

# Tc-99m DISIDA SCAN에서 deconvolution 방법을 이용한 간암 환자의 수술 후 잔여 간 기능의 정량적 평가

김덕원·김수찬·윤석진\*·이종두\*\*·김병로\*

= Abstract =

## Quantitative Evaluation of the Remaining Hepatic Function after Surgery in Patients with Hepatic Cancer using Deconvolution Technique of Tc-99m DISIDA SCAN

D.W. Kim, S.C. Kim, S.J. Yun\*, J.D. Lee\*\*, B.R. Kim\*

Surgical removal of hepatic cancerous tissues have been widely performed due to its early detection. However, a patient can not survive if excessive hepatic tissues were removed. Therefore, quantitative evaluation of remaining hepatic function after surgery is a really important factor for surgeon. The currently used ICG Rmax and Lidocaine clearance tests have disadvantages such as tedium, complexity, and inability to estimate remaining hepatic function after surgery. While HEF has advantages such as simplicity, quickness, noninvasiveness, and quantification, its reliability has been doubtful.

Thus, the program for calculation of HEF has been developed from serial gamma camera image data. And we compared the reliability of HEF with ICG Rmax and Lidocaine clearance test using 6 normal and 18 abnormal rabbits with damaged livers. The correlation coefficient of HEF to ICG Rmax and MEGX was 0.91, 0.94, respectively.

It was also found that the HEFs of normal and abnormal hepatic tissues was higher than 100% and lower than 80%, respectively. Thus we confirmed that HEF can be a good indicator distinguishing between abnormal tissues and normal ones. Finally, we could conclude that patients would survive if both the pre-and the post-operative HEF were greater than 60%.

**Key words** : Hepatic Extraction Fraction, ICG Rmax, Lidocaine Clearance Test, Deconvolution

### 서 론

과거에는 간암의 조기 발견이 어려워 말기가 되어서야 발견이 되었기 때문에 절제 수술을 할 수 없었으나, 최근에는 조기에 진단이 되어 절제술이 가능하게 되었으며 이 방법은 간암 환자의 치료에 있어 가장 바람직한 치료법으로 알려져 있다[1]. 그러나 너무 많은 간을 절제할 경우

잔여 간으로는 생존하지 못할 수가 있어, 이에 대한 수술 여부는 '외과의에게는 매우 중요한 사항이다.

현재 이용되고 있는 간 기능 검사법에는 여러 가지가 있으나 Mood 등에 의한 Indocyanine green의 최대 제거율(ICG R-max)이 간 예비력 검사법 중 가장 예민하고 정확한 것으로 일본 및 구미 각국에서 평가되고 있다[2]. 그러나 ICG R-max의 측정은 전체적인 간 기능을 평가

연세대학교 의과대학 의용공학교실

Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Yonsei University

\* 연세대학교 외과대학 외과학교실

\* Dept. of Surgery, College of Medicine, Yonsei University

\*\* 연세대학교 의과대학 진단방사선학교실

\*\* Dept. of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei University

본 연구는 1995년도 한국과학재단 핵심전문연구비(951-0918-097-2) 및 연세대학교 의과대학 1995년도 일반과제 (조교) 연구비의 지원을 받았음.

통신저자 : 김덕원, (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, Tel. (02)361-5402, FAX. (02)364-1572

할 수 있으나 잔여 간세포의 기능은 예측할 수 없으며 submaximal dose의 ICG를 반복 투여해야 되는 관계로 시간도 많이 걸리고, 환자에게 부담을 주는 단점이 있어 임상에서 이용하기에는 어려운 점이 있다[3]. 또한 간세포의 파괴 및 세포막의 투과성을 나타내는 지표로서 혈장의 bilirubin 레벨을 측정하나, 실제의 간세포 기능과는 간접적으로 연관되어 있으며, 간 기능 손상이 미약할 경우 정상 소견을 나타내기도 한다. 또한 dye clearance나 carbon-14 breath testing도 있으나 결과를 얻는데 시간이 많이 걸리고 복잡하다는 단점이 있어 현재에는 많이 이용되지 않고 있다[4].

