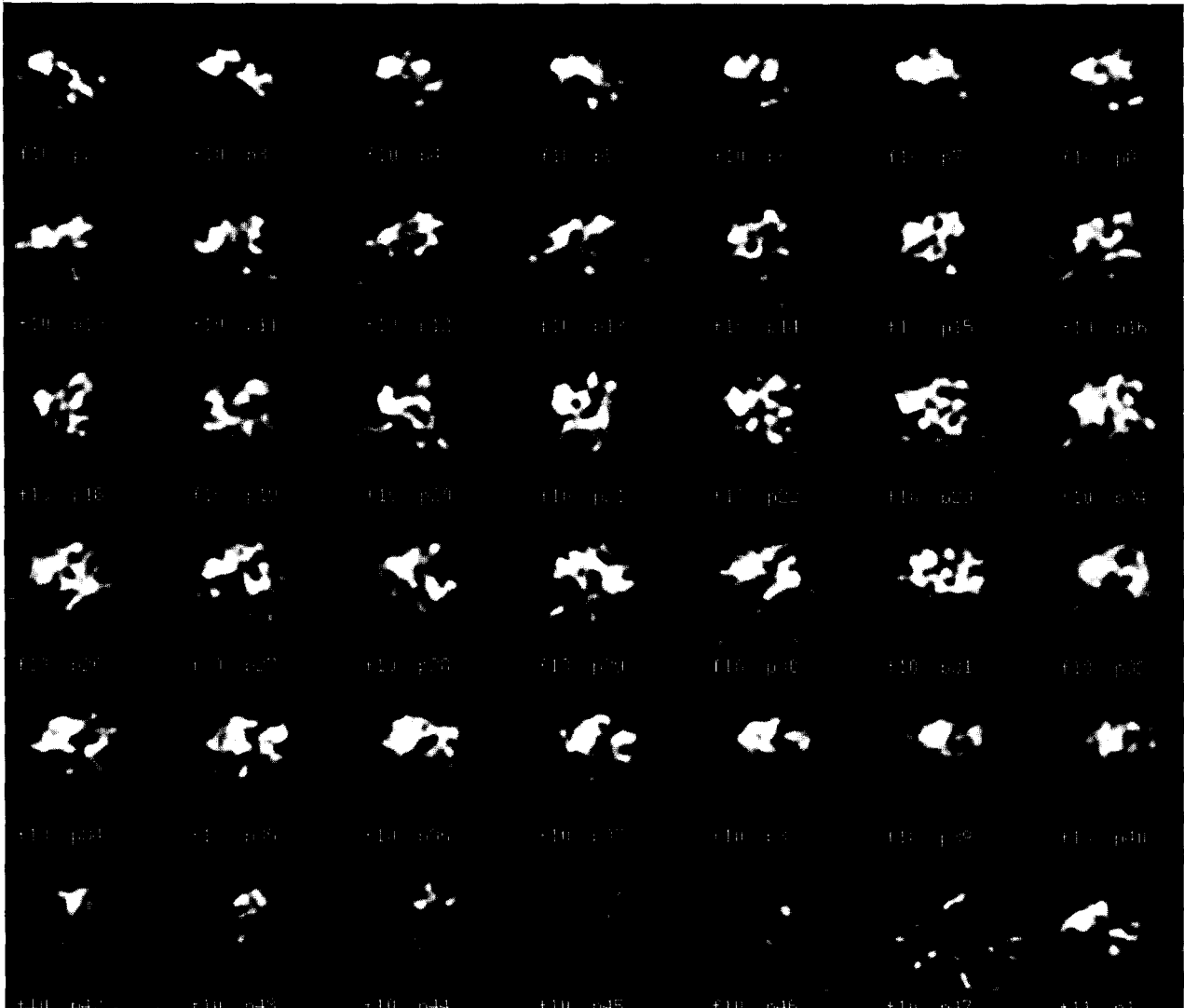


그림 1. 허혈성 심근질환을 보이는 환자의 휴식기 및 부하기 Rb-82 dynamic PET 영상.

Fig. 1. Rest/Stress Rb-82 dynamic myocardial PET images in patients with ischemic myocardial disease.

