

[I-123]IPT 약역학 컴퓨터시뮬레이션을 이용한 민감도 측정 및 간편화된 운반체 정량분석 방법들의 비교분석 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 핵의학과*, 이과대학 물리학과†

손혜경*† · 김희중* · 나상균† · 이희경*

= Abstract =

The Measurement of Sensitivity and Comparative Analysis of Simplified Quantitation Methods to Measure Dopamine Transporters Using [I-123]IPT Pharmacokinetic Computer Simulations

Hye-Kyung Son, M.S.*†, Hee-Joung Kim, Ph.D.*, Sang Kyun Nha, Ph.D.†,
and Hee Kyung Lee, M.D.*

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Department of Physics †,
University of Ulsan*

Recently, [I-123]IPT SPECT has been used for early diagnosis of Parkinson's patients(PP) by imaging dopamine transporters. The dynamic time activity curves in basal ganglia(BG) and occipital cortex(OCC) without blood samples were obtained for 2 hours. These data were then used to measure dopamine transporters by operationally defined ratio methods of (BG-OCC)/OCC at 2 hrs, binding potential $R_v = k_3/k_4$ using graphic method or $R_A = (ABBG - ABOCC)/ABOCC$ for 2 hrs, where ABBG represents accumulated binding activity in basal ganglia($\int_0^{120min} BG(t)dt$) and ABOCC represents accumulated binding activity in occipital cortex($\int_0^{120min} OCC(t)dt$).

The purpose of this study was to examine the IPT pharmacokinetics and investigate the usefulness of simplified methods of (BG-OCC)/OCC, R_A , and R_v which are often assumed that these values reflect the true values of k_3/k_4 . The rate constants K_1 , k_2 , k_3 and k_4 to be used for simulations were derived using [I-123]IPT SPECT and aterialized blood data with a standard three compartmental model. The sensitivities and time activity curves in BG and OCC were computed by changing K_1 and k_3 (only BG) for every 5min over 2 hours. The values (BG-OCC)/OCC, R_A , and R_v were then computed from the time activity curves and the linear regression analysis was used to measure the accuracies of these methods.

The rate constants K_1 , k_2 , k_3 , k_4 at BG and OCC were $1.26 \pm 5.41\%$, $0.044 \pm 19.58\%$, $0.031 \pm 24.36\%$, $0.008 \pm 22.78\%$ and $1.36 \pm 4.76\%$, $0.170 \pm 6.89\%$, $0.007 \pm 23.89\%$, $0.007 \pm 45.09\%$, respectively. The Sensitivities for $((\Delta S/S)/(\Delta k_3/k_3))$ and $((\Delta S/S)/(\Delta K_1/K_1))$ at 30min and 120min were measured as (0.19, 0.50) and (0.61, 0.23), respectively. The correlation coefficients and slopes of ((BG-OCC)/OCC, R_A , and R_v) with k_3/k_4

이 논문은 일부 동위원소 개발연구 연구비 지원(CRAM 1-4)과 일부 아산생명과학연구소 연구비 지원에 의한 것임.
책임저자: 김희중 서울시 서대문구 신촌동 124 연세대학교 의과대학 핵의학과 Tel (Fax): 361-5753

were (0.98, 1.00, 0.99) and (1.76, 0.47, 1.25), respectively.

These simulation results indicate that a late [I-123]IPT SPECT image may represent the distribution of the dopamine transporters. Good correlations were shown between (BG-OCC)/OCC, R_A or R_V and true k_3/k_4 , although the slopes between them were not unity. Pharmacokinetic computer simulations may be a very useful technique in studying dopamine transporter systems.

Key Words : Sensitivity, Ratio Methods, IPT, SPECT, Dopamine Transporters

서 론

최근 국내에서 [I-123]으로 표지된 β -CIT 또는 IPT 등의 방사배위자와 단일광자방출전산화단층촬영(SPECT)을 이용하여 도파민 운반체 영상의 임상적 응용 가능성을 보인 바 있다^{1, 2)}. 이런 방사배위자들을 이용한 도파민 운반체의 체내 영상화는 각종 운반체의 분포와 작용제 및 길항제의 운반체 결합을 연구하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 운반체 분포 또는 양의 변동과 관련이 있는 것으로 알려진 파킨슨병 또는 뚜렛 증상과 같은 운동질환 등의 병태생리를 이해하고 진단하는데 이용될 수 있을 것이다³⁻⁵⁾. 한 예로 국내에서 [I-123] β -CIT 또는 [I-123]IPT와 SPECT로 얻은 동적 시간방사능곡선을 이용, 도파민 신경전달물질의 반정량적분석 가능성과 신경전달물질량의 변동과 관련된 파킨슨병의 조기진단 가능성을 보인바 있다^{1, 2)}. [I-123]IPT를 예로 보면 선조체(basal ganglia(BG))와 후두엽(occipital cortex(OCC))에서의 시간방사능곡선을 2시간동안 얻은 후 이 데이터를 2시간에서 (BG-OCC)/OCC로 표현된 특이결합/비특이결합비를 이용한 방법, 면적비를 이용한 방법인 (ABBG-ABOCC)/ABOCC, 또는 그래프적 분석 방법에 의해 도파민 운반체의 양과 관련된 지표를 측정하는데 이용한다. 이 때 ABBG는 선조체에서의 축적된 방사능인 $\int_0^{120\text{min}} \text{BG}(t)dt$ 로 나타내고 ABOCC는 후두엽에서의 축적된 방사능인 $\int_0^{120\text{min}} \text{OCC}(t)dt$ 로 나타낸다.

주사 후 30분, 60분, 90분, 115분 영상을 각각 분석하였을 때 30분에는 정상인과 파킨슨 환자의 구별이 어려웠으나 시간이 지날수록 구별이 좋아졌으며 115분에 구분이 가장 좋은 것으로 나타났다. 그러나 현재 사용하고 있는 이러한 방법이 정상인 또는 파킨슨병 환

자를 구별하는 지표로, 즉 상대적으로 정상인의 (BG-OCC)/OCC 또는 (ABBG-ABOCC)/ABOCC 값이 파킨슨 환자의 그들 값보다 크다 또는 작다로 말할 수는 있으나 그들 값이 얼마나 정확하게 운반체의 양을 나타낼 수 있는지는 알지 못한다. 또한 많은 환자의 경우 움직이지 않고 2시간 동적 시간방사능곡선을 얻는 것은 매우 어려운 것으로 생각된다.