따라서, 본 연구에서는 연속적인 심장과 간의 영상으로부터 신속하고 간편하게 간 기능을 정량적으로 나타내는 역중첩(deconvolution)을 이용한 HEF(hepatic extraction fraction) 측정의 신뢰성을 확인하기 위해, 기존의 방법인 ICG 최대 제거율, Lidocaine 청소율 검사(Lidocaine clearance test)를 토끼를 대상으로 동시에 측정하였다. 또한 인체를 대상으로 HEF가 정상군과 비정상군을 잘 분류하는지, 어느 부위가 전체 간 기능을 잘 반영하는가를 확인하였으며, 간 절제 환자를 대상으로 수술 전과 후의 HEF가 어느 정도 되어야 생존할 수 있는가를 조사하였다.

### 실험재료 및 방법

#### 1. 동물 실험

##### 1) 재료

체중 3kg 내외의 가토 30마리를 성별의 구분없이 정상군 6마리, 사염화탄소(CCl<sub>4</sub>)를 투여하여 간 손상을 야기한 24마리를 대상으로 하였으며, 간 손상군은 투여 방법에 따라 급성 간 손상군 9마리, 만성 간 손상군 15마리로 나누어 간 기능을 측정하였다.

정상군은 아무런 전처치가 없는 가토였고, 사염화탄소와 식물성 기름을 혼합하여 먹인 기간과 양에 따라 급성 간 손상군, 만성 간 손상군으로 나누었으며, 만성 간 손상군은 6주 투여군과 12주 투여군으로 세분화하였다[5-7]. 급성 간 손상군의 경우 사염화탄소(0.4ml/kg)와 olive oil(1.6ml/kg)을 식도로 1주 동안 3회 투여하여 간세포의 급속한 파괴를 유발시키고 투여 종료 3일 후에 간 기능을 측정하였다. 만성 간 손상군 중 6주 투여군은 전처치로 phenobarbital(0.3g/L)을 섞은 물을 사염화탄소 투여 1주 전부터 먹이기 시작하여 사염화탄소 투여 종료 때까지 먹였고, 사염화탄소(0.2ml/kg)와 olive oil(0.8ml/kg)을 식도로 주 2회 6주 간 투여하고, 투여 종료 2주 후에 간 기능을 측정하였다. 12주 군은 6주 투여군과 같

은 방법으로 12주 동안 투여한 후 측정하였다.

#### 2) 정량적 측정 방법

촬영시 토끼의 움직임을 막기 위해 귀 정맥에 nembutal(30mg/kg)을 주사하여 마취한 후 토끼를 gamma camera(Gamma tome T9000) 아래에 고정시켜 토끼의 심장과 간이 모두 들어가도록 하고 gamma camera를 1 frame 당 10초 간격으로 25분간(150 frames) 64pixels × 64pixels × 16bits의 영상을 얻기 위해 dynamic mode로 놓고 촬영을 시작하였다. 그리고 곧 바로 <sup>99m</sup>Tc DISIDA(diisopropyl-iminodiacetic acid) 2mCi(74MBq)를 급속(bolus) 정맥 주사하였다.

심장 및 간의 시간에 따른 감마선 영상을 얻은 후 본 연구에서 개발한 프로그램(motif window 기반을 갖는 workstation에서 구동됨)을 사용하여 감마선 영상을 보면서 마우스를 사용하여 심장과 간의 ROI(Region Of Interest)를 그린 다음 해당 영역의 pixel 값들을 ROI 면적으로 나눈 평균값을 각 frame마다 계산하여 감마선의 활성도(time-activity curve)를 얻었다. 이때 활성도의 끝부분에 고주파 잡음(high frequency artifact)을 제거하기 위해 꼬리를 추가하였다[7-9].

심장의 활성도를 임펄스 함수로서 입력(x(i)), 간의 활성도를 출력(y(i))으로 하는 선형 시스템으로 가정하면, 우리가 얻은 영상 y(i)는 입력 x(i)가 간의 임펄스 반응 함수 h(i)를 통과하여 나온 영상으로 볼 수 있다. 따라서 그림 1과 같이 시간 영역을 푸리에 변환하여 주파수 영역으로 바꾸어 출력 Y(k)를 입력 X(k)로 나눈 값이 H(k)가 되므로 이것을 역푸리에 변환하면 시스템 반응 함수 h(i)를 구할 수 있다[9,10].