음의 식 (2)를 얻고,

$$\int_0^T C_i(t) dt = K_1 \int_0^T dt \int_0^t C_a(u) du - \int_0^T dt \int_0^t C_i(u) du \quad (2)$$

K1에 대하여 정리하면 다음과 같다.

$$K_1 = \frac{\int_0^T C_i(t) dt}{\int_0^T dt \int_0^t C_a(u) du - \frac{1}{Vd} \int_0^T dt \int_0^t C_i(u) du} \quad (3)$$

좌심실 농도계수 $C_a(t)$, 심근 농도계수 $C_i(t)$ 는 위에서 구한 시간-방사능 곡선을 이용하였고 분포체적은 Patlak 등에 의한 직선회귀방법의 기울기를 대입하여 사용하였다.

결 과

분석에 사용된 Rb-82 dynamic PET 영상과 관심영역을 설정하기 위하여 frame간 합성된 정적영상을 각각 그림 1)과 2)에 보였다. 혈류모델의 입력함수로서 좌심실

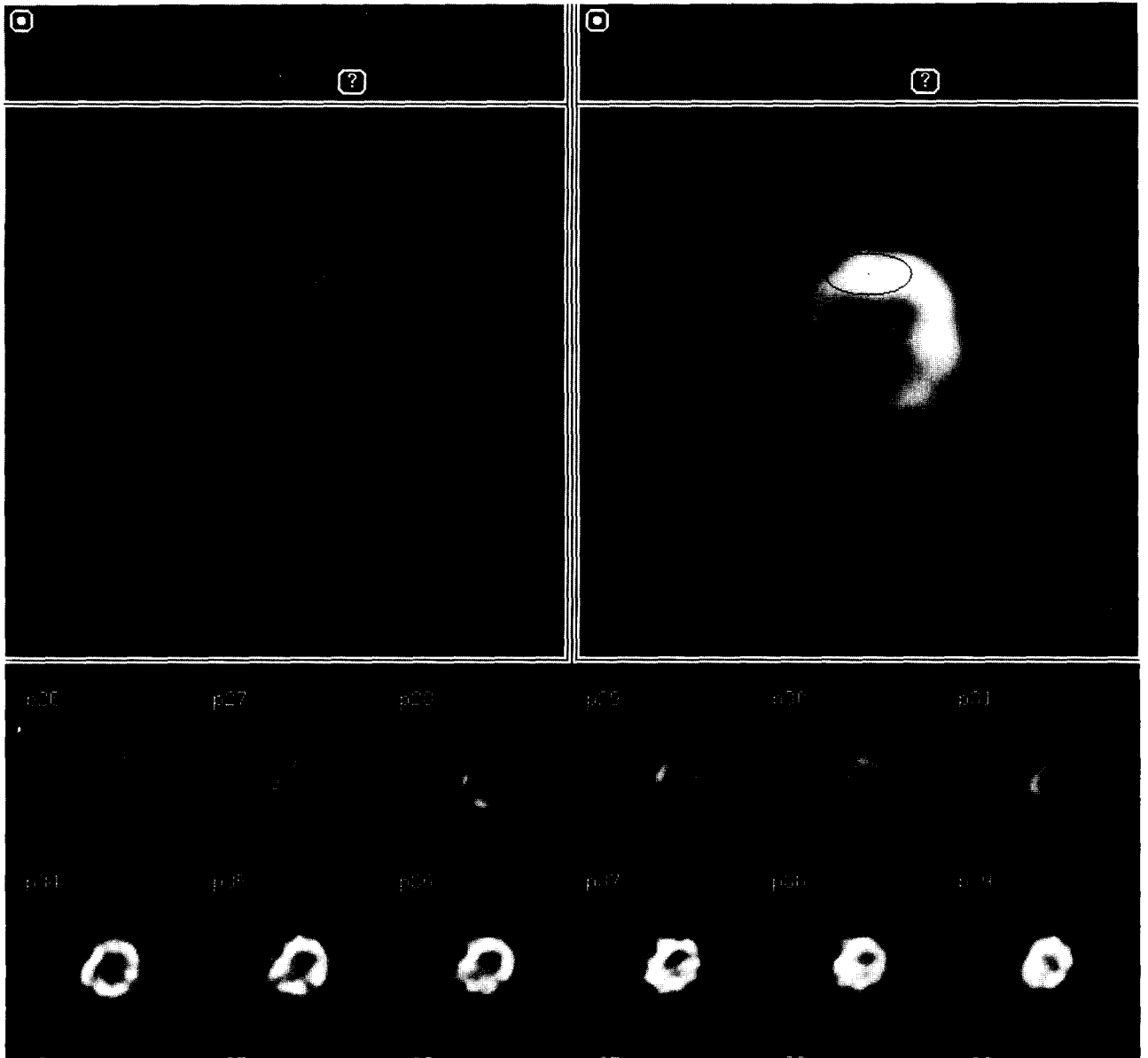


그림 2. 입력함수 및 심근분절에 관심영역을 그리기 위하여 그림 1의 영상을 정적영상으로 구성한 영상.