이 연구의 목적은 [I-123]IPT SPECT 데이터를 이용하여 2시간 동적 시간방사능곡선을 얻었을 때의 약역학 특성을 관찰하고 간편화된 정적영상을 얻을 수 있는가의 가능성과 그 경우 컴퓨터시뮬레이션을 이용하여 도파민 운반체량의 변화를 어느 정도 반영하는가를 측정하고자 하는 것이었다. 간편화된 방법을 이용하여 정적영상을 획득하였을 때 그 영상은 혈류, 도파민 운반체량, 시간에 따라 변하기 때문에 주어진 시간에 얻은 데이터가 우리가 측정하고자 하는 도파민 운반체량의 변화를 반영하는가, 만약 반영한다면 얼마만큼 반영하는가하는 것을 측정하는 것은 매우 중요하다. 운반체량을 측정하는 영상조건은 혈류의 변화량에 대해 특이결합/비특이결합비값의 변화(혈류 민감도)가 작아야 하고, 도파민 운반체량의 변화량에 대해 이들 값의 변화(운반체량의 민감도)가 매우 커야 한다는 것이다. 운반체량의 민감도가 최대이고 혈류의 민감도가 최소일 때 특이결합/비특이결합비의 측정값은 원래 변수인 운반체량의 참값의 변동에 따라 많이 변하므로 이상자와 정상인을 분별하는 식별능력이 높아진다. 그러나 이런 특성을 정량적으로 분석하려면 컴퓨터시뮬레이션을 해야 하고 컴퓨터시뮬레이션시 사용되는 속도상수들의 값이 얼마나 정확한가에 따라 결과가 달라지므로 정확한 속도상수 값을 이용하는 것이 매우 중요하다. 여러 논문에서 제시한 바와 같이 속도상수를 얻는 한 방법은 이미 발표된 논문에서 그 값들을 얻거나¹⁰⁾ 혈류데이터와 조직데이터, 그리고 삼구획 모형을 이용하여 속도상

수를 측정하고 이들 값을 이용하는 것이며, 본 저자들은 후자의 방법에 의해 얻은 속도상수값을 이용하였다.

또한 몇몇 가능한 영구적 평형상태가 존재할 수 있다.

$$[L(t)/C_p(t)]_{eq} \approx K_1/k_2 \quad (3)$$

$$[R(t)L(t)/RL(t)]_{eq} \approx k_4/k_{on} \quad (4)$$

이 경우 식 (3)에서 식 (5)를 얻을 수 있다.

$$L_{eq} = K_1 C_p / k_2 \quad (5)$$

또한 식 (4)를 RL_{eq} 에 대해 정리하면

$$RL_{eq} = k_{on} R_{eq} L_{eq} / k_4 \quad (6)$$

위에서 평형상태시 R_{eq} 는 전체 운반체량 R_t 에서 운반체와 결합한 방사배위자 RL 을 뺀 값이다.

$$R_{eq} = R_t - RL_{eq} \quad (7)$$

식 (6)의 R_{eq} 대신 식 (7)값을 대치하고 RL_{eq} 에 대해 정리하면

$$RL_{eq} = k_{on} R_{eq} L_{eq} / k_4 = R_t / [1 + k_4 / (k_{on} L_{eq})] \quad (8)$$

식 (8)의 L_{eq} 대신 식 (5)값을 대입하면

$$\begin{aligned} RL_{eq} &= \frac{k_{on} R_{eq} L_{eq}}{k_4} \\ &= \frac{R_t}{[1 + k_4 / (k_{on} L_{eq})]} \\ &= \frac{R_t}{[1 + k_4 / (k_{on} K_1 C_p / k_2)]} \end{aligned} \quad (9)$$

으로 정의된다. 따라서 운반체 R_t 의 변화량에 대한 L_{eq} 와 RL_{eq} 의 민감도를 보면

$$(\partial L_{eq} / \partial R_t) / (L_{eq} / R_t) = 0 \quad (10)$$

$$(\partial RL_{eq} / \partial R_t) / (RL_{eq} / R_t) = 1 \quad (11)$$

이 되며 이것은 평형상태에서는 운반체가 풍부한 영역의 선조체는 운반체 민감도가 1이 되고 운반체가 거의 없는 영역인 후두엽의 운반체 민감도는 0이 되는 것을

이 론

삼구획 역학모형

구획의 구획을 가진 표준 삼구획 모형(Fig. 1)을 사용했으며 이것은 동역학적 변수의 측정과 이 변수를 이용하여 조직곡선을 시뮬레이션하는데 이용하였다. 동역학적 변수는 $C_p(t)$ (신진대사가 일어나지 않은 모세관 혈장 방사배위자), K_1 (모세관 혈장에서부터 뇌에 전송되는 방사배위자의 전송에 관련된 1차 속도상수), $L(t)$ (결합 또는 비결합과 비특이적으로 뇌에 결합되는 방사배위자), k_2 (뇌로부터 모세관 혈장으로 전송되는 1차 속도상수), $R(t)$ (결합되지 않은 운반체 R), k_{on} (L 에서 R 로 결합하는 2차 속도상수), k_3 (L 에서 RL 로의 결합에 대한 1차 속도상수), $RL(t)$ (운반체 R 과 방사배위자의 혼합), k_4 (RL 로부터 L 의 분리에 대한 1차 속도상수), R_t 는 운반체에 대응되는 총 농도이다^{6,7}. 구획 모형의 수학적 해는 이미 이전부터 언급되어왔다^{6,8}. 각 구획에서의 방사배위자 농도는 Fig. 1로부터 유도하여 식 (1), (2)로 나타낼 수 있다.

$$\frac{dL(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_{on} R) L(t) + k_4 RL(t) \quad (1)$$

$$\frac{dRL(t)}{dt} = k_{on} (R) L(t) - k_4 RL(t) \quad (2)$$

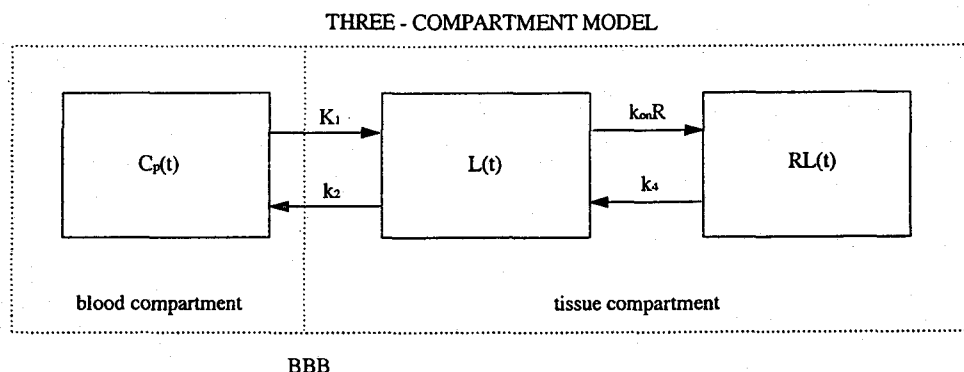


Fig. 1. Three compartment model used to describe IPT kinetics; C_p =arterial plasma concentrations; L =free tissue concentration in the basal ganglia; RL =specifically bound tissue concentration in the basal ganglia; K_1 =first-order rate constant for transfer of radioligand from capillary plasma to brain; k_2 =first-order rate constant for transfer of radioligand from brain to capillary plasma; k_{on} =second-order rate constant for binding of L to R ; k_4 =first-order rate constant for dissociation of L from RL ; R =the unoccupied transporter.

의미한다. 반면에 혈류량 K_1 의 변화량에 대한 L_{eq} 와 RL_{eq} 의 민감도를 보면

$$\frac{(\partial L_{eq}/\partial K_1)}{(L_{eq}/K_1)} = 1 \quad (12)$$

$$\frac{(\partial RL_{eq}/\partial K_1)}{(RL_{eq}/K_1)} = \frac{1}{1 + \frac{K_1 k_{on} C_p}{k_2 k_4}} \quad (13)$$

이 되며 이것은 평형상태에서는 운반체 민감도와는 달리 운반체가 거의 없는 영역인 후두엽의 혈류 민감도는 1이 되고 운반체가 풍부한 영역의 선조체는 혈류 민감도가 K_1 , k_{on} , C_p , k_2 그리고 k_4 등의 함수인 값을 갖는 것을 알 수 있다.