이렇게 구한 h(i)와 이 h(i)를 지수 함수로 curve fitting한 곡선이 y축과 만나는 점을 식 (1)에 대입하여 HEF를 구하였다[9].

$$HEF(\%) = \frac{\text{curve fitting과 Y축의 교차값}}{h(i) \text{의 최대값}} \times 100\% \quad (1)$$

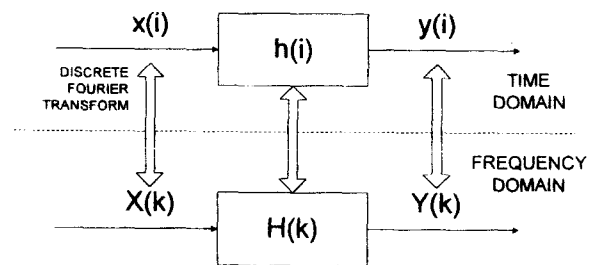


그림 1. 시스템의 전달 함수  
Fig. 1. The transfer function of system

그림 2는 토끼 심장의 활성도와 간의 활성도를 구하기

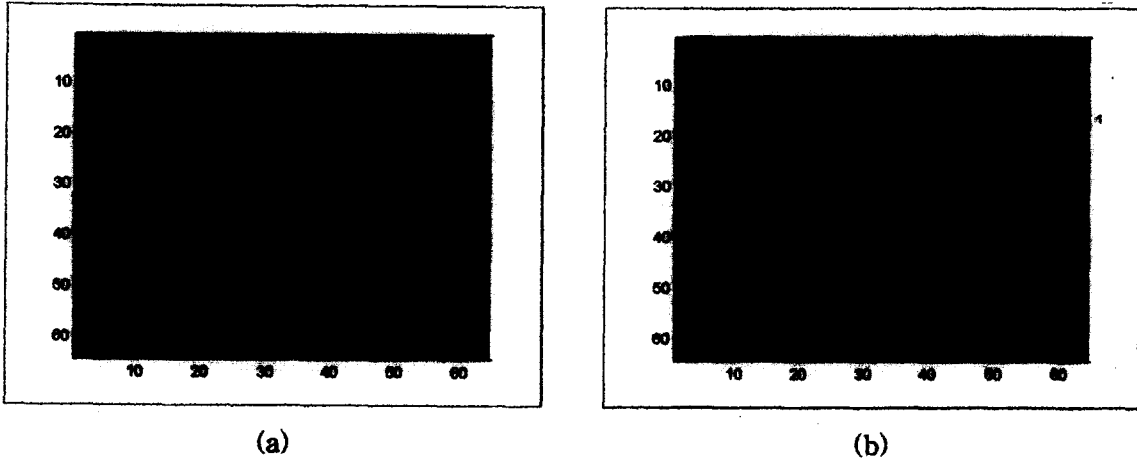


그림 2. 정상 토끼의 심장(a)과 간(b)의 감마선 영상  
Fig. 2. Scintigraphic images of a normal rabbit's heart(a) and liver(b)

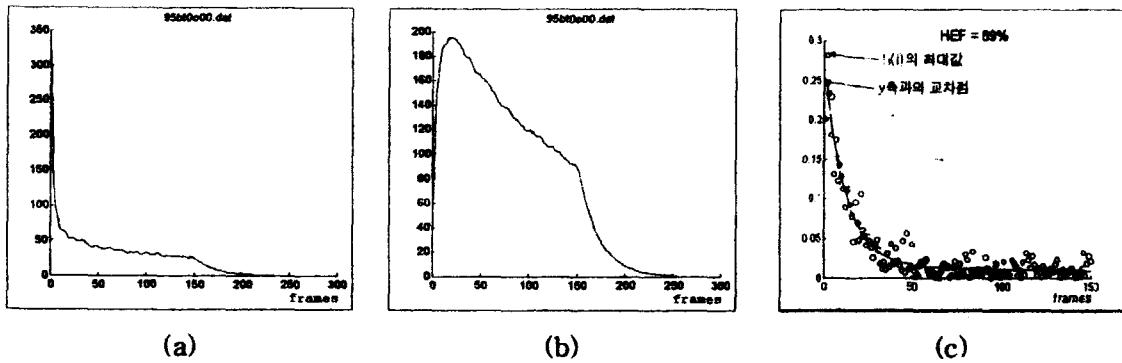


그림 3. 정상 토끼의 심장(a)과 간(b)의 감마선 활동도 및 간의 임펄스 반응 곡선(c)  
Fig. 3. Scintigraphic time-activity curves of a normal rabbit's heart(a), liver(b), and its impulse response curve(c)