Fig. 2. Statically composed image of Fig. 1 with circular regions of interest overlaid for input function in left ventricle and for normal/defect myocardial segments.

크기의 70%에 해당하는 원형 관심영역을 그려 시간-방사능 곡선을 구하였으며, 심근 관심영역은 심근두께의 70%인 원형 관심영역을 정상심근영역과 관류가 감소된 심근에 그려 시간-방사능 곡선을 구하였으며, 환자영상은 횡단면 단층상에서 심근이 보이는 전영역에 6~7개의 심근 분절에 대한 관심영역을 그려 시간-방사능 곡선을 구하였다. 직선회귀방법에 의한 혈류측정 결과를 그림 3에 보였으며,

좌심실에서 측정된 입력함수와 정상 심근 및 관류결손 심근영역에서의 시간-방사능 곡선, Levenberg-Marquardt에 의한 다중지수함수 회귀곡선 (Multiexponentially Fitted Curve)은 각각 그림 4 및 5와 같다. 동일한 영상에서 관심영역의 설정을 반복시행한 후 최소 지수함수 회귀오차를 보이는 다중 지수함수의 차수를 구하였으며, 비교적 선형적인 혈류에서는 2차의 지수함수곡선이 최소의 오차를 보

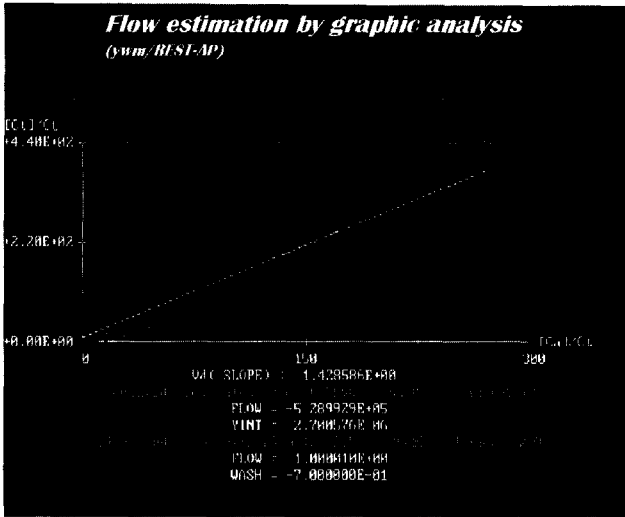


그림 3. 국소 심근 혈류 예측을 위한 직선회귀방법의 예.
Fig. 3. Illustration of graphical analysis for regional myocardial blood flow estimation.

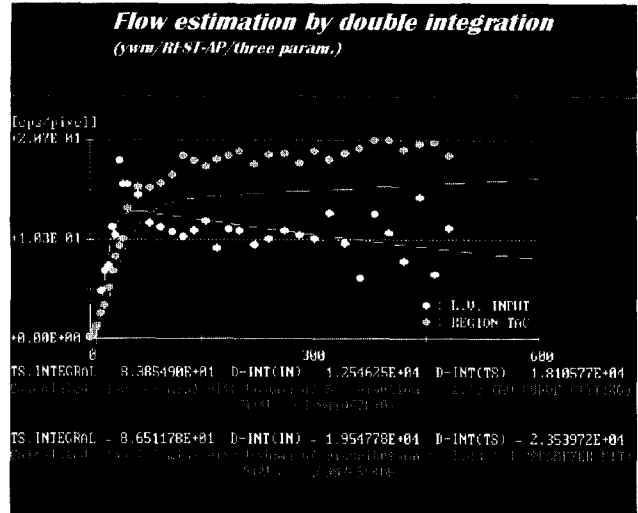


그림 5. 이중적분에 의한 심근혈류예측에서 다중지수함수의 차수에 따른 비교(3 변수의 경우)

Fig 5. Comparison of the order of multiexponentials in Levenberg-Marquardt method for double integration estimation of myocardial blood flow(3 parameter case).