그러나 평형상태가 아닌 일반적 상태에서는 위의 식 (1) - (2)를, 운반체의 전체량은 운반체와 방사배위자가 결합한 양에 비해 매우 크다는, $RL \ll R_t$ 라는 가정과 혈류 데이터는 간단히 지수함수로 나타낼 수 있다는, $C_p(t) = C_0 e^{-kt}$ 라는 가정하에 분석적으로 풀거나 또는 수치적으로 IMSL 서브루틴 DGEAR⁶⁾에 의한 일반적인 경우에 대해 풀 수 있다. 분석적 해를 보면

$$RL(t) = K_1 k_{on} R C_0 \left[\frac{\exp(-kt) + [(r_2 + k) \exp(r_1 t) - (r_1 + k) \exp(r_2 t)] / (r_1 - r_2)}{(r_2 + k)(r_1 + k)} \right] \quad (14)$$

$$L(t) = K_1 C_0 \left[\frac{(k_4 + r_2)/(k + r_2) - (k_4 + r_1)/(k + r_1)}{\exp(-kt) + (k_4 + r_1) \exp(r_1 t)/(k + r_1) - (k_4 + r_2) \exp(r_2 t)/(k + r_2)} \right] \times \quad (15)$$

위 식에서 r_1 과 r_2 는 각각

$$r_1 = \frac{-(k_2 + k_{on} R + k_4) - \sqrt{[(k_2 + k_{on} R + k_4)^2 - 4k_2 k_4]}}{2} \quad (16)$$

$$r_2 = \frac{-(k_2 + k_{on} R + k_4) + \sqrt{[(k_2 + k_{on} R + k_4)^2 - 4k_2 k_4]}}{2} \quad (17)$$

이다. 분석적 해는 높은 방사능 또는 방사배위자에 의한 운반체 점유가 무시가능한 정도라고 가정했을 때의 수치적 해와 동등하다. 식 (14)-(15)에서 볼 수 있듯이 매시간 t 에서 $RL(t)$ 와 $L(t)$ 는 K_1 에 직접적으로 비례한다. 그래서 전체 시간간행동안 국소 방사능이 방사배위자 전달에 있어 변화를 상당히 크게 반영할 것이라는 것을 생각할 수가 있다. 그러나 종종 K_1 이 변화하는 경우는 k_2 의 변화에 대응해 연관될 수 있다. 이 k_2 의 K_1 과의 관련은 K_1 의 변화에 대해 부분적인 보정을 가능하게 해준다. 이런 내용을 직관적으로 이해하는 것은 식 (14)-(15)가 보여주듯이 매우 어려우므로 컴퓨터시뮬레이션을 통해 혈류 변화 또는 운반체 변화에 대해 평형상태를 가정하지 않은 일반 상황에서 우리가

측정하는 특이결합/비특이결합비 (BG-OCC)/OCC가 얼마나 민감한가를 연구하고 그 외 임상에서 사용되는 그래프적 분석 또는 면적비를 이용한 방법등의 정확성을 측정해보고자 한다.

그래프적 분석 방법

생리학적 계에서 표지된 약품의 추적자량의 동역학은 1차 선형 미분방정식으로 설명할 수 있다. 입력함수는 일반적으로 표지된 약을 순간주사한 후 얻게된다. 동맥혈장 방사능은 추적자의 섭취와 손실의 지배를 받는 미분방정식의 driving function으로 나타낸다. 순간주사 후 국소 시간방사능곡선을 이용한 간편화된 그래프적 분석 방법은 배위자분포체적의 비로 유도된다^{9, 10)}.

$$\frac{\int_0^t C_{BG}(t) dt}{C_{BG}(t)} = a \frac{\int_0^t f C_a(t) dt}{C_{BG}(t)} + b \quad (18)$$

$$\frac{\int_0^t C_{OCC}(t) dt}{C_{OCC}(t)} = a' \frac{\int_0^t f C_a(t) dt}{C_{OCC}(t)} + b' \quad (19)$$

이때 $C_{BG}(t)$ 는 평형상태에서 선조체에서의 방사능, C_a 는 동맥혈장 농도, $C_{OCC}(t)$ 는 평형상태에서 후두엽에서의 방사능, f 는 총 신진대사 중 혈장에서 배위자의 농도에 대해 보정된 자유량을 각각 나타낸다.

$\int_0^t f C_a(t)$ 를 소거하기 위해 식 (18)과 (19)를 연산하면

$$\frac{\int_0^t C_{BG}(t) dt}{C_{BG}(t)} = \left(\frac{a}{a'} \right) \frac{\int_0^t C_{OCC}(t) dt}{C_{BG}(t)} + \left(-\frac{ab'}{a'} \right) \frac{C_{OCC}(t)}{C_{BG}(t)} + b \quad (20)$$

을 얻을 수 있다. 식 (20)은 부분회귀상수 a/a' , $-ab'/a'$ 와 b 를 가진 다중선형 방정식이다. 이런 선형관계가 그래프 그리기 방법을 사용하여 분석될 수 없다하더라도 이 계수는 다중회귀분석에 의해 얻을 수 있다. 계수 a/a' 는 아래 식에서처럼 평형분포체적과 관련된다¹⁰⁾.

$$\frac{a}{a'} = \frac{V_2 + V_3 + V_P}{V_2 + V_P} \quad (21)$$

식 (21)에서 특이결합 영역에서 차지하는 혈장체적 V_P 를 무시하고, 특이결합 영역의 분포체적 V_2 와 비특이결합 영역의 분포체적 V_3 가 같고 특이결합 영역의 K_1/k_2 비가 비특이결합 영역의 K_1/k_2 와 같다고 가정하면 식 (21)은 아래와 같이 다시 쓸 수 있다.

$$R_V = \frac{V_3}{V_2} = \frac{k_3}{k_4} = \frac{a - a'}{a'} = \frac{a}{a'} - 1 \quad (22)$$

위 식에서 V_2 와 V_3 는 비특이적 구획과 특이적 구획에서의 체적을 나타낸다.