위해 감마카메라로 촬영한 영상중에서 심장이 잘 나타나는 영상과 간의 영상이 잘 보이는 영상을 선택하여 ROI를 설정한 것이다. 그림 3의 (a)와 (b)는 이렇게 설정된 영역으로부터 구한 각각의 활성도이다. 그림 3의 (c)는 그림 3의 (a)와 (b)를 역중첩하여 구한 간의 임펄스 반응 함수로서 이것을 fitting한 것을 실선으로 나타내었으며 식 (1)에 대입하여 HEF를 구하였다.

$$HEF = \frac{\text{curve fitting과 Y축의 교차값}}{h(i) \text{의 최대값}}$$

$$= \frac{0.25}{0.28} \times 100 \approx 89\%$$

그리고, HEF의 정확성을 규명하기 위해 기존의 방법인 ICG 최대 제거율(ICG Rmax)[11,12] 및 Lidocaine 청소율 검사(Lidocaine clearance test)에서의 MEGX(Monoethylglycinexylidide)의 혈청 농도와와의 상호상관계수를 구하였다[13,14].

## 2. 인체 실험

### 1) 재료

정상인 5명 및 간암환자 11명을 대상으로 한 HEF 측정에서는 측정 전 12시간 동안 공복을 유지한 상태에서 측정하였다. 간암 환자 11명 중 절제 수술을 한 6명에 대해서는 수술 1주일 경과 후 12시간 공복을 유지한 상태에서 다시 DISIDA-SCAN을 하여 HEF를 측정하였다.

### 2) 정량적 측정 방법

측정 대상을 gamma camera 아래에 고정시키고 심장과 간이 모두 들어가도록 하고 gamma camera를 1 frame 당 15초 간격으로 40분간(160 frames) 64pixels × 64pixels × 16bits 영상을 얻기 위해 dynamic mode로 놓고 촬영을 시작하였다. 그리고 곧 바로 <sup>99m</sup>Tc DISIDA 10mCi(370MBq)를 급속(bolus) 정맥 주사하였다. 이렇게 하여 얻은 영상에서 HEF를 구하는 방법은 frame의 수가 160frames로 된 것 외에는 토끼에서 HEF를 계산하는 것과 동일하다.

위의 방법으로 얻어진 영상으로부터 정상군에서 ROI를 좌측 상부, 우측 상부와 전체로 잡아 HEF를 측정하여 어느 부분이 간 기능을 가장 잘 반영하는가를 조사하였으며, 간암 환자의 경우에는 수술 전후 좌측 상부, 우측 상부 및 전체의 HEF를 측정하여 각각의 HEF를 비교하였다.

**결 과**

**1. 토끼를 대상으로 한 HEF의 정확성 비교**

급성 간 손상을 유도하였던 9마리 가토 중 6마리가 생존하였으며, 만성 간 손상을 유도한 가토 중 6주 투여군은 6마리 모두 생존하였고 12주 투여군은 9마리 중 6마리가 생존하였다. 생존한 모든 가토들의 HEF를 계산하였다.

모든 실험군들의 HEF의 평균값은 정상군 90%, 급성 간 손상군 37%, 만성 간 손상군 중 6주 투여군 63%, 12주 투여군 23%로 각각 측정되었다(표 1).

표 1. 각 군에서 측정한 HEF(%)  
Table 1. HEFs measured in each group(%)

군집 번호	정상군	급성 간 손상군	만성 간 손상군	
			6주	12주
1	92	25	73	24
2	98	14	52	17
3	95	39	56	23
4	82	49	71	17
5	82	46	69	34
6	89	46	55	24
평균	90	37	63	23

각 군에서 ICG Rmax와 MEGX의 평균값과 위의 HEF의 평균값을 Mann-Whitney 검사로 검정한 결과, 표 2에서와 같이 각 손상군의 평균값은 유의한 수준( $p < 0.05$ )으로 정상군의 평균값과 차이가 있었다(표 2의 ( )안의 숫자는 샘플의 개수). 정상군에서의 재현성(표준편차/평균  $\times 100\%$ )은 HEF가 8%, ICG Rmax가 32%, MEGX가 26%로서 HEF의 재현성이 가장 높았다. 또한 Pearson의 상관 계수법으로 세 방법 간의 상관계수 즉, HEF와 ICG Rmax 및 MEGX와의 상관 계수는 각각

0.91 및 0.94이었다(표 3).