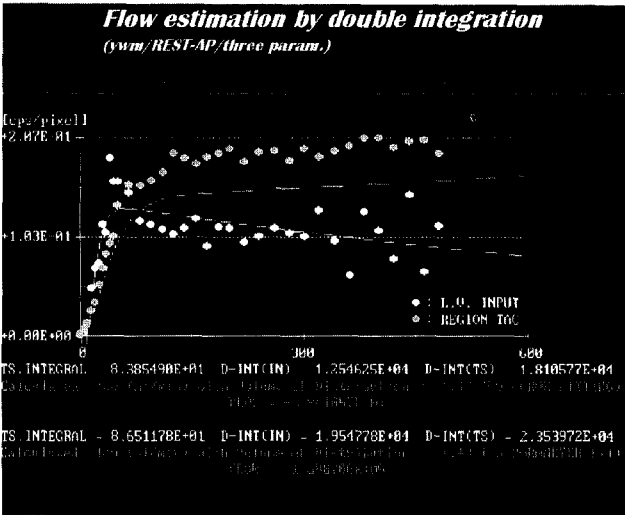


그림 4. 이중적분에 의한 심근혈류예측에서 다중지수함수의 차수에 따른 비교(2 변수의 경우)

Fig. 4. Comparison of the order of multiexponentials in Levenberg-Marquardt method for double integration estimation of myocardial blood flow(2 parameter case).

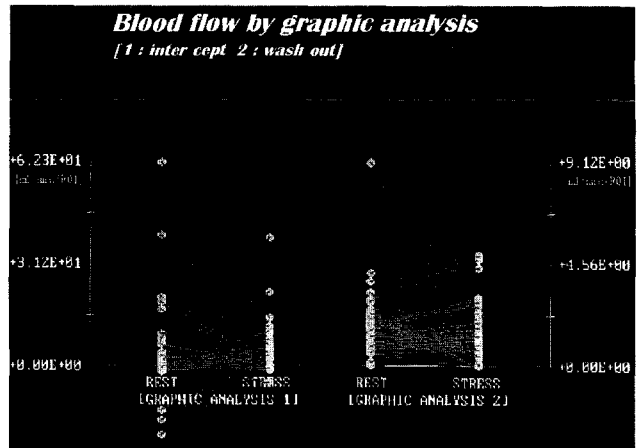


그림 6. 직선회귀방법에서 배설계수를 사용하지 않은 경우(좌)와 배설계수를 사용한 경우(우)의 휴식기 및 부하기 심근혈류의 변화.

Fig. 6. Flow changes from rest to stress in graphical analysis without (left) and with (right) washout rate constant correction.

였다. 동일한 환자의 휴식기/부하기 영상에 의한 측정혈류를 비교하여 그림 6, 7 및 8에 보였다. 그림 6에서와 같이 직선회귀에 의한 방법은 y 절편(intercept)의 미세한 변화에 따라 측정된 혈류가 크게 변화하기 때문에 배설계수

(washout rate constant)에 의한 보정방법으로 안정된 혈류를 측정할 수가 있었으며, 휴식기 대비 부하기의 혈류가 다소 증가된 미세한 변화를 보였다. 그러나 그림 7과 같이 변형된 이중적분법에 의한 경우 곡선 분석을 하지 않은 경