면적비를 이용한 방법

임의의 계가 만약 다른 시간에 두 추적자를 순간주사방법에 의하여 같은 반응을 얻을 수 있다면, 즉 단지 입력시 소요시간의 차이에 의해서만 다르게 반응한다면, 그 계는 주어진 시간동안 항정상태에 있게 된다¹¹⁾. 즉, 추적자반응에 영향을 줄 수 있는 모든 인자들이 일정하게 유지될 때 계는 항정상태에 놓이게 되는 것이다. 이러한 항정상태원리는 가역적으로 결합하는 배위자에 대해 응용가능하다. 따라서 항정상태원리에 의해 배위자의 국소 평형분포체적 V 는 식 (23)과 같이 나타낼 수 있다:

$$V = \frac{\int_0^{\infty} C_{RB}(t)dt}{\int_0^{\infty} fC_a(t)dt} \quad (23)$$

위 식에서 $C_{RB}(t)$ 와 $C_a(t)$ 는 각각 국소 뇌 방사능과 동맥혈장 농도를, 그리고 f 는 총 신진대사 중 혈장에서 배위자의 농도에 대해 보정된 자유량을 나타낸다. 그래프적 분석 방법에서처럼 $fC_a(t)$ 를 소거하여 선조체와 후두엽에 관한 2개 식을 각각 세울 수 있다. 이 2개의 식에 의해 특이결합과 비특이결합 방사능곡선에 대한 면적(R_A)의 비는 아래식과 같다¹⁰⁾.

$$R_A = \frac{\int_0^t C_{BC}(t)dt - \int_0^t C_{OCC}(t)dt}{\int_0^t C_{OCC}(t)dt} \rightarrow \frac{(V_3 + V_2) - V_2}{V_2} = \frac{V_3}{V_2} = \frac{k_3}{k_4} (t \rightarrow \infty) \quad (24)$$

방 법

식 (1)과 (2)의 수학적 해에 대해 C_p 는 2가지 방법으로 계산하였다⁶⁾. 하나는 신진대사가 보정된 피곡선의 선형 삽입법에 의해, 또 한가지는 최고점에서 시작하는 삼지수함수적 붕괴에 의한 것이다. 한편 [I-123]IPT와 SPECT로 얻은 2시간 동적 선조체 시간방사능곡선, 동적 피 시간방사능 곡선, 그리고 표준 삼구획 역학 모형을 이용하여 K_1 , k_2 , k_3 , k_4 속도상수들을 획득하였다. 이론에서 언급된 바와 같이 $k_3 = k_{on}R(t)$ 에서 $R_t \gg RL$ 인 경우 $R(t)$ 는 언제나 R_t 와 같고 $k_3 = k_{on}R_t$ 라

는 상수로서 R_t 를 변화시키는 것은 곧 k_3 를 변화시키는 것과 같다. 따라서 얻어진 속도상수들 중 혈류공급과 관련된 K_1 과 도파민 운반체량과 관련된 k_3 의 양을 -80%에서 +80%까지 변경하면서 5분부터 5분씩 증가하여 120분까지의 혈류와 도파민 운반체의 민감도를 측정하였다. 혈류 민감도는 혈류의 변화량에 대한 신호의 변화량으로 정의되고 도파민 운반체 민감도는 도파민 운반체의 변화량에 대한 신호의 변화량으로 정의되며 각각 식 (25)과 (26)로 표현할 수 있다.

$$\text{혈류 민감도} : \frac{\partial S/S}{\partial K_1/K_1} \quad (25)$$

$$\text{도파민 운반체 민감도} : \frac{\partial S/S}{\partial k_3/k_3} \quad (26)$$

Δ 가 $0 < \Delta \leq 0.1$ 의 범위에서 고정된 상수일 때 $\partial S/S / \partial k_3/k_3$ 는 수학적으로 $\{S[(1+\Delta)k_3] - S[k_3]\}/S / \{[(\Delta)(k_3)]/k_3\}$ 로써 계산하였으며 $(\partial S/S) / (\partial K_1/K_1)$ 도 유사한 방법으로 계산하였다⁶⁾. 속도상수 k_3 를 -80%에서 +80%까지 변경한 변수를 이용하여 선조체와 후두엽에서의 시간방사능곡선을 5분부터 120분까지 계산하였다. 비 (BG-OCC)/OCC와 R_A 를 시간방사능곡선으로부터 계산하였고 그래프적 분석 방법에 의한 R_V 값은 식 (20)과 상용프로그램을 이용한 다중선형곡선 그리기 방법을 이용하여 구했다. 이 방법들의 정확도를 측정하기 위해 실제 k_3/k_4 값과 각각의 결과를 선형회귀분석을 하여 그 상관계수와 기울기를 분석하였다.

결 과

역학모형을 이용하여 얻은 선조체와 후두엽에서의 K_1 , k_2 , k_3 , k_4 속도상수는 각각 $1.26 \pm 5.41\%$, $0.043 \pm 19.58\%$, $0.031 \pm 24.36\%$, $0.0078 \pm 22.78\%$ 와 $1.36 \pm 4.76\%$, $0.170 \pm 6.89\%$, $0.007 \pm 23.89\%$, $0.007 \pm 45.09\%$ 이었다(Fig. 2). 선조체에서의 이들 속도상수를 이용하여 얻은 혈류의 민감도를 반영하는 $(\partial S/S) / (\partial K_1/K_1)$ 과 도파민 운반체의 민감도를 반영하는 $(\partial S/S) / (\partial k_3/k_3)$ 값은 Table 1과 같고 선조체에서의 속도상수 중 K_1 , k_3 를 30% 증가시키거나 감소시켰을때의 $\partial S/S / \partial K_1/K_1$ 과 $\partial S/S / \partial k_3/k_3$ 는 각각 Table 2와 같다. 위에서 k_3 를 이용하여 운반체의 민감도를 측정하는 것은 [I-123]IPT와 같이 높은 비방사능에서는 시간에 따른 자유 운반체량 $R(t)$ 가 전체 운반체량 R_t 와 거의

같이 되고 그 결과 k_3 는 $k_{on}R_1$ 가 되어 운반체량 R_1 가 변하면 곧 k_3 가 변한 것과 같아 k_3 에 대한 운반체 민감도가 R_1 에 대한 운반체 민감도를 나타낸다. Fig. 3은 도파민 운반체의 양을 -80%에서 +80%까지 10%씩 증가시키면서 변화시켰을 때 시간에 따른 선조체의 시간방사능곡선(A), 도파민 운반체의 민감도(B), 혈류 민감도의 변화(C)를 각각 보여주고 있다(Fig. 3). Fig. 3의 A에서 운반체량의 변화에 따른 선조체의 시간방사능곡선의 계수의 변화가 시간에 따라 증가하고 있음을 볼 수가 있으며 시간의 변화에 대한 도파민 운반체의 변화(Fig. 3(B))는 도파민 운반체의 민감도가 시간에 따라서 증가하고 있음을 알 수가 있다. Fig. 3(C)에서는 혈류 민감도가 시간이 지날수록 전반적으로 감소하는 것을 볼 수가 있다. 또한 혈류량을 -80%에서 +80%까지 10%씩 증가시키면서 변화시켰을 때 시간에 따른 선조체의 시간방사능곡선(A), 도파민 운반체의 민감도(B), 혈류 민감도의 변화(C)를 Fig. 4에서 보여주고 있다. Fig. 4의 A에서 혈류의 변화에 대한 조직방사능계수의 변화가 시간에 따라 감소되고 Fig. 4(B)에서는 도파민 운반체의 민감도가 시간이 지남에 따라 전반적으로 증가함을 각각 볼 수가 있다. Fig. 4(C)에서 혈류 민감도는 시간이 흐름에 따라 전반적으로 감소하며 혈류량을 감소시켰을 때 민감도가 증가하고 혈류량을 증가시켰을 때 민감도가 감소함을 알 수가 있다. 한편 k_3/k_4 로 나타내어지는 결합능값을 참고값으로 정했을 때 특이결합/비특이결합의 비로 정의된 (BG-OCC)/OCC비(Fig. 5(A)), 면적비를 이용한 방법인 R_A (Fig. 5(B)), 그래프적 분석 방법(Fig. 5(C))으로 구한 R_V 값들 사이에 좋은 상관계수값을 가짐을 알 수가 있었다. k_3/k_4 에 대한 (BG-OCC)/OCC와 R_A , R_V 간의 상관계수와 기울기는 각각 0.983, 0.984, 0.999와 1.76, 0.47, 1.25로 모두 높은 상관계수값을 가졌으며 R_V 값은 기울기도 1에 가까운 값