표 3. 세 방법들 간의 상관관계 계수  
Table 3. The correlation coefficients among the three methods

	ICG Rmax	HEF	MEGX
ICG Rmax	1		
HEF	0.91	1	
MEGX	0.96	0.94	1

**2. 정상인 및 수술 환자의 HEF**

표 4는 정상인 4명과 간암환자 5명에 대한 각 부위에 따른 HEF이다. 우측 상부의 평균 HEF는 100% 이상이며 다른 논문[15,16]에서 HEF가 100%가 넘을 경우 100%로 본 것과 일치하며, 본 연구에서는 100%로 표시하지 않고[9], 식 (1)에 의해 구한 HEF를 그대로 기록하였다. 정상군의 각 부위에서의 HEF와 표준편차를 고려해 볼 때, 우측 상부가 100%에 가깝고 표준 편차가 가장 작으므로 ROI로서 가장 적합한 부위로 사료되며 이는 다른 연구 결과와도 일치하는 것이다[3,15,16].

표 5는 비정상군 중에서 수술을 시행한 여섯 케이스에 대한 수술 전과 수술 1주일 경과 후의 HEF를 측정한 것이다. 6명의 간암 환자들은 외과의의 기존의 판단에 따라 절제 수술을 시행한 환자들로서 모두 3개월 이상 생존하여 수술이 성공한 케이스이다.

그림 4는 외과적 수술시 일반적인 간의 절제 부위를 나타낸 것으로 1번 환자의 경우는 표 5의 절제 부위(4, 5, 6, 7, 8)에 나타난 것과 같이 우측 대부분을 절제했으며, 그 결과 수술 후 우측 상부의 HEF가 상당히 낮게 나타났다. 1~6번의 모든 환자들은 우측 상부의 HEF가 모

표 4. 정상군과 비정상군의 각 ROI에 따른 HEF(평균  $\pm$  표준편차) (%)

Table 4. HEFs of normal and abnormal cases for each ROI (Avg.  $\pm$  SD) (%)

분류	좌측 상부	우측 상부	전체
정상군	80 $\pm$ 16	105 $\pm$ 6	99 $\pm$ 11
비정상군	48 $\pm$ 32	69 $\pm$ 21	69 $\pm$ 26

표 2. 정상군과 손상군의 평균값을 Mann-Whitney 검사로 검정한 결과  
Table 2. The estimated results of case-control's mean value by Mann-Whitney method

종류	군집	정상군(6)	급성 간 손상군(6)	만성 간 손상군	
				6주(6)	12주(6)
HEF(%)		90 $\pm$ 7	37 $\pm$ 14*	63 $\pm$ 9*	23 $\pm$ 6*
ICG Rmax(ml/kg/min)		2.01 $\pm$ 0.63	0.84 $\pm$ 0.35*	1.13 $\pm$ 0.16*	0.51 $\pm$ 0.18*
MEGX( $\mu$ g/L)		161 $\pm$ 42	67 $\pm$ 20*	91 $\pm$ 17*	33 $\pm$ 9*

\* $p < 0.05$

표 5. 수술 환자들의 수술 전과 후의 HEF (%)  
Table 5. HEFs of pre-and post-surgery (%)

	좌측 상부		우측 상부		전 체		절제 부위
	수술전	수술후	수술전	수술후	수술전	수술후	
1	76	59	67	20	77	55	4, 5, 6, 7, 8
2	46	46	60	63	61	59	5, 6
3	56	70	63	79	55	71	4, 5, 6, 7
4	50	67	67	82	53	77	6, 7
5	40	17	70	72	52	70	2
6	95	74	96	70	100	71	5, 6, 7
Avg.	54	52	65	63	60	66	