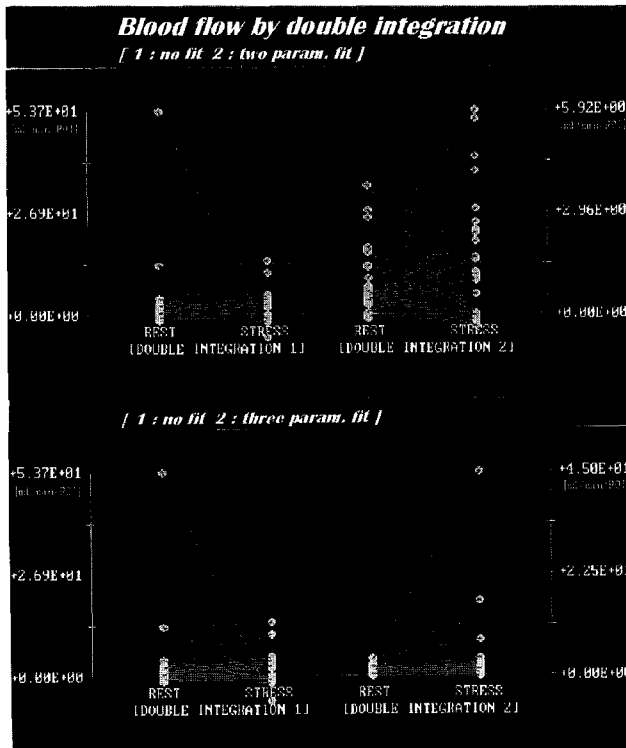


그림 7. 이중적분방법에서 2 변수 곡선분석을 사용한 경우(위)와 3 변수 곡선분석을 사용한 경우(아래)의 휴식기 및 부하기 심근혈류의 변화.

Fig. 7. Flow changes from rest to stress in double integration method with 2(upper) and 3(lower) parameter fits.

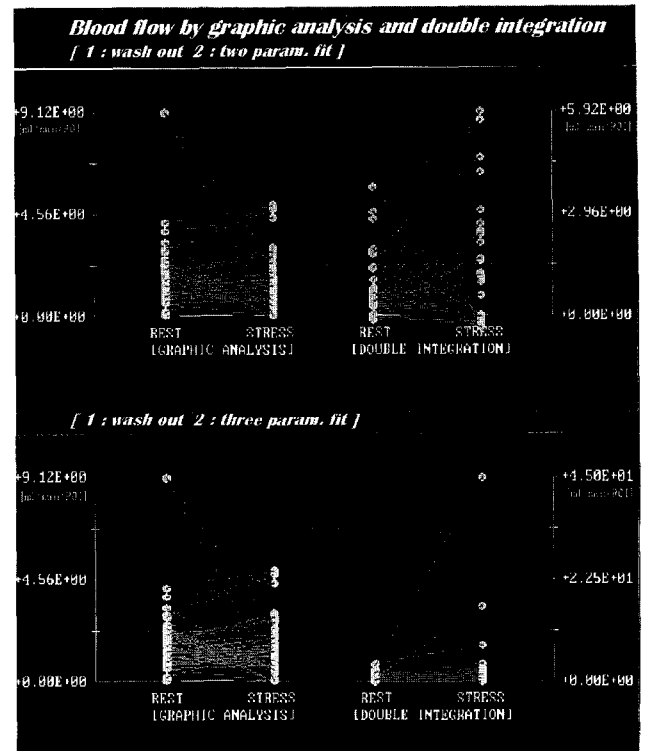


그림 8. 직선회귀방법에서 안정된 혈류예측을 보이는 배설계수 보정 결과와 이중적분 방법의 2 변수 곡선분석(위) 및 3 변수 곡선분석(아래)의 휴식기 및 부하기 심근혈류 변화의 비교.

Fig. 8. Flow changes from rest to stress in graphical analysis with washout rate constant corrected and in double integration method with 2(upper) and 3(lower) parameter fits.

우보다 곡선분석 후에 더욱 안정되고 정확한 혈류예측이 가능하였으며 휴식기 및 부하기의 혈류 차이도 더욱 현저하게 증가되었음에 관찰되었다. 반면 곡선분석 차수는 3차인 경우보다 2차인 경우가 안정도 및 혈류 식별능력이 우수함을 보였다. 기존의 직선분석에 의한 최적 조건과 변형된 이중적분법에 의한 결과를 그림 8에 비교하였다. 곡선분석의 차수에 관계없이 이중적분에 의한 방법이 직선분석보다 우수함을 알 수 있었으며, 혈류측정 모델에서는 2차 곡선분석방법이 안정된 혈류를 예측함을 알았다.