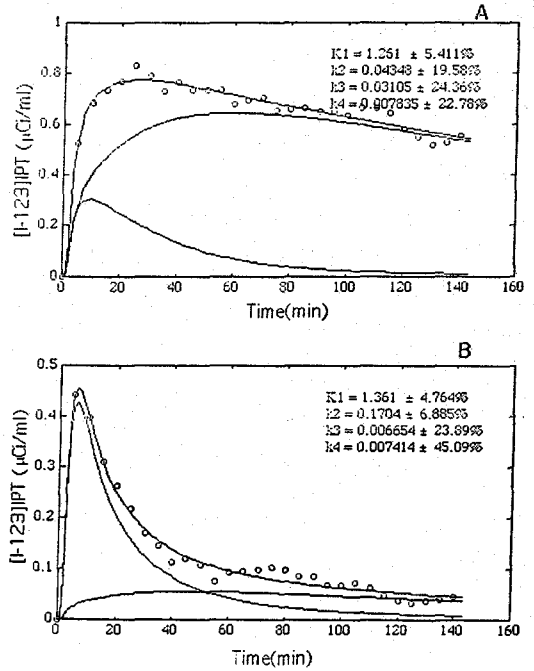


Fig. 2. Rate constants at basal ganglia(A) and occipital cortex(B) derived from three-compartmental model using metabolite corrected input function and dynamic SPECT IPT data. Open circles represent measured dynamic data. Solid line represents fitted data. Solid line in the middle of Fig 2A represents specifically bound tissue concentration in the basal ganglia. Solid line at the bottom of Fig 2A represents free tissue concentration in the basal ganglia.

Table 1. Dopamine Transporter and Blood Flow Sensitivities

시간(분)	$\partial S/S / \partial K_1/K_1$	$\partial S/S / \partial k_3/k_3$
30	0.50	0.19
60	0.35	0.40
90	0.29	0.53
120	0.23	0.61

Table 2. Dopamine Transporter and Blood Flow Sensitivities, When Rate Constants K_1 and k_3 were changed -30% or +30% at Basal Ganglia

시간 (분)	K_1 을 30% 감소시켰을 때		K_1 을 30% 증가시켰을 때		k_3 를 30% 감소시켰을 때		k_3 를 30% 증가시켰을 때	
	$\frac{\partial S/S}{\partial K_1/K_1}$	$\frac{\partial S/S}{\partial k_3/k_3}$	$\frac{\partial S/S}{\partial K_1/K_1}$	$\frac{\partial S/S}{\partial k_3/k_3}$	$\frac{\partial S/S}{\partial K_1/K_1}$	$\frac{\partial S/S}{\partial k_3/k_3}$	$\frac{\partial S/S}{\partial K_1/K_1}$	$\frac{\partial S/S}{\partial k_3/k_3}$
30	0.62	0.13	0.40	0.23	0.44	0.16	0.54	0.20
60	0.47	0.34	0.27	0.48	0.25	0.39	0.42	0.40
90	0.40	0.43	0.22	0.60	0.18	0.55	0.36	0.50
120	0.34	0.51	0.16	0.68	0.13	0.64	0.30	0.57

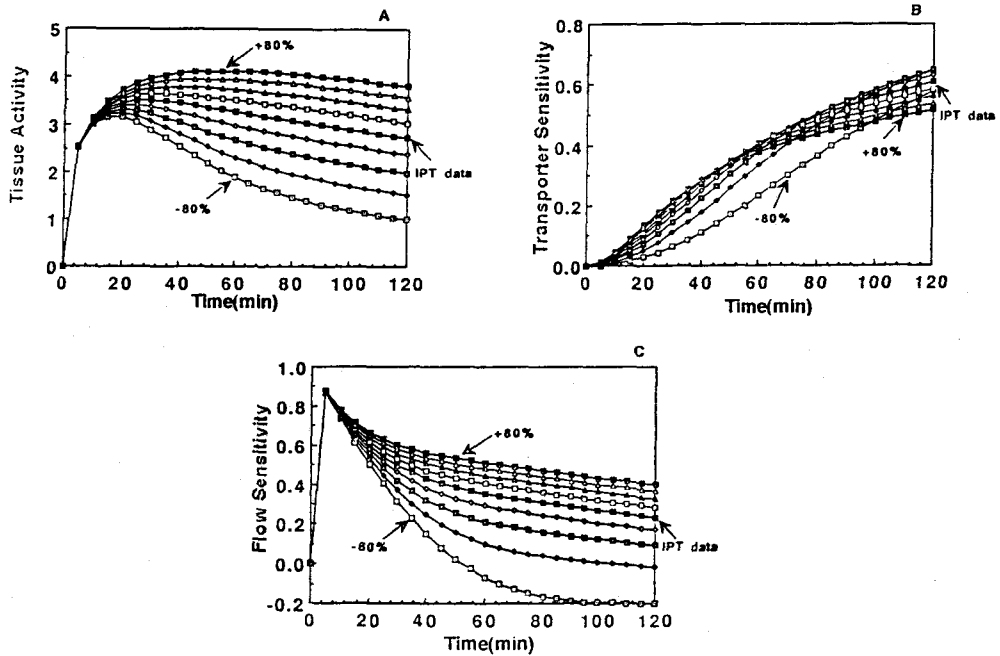


Fig. 3. Simulated time activity curves in the basal ganglia(A), transporter sensitivity(B), and flow sensitivity(C) as a function of time, when transporter concentration was changed from -80% to +80%.

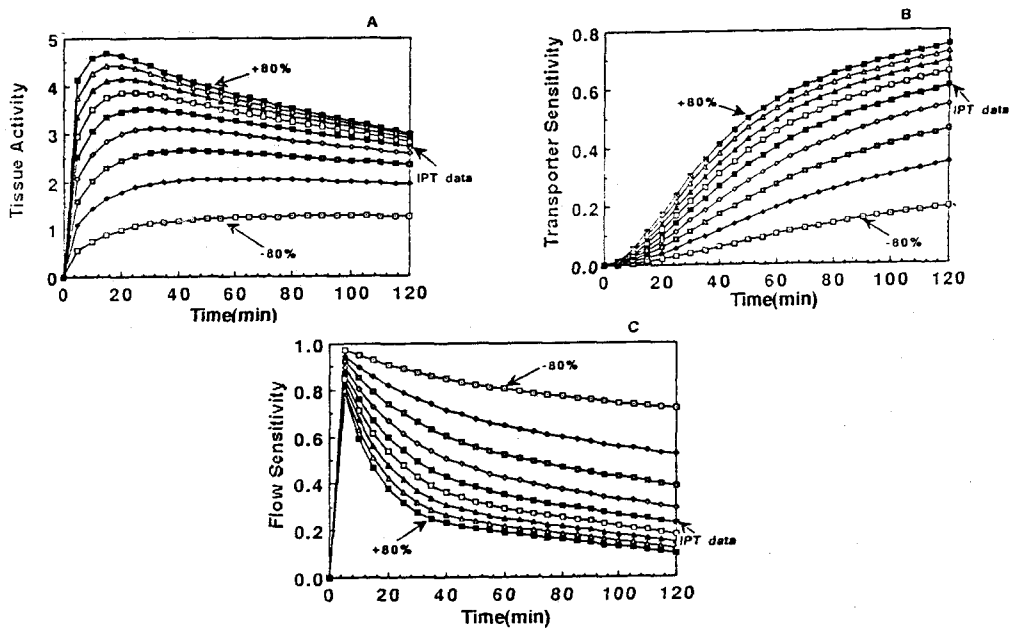


Fig. 4. Simulated time activity curves in the basal ganglia(A), transporter sensitivity(B), and flow sensitivity(C) as a function of time, when blood flow was changed from -80% to +80%.

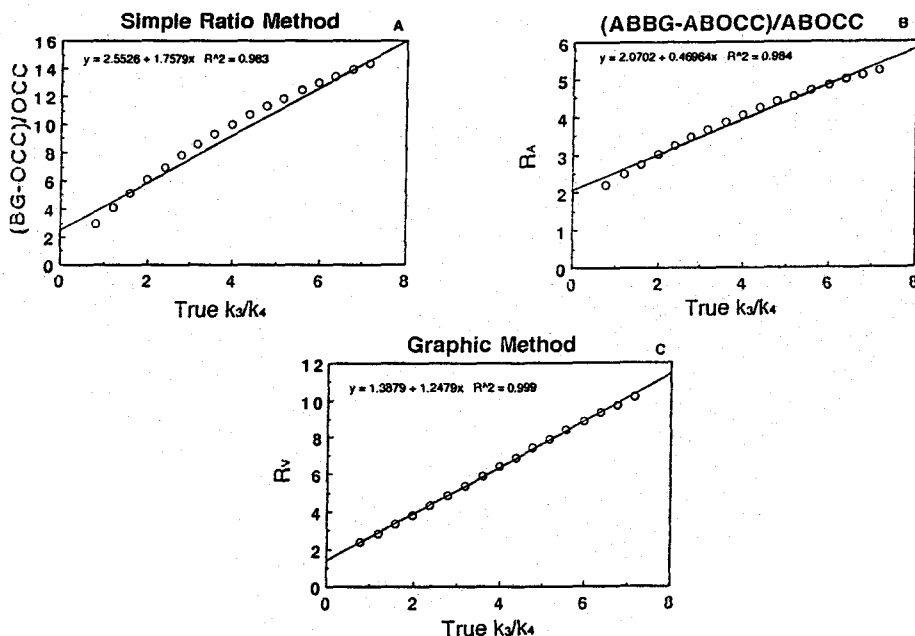


Fig. 5. Linear relationships between true k_3/k_4 and operationally defined (BG-OCC)/OCC ratio(A), area ratio R_A (B) and R_V measured with graphic method(C).

Table 3. Binding Potential for k_3/k_4 , Operationally Defined Ratio Method((BG-OCC)/OCC), Area Ratio Method(R_A), and Graphic Method(R_V), when k_3 values changed from 0.006 to 0.056.

Binding Potential				
k_3	k_3/k_4	(BG-OCC)/OCC	R_A	R_V
0.006	0.793	2.991	2.198	2.393
0.009	1.189	4.100	2.489	2.839
0.012	1.585	5.128	2.759	3.319
0.016	1.981	6.083	3.012	3.791
0.019	2.378	6.974	3.248	4.304
0.022	2.774	7.806	3.469	4.827
0.025	3.170	8.586	3.678	5.352
0.028	3.567	9.319	3.874	5.877
0.031	3.963	10.009	4.058	6.396
0.034	4.359	10.660	4.233	6.909
0.037	4.756	11.274	4.398	7.408
0.040	5.152	11.857	4.555	7.897
0.044	5.548	12.408	4.703	8.372
0.047	5.945	12.932	4.845	8.846
0.050	6.341	13.430	4.797	9.283
0.053	6.737	13.905	5.107	9.716
0.056	7.133	14.357	5.229	10.137

을 가져 다른 방법들에 비해 정확성을 가짐을 또한 알 수 있었다. 그러나 R_V 값은 k_3/k_4 에 비해 전체적으로

과대평가되는 경향을 보였고 R_A 는 속도상수 k_3 값이 -80%에서 실제값까지는 과대평가되는 경향을 보이다가 +10%이상에서는 과소평가되는 경향을 보였다. 이것을 상관계수값과 기울기에 관련해 분석해 보았을 때 그래프적 분석 방법의 경우 거의 1에 가까운 기울기와 상관계수를 가져 실제값에 더 가깝기 때문에 이러한 경향을 보여주었고 그에 비해 면적비를 이용한 방법의 경우는 상관계수값은 1에 가까운 값을 가졌으나 초기에는 과대평가가 되다가 k_3 값이 +10% 이상부터는 과소평가 되어 기울기가 0.47로 1에 비해 낮은 값을 가지게 된 것을 보여준다. k_3/k_4 , 그래프적 분석 방법, 면적비를 이용한 방법, 그리고 경험적으로 정의된 비를 이용한 방법((BG-OCC)/OCC)으로 구한 결합능값을 Table 3에 나타내었다.

고 찰

최근에 해외에서는 물론 국내에서도 I-123과 표지된 β -CIT 또는 IPT 등의 방사배위자와 단일광자방출전산화단층촬영을 이용하여 도파된 운반체 영상의 임상적 응용가능성을 시사하였다^{1,2)}. 이때 입력함수를 얻기 위해 짧은 시간 안에 많은 혈액을 얻는 것은 매우

어려운 일이며 또한 혈액들을 분석하는 것은 혈액분석을 위한 시설은 물론 많은 시간과 노력을 필요로 한다. 이런 어려움을 피하고 임상적 응용가능성을 높이기 위하여 많은 경우 혈액 데이터 없이 SPECT에 의한 운반체의 동적 영상데이터만을 이용하여 그래픽 분석 방법, 면적비를 이용한 방법, 또는 여러 시간대 또는 주어진 시간에서의 특이결합/비특이결합비를 이용한 정량분석을 하여왔다. 이런 방법들이 정상군과 환자군을 구별하는 지표, 즉 상대적인 반정량분석의 지표로 사용되고 있으나 얼마나 정확하게 운반체량을 나타내지는 알 수 없다.

본 연구에서는 [I-123]IPT와 SPECT로 얻은 2시간 동적 선조체와 후두엽 시간방사능곡선, 그리고 표준 삼구획 역학모형을 이용하여 속도상수 K_1 , k_2 , k_3 , k_4 값을 획득한 후 운반체의 참값인 k_3 와 k_4 를 이용하여 운반체의 결합능 지표 k_3/k_4 를 계산하여 이 값과 단순화된 그래픽 분석 방법에 의한 R_v , 면적비를 이용한 R_A , 또는 특이결합/비특이결합비인 (BG-OCC)/OCC에 의해 구한 값들을 비교, 분석함으로써 임상환경에서 쓰이는 여러 분석 방법들의 정확성을 알아보고자 하였다. 또한 혈류량 또는 운반체량의 변화에 따른 동적 시간방사능곡선의 모양과 특성을 관찰하고 임상에서 쉽게 응용할 수 있는 간편화된 방법들을 최적화하여 그 임상적 응용가능성과 제한성을 알아보고자 하였다.