고 찰

국소 심근 혈류 측정에 의한 허혈성 심장 질환의 정량적 평가 연구는 SPECT와 더불어 PET이 임상적으로 이용되면서 다양한 모델적 접근방법으로 활발히 진행되어 왔다. Tc-99m 표지화합물 또는 TI-201 SPECT에 의한 정성적, 정량적 심근혈류 평가는 짧은 시간간격으로 표지화합물의

역동학을 촬영할 수 있는 dynamic SPECT가 사용된다면 모델접근의 견지에서 가능한 방법이지만 현재까지 보고된 정량적 평가 연구는 PET에 비하여 상대적으로 적다. 저자들은 최근 도입된 PET을 이용하여 Rb-82 dynamic PET 영상과 Kety-Schmidt의 선형모델을 이용한 비관혈적 국소 심근혈류 측정방법을 시행하여 보았다. 혈류 측정을 위한 많은 연구에서 지적되었듯이 평가모델의 변수인 입력함수는 심근 관심영역 설정에서의 부분체적효과와 심근벽운동에 의한 오차와 함께 혈류측정모델의 정확도와 재현성(reproducibility)에 커다란 오차요인으로서 작용한다^{12, 13)} 입력함수로서 직접 동맥에서 일정한 시간간격으로 채취된 혈액을 계수하여 실제 입력함수인 시간-방사능곡선을 구하는 방법이 초기에 사용된 바 있으나, 짧은 시간동안에 수차례의 혈액을 채취하여 계수해야 하는 등 방법적인 번거로움과 이로 인한 추가적인 측정오차 때문에 영상에서 직접 입력함수를 구하고자 하는 노력이 있어 왔다¹⁴⁾.

영상에서 입력함수를 구하는 방법 역시 좌심실에서 입력함수를 얻는 방법이 적절하지만 관심영역 설정시의 부분체적효과와 심근벽운동 때문에 야기되는 방사능 홀러넘침이 입력함수에 포함되어, 가능한 한 크게 관심영역을 설정하여 실제 입력함수에 접근하는 시간-방사능 곡선을 구해야 하는 방법적인 문제에 제한이 되어 왔다. 따라서 이러한 오차요인을 줄이고자 하는 연구가 진행되고 있는데, 부분체적 효과는 PET 기기의 해상도 등에 의존하는 것으로서 아직까지 확립된 최적방법은 없으나, 심근벽운동에 의한 오차는 입력함수를 좌심방에서 구하고 좌심방-좌심실간의 시간지연을 보정하여 적용하는 방법이 시도되고 있다. 그러나 dynamic PET 영상을 이용하는 경우 각 frame당 계수가 정적영상에 비하여 적어지기 때문에 좌심방에서 입력함수를 구하기가 용이하지 않은 난점이 있으며, 좌심방과 좌심실간의 시간지연을 구하는데도 convolution 방법 등의 추가적인 데이터 처리가 필요하다. 본 연구에서 저자들은 Rb-82의 짧은 반감기와 심근 PET 영상의 낮은 계수율때문에 좌심실에서 입력함수를 구하는 방법을 사용하였으며, 관심영역의 크기를 좌심실크기의 70%로 하여 심근벽운동효과를 줄였다. 좌심실 입력함수의 관심영역을 설정방식에 따라 부분체적 효과에 의한 혈류 예측오차를 초래할 수 있으나, Rb-82의 낮은 계수율 특성에서 비롯되는 좌심실영역 설정의 어려움 때문에 관찰이 용이한 심근을 기준으로 하여 관심영역의 크기에 따른 좌심실 계수를 조사한 후 평균 화소계수의 분포가 균일한 범위에서 최대의 크기로 관심영역을 설정하여 낮은 계수율에 따른 입력함수의 변화요인을 줄이고자 하였다.

Dynamic PET 영상은 단시간에 여러 frame의 방대한 데이터를 저장해야 하기 때문에 한정된 컴퓨터메모리로는 모든 frame을 저장할 수 없으며, frame당 촬영시간을 너무 작게 하면 계수율이 낮아 관심영역을 설정할 수 없기 때문에 본 연구에서는 5, 10 및 20초의 불연속 시간간격으로 데이터를 얻은 후 선형보간(linear interpolation)을 적용하여 5초의 시간해상도를 갖는 데이터를 사용하였다.

방사능의 섭취와 제거 모델에서는 지수함수에 의한 보간방법이 선형보간법에 비하여 우월하나, Rb-82와 같이 반감기가 짧고 제거시간이 빠른 경우에는 충분한 시간이 지난 후에는 선형적 보간방법을 적용할 수가 있겠다. 또한 측정데이터를 혈류모델에 적용하는 경우 dynamic PET 영상의 각 frame내 계수는 항상 균일하지는 않다. 따라서 측정 관심영역 데이터를 그대로 적용하는 경우 혈류예측모델이 수렴하지 않는 점을 보완하기 위하여 Levenberg-Marquardt 방법에 의하여 측정데이터를 다중 지수함수로 곡

선정함하므로써 비교적 안정된 혈류예측이 가능하였다.