컴퓨터시뮬레이션을 이용하여 얻은 시간방사능곡선 Fig. 3A에서 볼 수 있듯이 운반체의 양에 따른 곡선은 시간이 갈수록 좁아지는 것으로 보아 시간이 지날수록 측정된 SPECT 데이터가 혈류의 양에는 둔감할 것으로 보인다. 좀더 자세히 보면 Fig. 3A는 운반체의 양이 -80%에서부터 +80%까지 비교적 일정하게 조직방사능에 영향을 주는 것을 보여주는 반면 Fig. 4A는 시간이 갈수록 혈류가 많으면 곡선이 가까이 몰려 있어서 조직방사능이 혈류에 둔감하지만 혈류가 적으면 곡선이 펼쳐져 있어 혈류가 조직방사능에 일정부분 기여하는 것을 보여준다. 위 내용을 요약한 혈류 민감도를 보면 Fig. 3C와 Fig. 4C의 점 하나하나가 모두 민감도를 말하며 운반체영상을 위한 이상적인 혈류 민감도는 어떠한 조건에서도 혈류 민감도가 0이 되는 것이다. 그러나 Fig. 3C에서 보듯이 모든 시간에 걸쳐 운반체량이 많을수록 그리고 시간이 빠를수록 혈류 민감도

가 높은 것을 알 수 있고 반대로 Fig. 4C에서는 혈류가 적을수록 혈류에 대한 민감도가 커진다. 이것은 Fig. 4A에서 예측할 수 있는 결과였다. 즉, 주어진 양의 운반체량에 대해 혈류공급이 매우 적다면 공급되는 대로 운반체와 결합하여 혈류공급에 매우 민감하게 되며 혈류공급이 매우 클때는 운반체와 결합한 후 전체계의 약역학에 따라 결합 또는 분열이 일어나 혈류공급에 둔감하게 되는 것을 보여준다. 또한 시간이 지날수록 혈류가 작을 때 혈류에 대한 민감도는 유지되는데 반해 혈류가 클 때 민감도가 급격히 떨어지며 약 40분 이후부터는 +80%의 혈류변화가 있을 때 약 20%의 민감도를 유지한다. 이는 혈류에 대해 0의 민감도가 요구되나 현실적으로 120분 영상이라 하더라도 어느 정도의 혈류량을 반영한다는 것을 의미한다.

운반체 영상을 위한 이상적인 운반체 민감도는 어떤 조건에서도 1보다 크거나 작지 않고 1에 가깝게 되는 것이다. 항상 1이면 가장 이상적이다. Fig. 3B와 4B는 점 하나하나가 주어진 운반체량과 혈류량에서의 민감도를 나타낸다. Fig. 3B는 k_3 속도상수, 즉 높은 비방사능을 주입하였을 때 k_3 는 약 $k_{on}R_t$ 가 되므로 운반체량을 나타내는 상수가 작을때나 클때나 큰 차이가 없고 시간이 지날수록 운반체 민감도가 증가하다가 약 120분경에 약 60%로 수렴하는 것을 보여준다. 120분보다 더 시간이 지나면 운반체 민감도가 약간 증가할 것으로 보이나 민감도 곡선이 120분에 이미 수렴하는 경향을 보여 동적 데이터를 얻지 않고 정적 데이터를 얻을 경우 120분 촬영이 좋을 것으로 생각된다. 특히 Fig. 3B에서 운반체 민감도가 운반체량에 둔감하다는 것은 매우 중요한 관찰로써 정상인과 환자의 경우 SPECT 데이터가 운반체량의 변화를 같은 정도로 반영한다는 것을 의미한다. Fig. 4B는 혈류를 변화시켰을 때의 운반체의 민감도분포를 보인다. 운반체 민감도는 혈류가 많을수록 시간이 지날수록 높아지며 특히 혈류가 높으면 운반체 민감도가 빨리 상승하여 50-60%에 도달한다. 즉, SPECT 데이터는 혈류공급이 많을 때 운반체량의 변화에 대해 민감한 것을 보여주지만 운반체 민감도 자체는 혈류량에 비교적 둔감한 것을 보여준다. 그러나 혈류가 적으면 운반체 민감도는 어느 시간에 분석을 했는가에 따라 다른 것을 보여준다. 종합하여 30분과 120분에 대한 예를 들면 30분과

120분에 혈류 민감도와 운반체 민감도는 각각 0.50, 0.15 그리고 0.23, 0.61로써 120분에 IPT의 약역학이 혈류량의 변화에 비해 도파민 운반체량의 변화에 매우 민감하다는 것을 의미하고 30분은 그 반대를 의미하며 이들 민감도는 혈류량과 도파민 운반체량의 절대량에도 민감함을 의미한다. 즉, [I-123]IPT의 약역학적 특성은 적당한 양의 혈류와 운반체 농도의 조건이 만족했을 때 대체적으로 시간이 지날수록 혈류량의 변화에 비해 도파민 운반체의 변화에 더 민감함을 알 수 있었다. 또한 이 결과는 간편화된 정적영상만으로도 상대적 운반체 정량화에 이용될 수 있는 가능성을 보여준다. 그리고 현재 운반체 정량화를 위해 널리 사용되고 있는 단순화된 그래프적 분석 방법, 면적비를 이용한 방법, 또는 특이결합/비특이결합비를 이용한 방법에 의해 얻은 지표값과 참값인 k_3/k_4 값과 좋은 상관관계를 보여 (Fig. 5) 위의 방법들이 임상에서 유용할 것으로 생각된다.

본 연구에서 이용된 약역학 컴퓨터시뮬레이션 방법은 SPECT 영상을 이용한 도파민 수용체 또는 운반체의 정량분석의 정확성을 평가하고 임상환경에서의 간편화된 민율만한 분석방법을 연구개발하는데 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 특히 운반체 영상에서 흔히 갖게 되는 질문은 혈류의 영향이다. 우리가 얻은 SPECT 데이터가 단순히 운반체의 변화를 나타낸다고 가정하지만 혈류의 영향이 없었다는 것을 보여줄 수 있다면 독자에게 운반체 영상에 대해 확신시키는데 큰 도움이 될 것이다. 즉, 측정된 지표값이 정상인과 환자에서 큰 차이가 있었고 그들의 혈류값은 정상이었다는 데이터가 필요하다. 일반적으로 운동장애질환 환자의 혈류는 정상이라고 가정한다. 본 연구에서는 혈류량이 정상인에 비해 10%씩 감소 또는 증가하여 80%까지 감소 또는 증가한 경우를 컴퓨터시뮬레이션하였고 그 결과 운반체 민감도가 절대 혈류량과 시간에 따라 변한다는 것을 관찰하였다. 이것이 운반체 영상의 임상적 응용에 의미하는 바는 운반체 영상시 환자의 혈류는 정상이었다는 데이터가 제시되면 간편화된 방법에 의한 운반체 측정 지표값이 운반체의 변화를 좀더 잘 나타낼 수 있다는 것이다.