PET을 이용한 혈류측정 모델은 Patlak 등이 제안한 바 있는 선형회귀방법이 보편적으로 사용되어 왔으나, 본 연구에서는 Kety-Schmidt 방법에 Mejia¹⁵⁾ 등이 국소 뇌혈류 측정에 적용한 바 있는 이중적분방법을 심근에서의 Rb-82 배설계수로 보정, 적용하여 혈류를 측정하는 방법을 모색하였다. 이중적분법은 선형회귀방법에 비하여 혈류와 심근섭취간의 선형적 가정을 배제하기 때문에 보다 용이하고 정확한 방법이 될 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Patlak CS, Blasberg RG and Fenstermacher: *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data*, J. Cereb. Blood Flow and Metab., Vol. 3, No. 1, 1983
2. Herholz K and Patlak CS: *The influence of tissue heterogeneity on results of fitting nonlinear model equations to regional tracer uptake curves-With an application to compartment models used in positron emission tomography*, J Cereb Blood Flow Metab 7: 214-229, 1987
3. Herrero P, Markham J, Shelton ME, et al: *Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with Rubidium-82 and positron emission tomography*, Circulation 82(4): 1377-1386, 1990
4. Herrero P, Markham J, Shelton ME, and Bergman SR: *Implementation and evaluation of a two-compartment model for quantification of myocardial perfusion with Rubidium-82 and positron emission tomography*, Circulation Research 70(3): 496-507, 1992
5. Herrero P, Markham J, and Bergman SR: *Quantitation of myocardial blood flow with H₂¹⁵O and positron emission tomography-Assessment and error analysis of a mathematical approach*, J Comp Assist Tomo 13(5):862-873, 1989
6. Gould KL, Yoshida K, Hess MJ, et al: *Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the Potassium analog Rubidium-82 for assessing infarct size in man by PET*, J Nuc Med 32(1):1-9, 1991
7. Lammertsma AA, Silva RD, Araujo L, et al: *Measurement of regional myocardial blood flow using C¹⁵O₂ and positron emission tomography-comparison of tracer models*, Clin Phys Physio Meas 13(1):1-20, 1992
8. Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, et al: *Direct comparison of N-13 ammonia and O-15 water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microsphere*, Circulation 87(2): 512-525, 1993
9. Schelbert HR: *Cardiac PET-Microcirculation and substrate transport in normal and diseased human myocardium*, Ann Nucl Med 8(2):91-100, 1994
10. Lammertsma AA, Frackowiack RSJ, Hoffman JM, et al: *The C¹⁵O₂ build-up technique to measure regional cerebral blood*

- flow and volume of distribution of water. J Cereb Blood Flow Metab* 9:461-470, 1989
11. Lammertsma AA, Cunningham VJ, Deiber MP, et al: *Combination of dynamic and integral methods for generating reproducible functional CBF images. J Cereb Blood Flow Metab* 10: 675-686, 1990
 12. Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, et al: *Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and ¹⁵O water. J Cereb Blood Flow Metab* 3 :141-153, 1983
 13. Hoffman EJ, Huang SC, and Phelps: *Quantitation in positron emission tomography-Effect of object size. J Comp Assist Tomo* 3(3):301-308, 1979
 14. Raylman RR, Caraher JM, and Hutchins GD: *Sampling requirements for dynamic cardiac PET studies using image-derived input functions. J Nucl Med* 34(3):440-447, 1993
 15. Mejia MA, Itoh M, Watabe H, et al: *Simplified nonlinearity correction of Oxygen-15-Water regional cerebral blood flow images without blood sampling. J Nuc Med* 35(11):1870-1877, 1994

국문초록

Rb-82 dynamic PET과 이중적분법에 의한 국소 심근 혈류측정 연구를 시행하고자 실험 개를 이용한 심근 경색 모델과 허혈성 심근질환에서 좌심실 입력함수에 의한 정상 및 관류결손 심근에서의 혈류를 측정하였다. 이중적분법이 선형회귀모델에 의한 혈류측정방법에 비하여 안정도가 높고 심근내 혈류가 선형적인 가정을 배제할 수 있어 사용 가능한 방법이 될 수 있음을 확인하였다.