본 논문에서 이용된 컴퓨터시뮬레이션 연구는 여러 제한점을 갖고 있다. 무엇보다도 본 연구의 결과를 얻

기 위하여 입력함수로 사용된 속도상수들이 참값이라는 가정이다. 비록 우리가 얻은 혈류데이터, 동적 시간 방사능곡선, 그리고 삼구획 모형을 이용하여 측정된 값이라도 역시 참값은 알 수 없다. 다만 측정된 속도상수 값들이 참값이 아닐 경우라도 참값에 매우 가깝다고 가정하였다. 본 연구의 결과를 얻기 위하여 2시간까지만 컴퓨터시뮬레이션에 포함시켰으며 속도상수와 삼구획 모형을 이용하여 시간방사능곡선을 만들 때, [I-123]IPT SPECT 영상에서 발생할 수 있는 노이즈 효과를 고려하지 않았다. 또한 특히 혈류량의 변화에 대한 운반체의 민감도를 보기 위해 임의로 정상인의 혈류에 비해 -80%에서 +80%까지 시뮬레이션하였다. 이런 제한점을 개선하고 기기적 특성이 운반체 정량화에 미치는 영향 등을 연구하는 것은 다음 연구과제에서 다루고자 한다.

또한 본 연구의 결과와 결론은 [I-123]IPT에 대해서만 적용될 것이고 다른 배후방사자나 계에 대해서는 본 연구에서 제시된 방법을 이용하여 그들 계에 맞는 평가가 있어야 할 것이다.

요 약

목적 : 본 연구의 목적은 IPT 약역학 컴퓨터시뮬레이션을 이용하여 혈류공급량, 도파민 운반체량 그리고 시간의 함수인 혈류와 도파민 운반체의 민감도를 측정하고 간편화된 정적 영상을 얻을 수 있는가의 가능성과 그 경우 도파민 운반체량의 변화를 어느 정도 반영하는가를 측정하고자 하는 것이었다. 또한 실제 결합능을 나타낸다고 가정된 k_3/k_4 의 비를 반영하는 (BG-OCC)/OCC와 (ABBG-ABOCC)/ABOCC의 비를 이용한 방법과 그래프적 분석 방법의 정확성 및 유용성과 방사성의약품의 약역학을 분석하는 기법을 연구하고자 하였다.

방법 : [I-123]IPT와 SPECT로 얻은 약 2시간 동적 선조체 시간방사능곡선, 동적 피 시간방사능곡선, 그리고 삼구획 역학모형을 이용, K_1 , k_2 , k_3 , k_4 속도상수들을 획득하였다. 위의 동적 피 시간방사능곡선과 속도상수들 중 혈류공급과 관련된 K_1 또는 도파민 운반체량과 관련된 k_3 의 양을 변경하면서 5분부터 5분씩 증가하여 120분까지의 혈류와 도파민 운반체의 민감도

를 측정하였다. 또한 k_3 의 양을 변화시킨 데이터틀 이용하여 선조체와 후두엽에서의 시간방사능곡선을 계산한 후 각 방법의 정밀도를 측정하기 위해 (BG-OCC)/OCC와 R_A 비값들과 그래프적 분석 방법을 이용하여 구한 R_V 값들과 참값 k_3/k_4 의 관계를 시간방사능곡선과 선형회귀분석으로 계산하였다.

결 과 : 선조체와 후두엽에서의 K_1 , k_2 , k_3 , k_4 속도상수는 각각 $1.26 \pm 5.41\%$, $0.043 \pm 19.58\%$, $0.031 \pm 24.36\%$, $0.0078 \pm 22.78\%$ 와 $1.36 \pm 4.76\%$, $0.170 \pm 6.89\%$, $0.007 \pm 23.89\%$, $0.007 \pm 45.09\%$ 이었다. 이들 속도상수를 이용하여 얻은 혈류 민감도와 도파민 운반체의 민감도는 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 0.50, 0.35, 0.29, 0.23 그리고 0.19, 0.40, 0.53, 0.61이었다. 실제 속도상수의 비 k_3/k_4 에 대한 (BG-OCC)/OCC와 R_A , R_V 간의 상관계수는 각각 0.983, 0.984, 0.999이였으며 그때의 기울기는 각각 1.76, 0.47, 1.25이었다.

결 론 : IPT 약역학은 시간이 흐름에 따라 혈류량의 변동에 비해 도파민 운반체량의 변동에 더욱 민감한 경향을 보였으며 k_3/k_4 에 대한 (BG-OCC)/OCC, R_A , R_V 의 결과간에 좋은 상관관계를 가졌다. 따라서 이러한 약역학 컴퓨터시뮬레이션이 SPECT 영상을 이용한 도파민 운반체 또는 수용체 정량분석을 최적화하는데 매우 유용할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 김희중, 임주혁, 양승오, 류진숙, 최윤영, 이명중, 이희경 : [123 I]IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이. 대한핵의학회지 1996;30(1): 35-46
- 2) 김상은, 이원용, 지대윤, 최연성, 이경한, 최 용, 오승준, 김병태 : 파킨슨병에서 [123 I] β -CIT SPECT를 이용한 도파민 운반체 영상. 대한핵의학회지 1996; 30(1):19-34
- 3) Innis RB : Single-photon emission tomography imaging of dopamine terminal innervation: a potential clinical tool in Parkinson's disease. Eur J Nucl Med 1994;21:1-5
- 4) Innis RB, Seibyl JP, Wallace E, Scanley E, Laruelle M, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Charney DS, Wong S, Gao Y, Neumyer JL, Baldwin RM, Marek R, Hoffer PB : SPECT imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:11965-11969
- 5) Malison RT, McDougale CJ, vanDyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Leckman JF, and Innis RB : [123 I] β -CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. Am J Psychiatry 1995;152: 1359-1361
- 6) Kim HJ , Barry RZ, Richard CR : Theoretical investigation of the estimation of relative regional neuroreceptor concentration from a single SP-ECT or PET Image. IEEE Transaction of Medical Imaging 1990;9(3):247-261
- 7) Barry RZ, Raymond EG, Richard CR : Quantification of the dopamine D2 receptor in the living human caudate nucleus by PET: Comparison of In Vivo and In Vitro kinetic parameters. IEEE Transactions on Medical Imaging 1990;9(1):24-31
- 8) Laruelle M, Baldwin RM, Rattner Z, al-Tikriti MS, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Charney DS, Price JC, Frost JJ, Hoffer PB : SPECT quantification of [123 I]iomazenil binding to benzodiazepine receptors in nonhuman primates. I. Kinetic modeling of single bolus experiments. J Cereb Blood Flow Metab 1994;14:439-452
- 9) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, MacGregor RR, Hitzemann R, Bendriem B, Gatley SJ : Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N -11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. J Cereb Blood Flow Metab 1990;10:740-747
- 10) Masanori I, James RB, Haim G, Kouglav V, Angela L, Scott T, Hank FK : Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT. J Nucl Med 1996;37:513-520
- 11) Niels AL : Neuroreceptor quantitation In Vivo by the Steady-State Principle using constant infusion or bolus injection of radioactive tracers. J Cereb Blood Flow Metab 1992;12:709-716