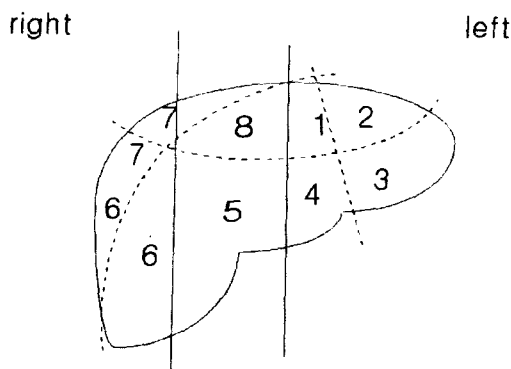


그림 4. 해부학적 간의 절제 부위  
Fig. 4. Liver region to be cut off anatomically

가능하였다. 간 절제술을 시행한 환자들의 HEF를 관찰해 본 결과, 샘플 수는 적지만 수술 전 및 후의 HEF가 60% 이상이면 생존 가능성이 크다는 결론을 내릴 수 있었다. 그러나 각 부위별 간 기능의 측정에서 수술 전보다 후에 HEF가 높게 나타난 경우도 있었는데, 그 원인은 실제 간은 3차원인데 반해 본 연구에서 얻은 영상은 2차원 영상이므로 간의 두께를 고려하지 않은데서 발생하는 오차 때문인 것으로 생각된다. 따라서 이러한 오차는 CT 영상을 이용하여 간의 체적을 고려하면 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

이러한 문제점에도 불구하고 기존의 방법에 비해 HEF는 간편하고 신속한 측정이 가능하여 긴급을 요하는 수술 시에는 상당히 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 다른 방법으로는 측정이 곤란한 절제술의 성공 가능성 및 수술 후의 잔여 간 기능 역시 어느 정도 예측할 수 있음을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. J.B. Hanks, W.C. Meyers, and H.C. Filston, et al., "Surgical resection for benign and malignant liver disease", Ann. Surg. vol.191, pp.584-591, 1980
2. F.G. Mood, L.F. Rikkers, and J.S. Aldrete, "Estimation of the functional reserve of human liver", Ann. Surg. vol.180, pp.592-597, 1974
3. R. Howman-Giles, A. Mouse, K. Gaskin, and R. Ure, "Hepatobiliary scintigraphy in a pediatric population: Determination of hepatic extraction fraction by deconvolution analysis", J. of Nucl. Med., vol.34, pp.214-221, 1993
4. J.E. Juni and R. Reichle, "Measurement of Hepatocellular Function with Deconvolutional Analysis: Application in the Differential Diagnosis of Acute Jaundice", Radiology, vol.177, pp.171-175, 1990

결 론

본 연구에서는 HEF의 정확도 확인을 위해 간을 손상시킨 24마리 토끼 중 생존한 토끼 18마리와 정상 간의 토끼 6마리를 대상으로 HEF 측정 결과를, 현재의 간 기능 검사지표인 ICG Rmax, MEGX와 비교한 결과 상관관계가 각각 0.91, 0.94로 상당히 높은 것을 확인하였다. 또한 정상인의 간을 세 부위의 ROI로 나누어 HEF를 측정 한 결과 우측 상부가 가장 정확한 ROI임을 확인하였다. 정상인과 비정상인을 대상으로 한 실험에서는 정상군 HEF는 100% 이상, 비정상군의 HEF는 80% 이하로 나타났으며, 정상군과 비정상군의 구별은 별 어려움 없이

5. W. Jimenez, J. Claria, V. Arroyo, and J. Rodes, "Carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats; A useful tool for investigating the pathogenesis of ascites in chronic liver disease", *Journal of gastroenterology and Hepatology*, vol.7, pp.90-97, 1992
6. K.E. Tomaszewski, G.C. Harries, and P. Jeffrey, "The production of Hepatic Cirrhosis in Rats, *Journal of applied Toxicology*", vol.11, pp.229-231, 1991
7. 윤석진, "99m Tc-DISIDA를 이용한 간 기능의 정량적 측정", 연세대학교 의학과 박사학위논문, 1996
8. D. W. Kim, S. C. Kim, and S. J. Yun, "Quantitative evaluation of rabbit's hepatic function by HEP, DISIDA-K, and ICG Rmax methods", 18th Int. Conf. IEEE Engineering in Medicine & Biology, pp.168-169, 1996
9. P.H. Brown, J.E. Juni, and D.A. Lieberman, et al., "Hepatocyte Versus Biliary Disease: A Distinction by Deconvolutional Analysis of Technetium-99m IDA Time-Activity Curves", *J. of Nucl. Med.* vol. 29, pp.623-630, 1988
10. J. G. Proakis and D. G. Manolakis, "Digital Signal Processing, principles, Algorithms, and Applications", 2th Ed. Macmillan Publishing Co., 1992
11. J.E. Juni, J.H. Thrall, and J.W. Froelich, et al., "The appended curve technique for deconvolution analysis method and validation", *Eur J. Nucl. Med.*, vol. 14, pp.403-407, 1988
12. J. Caessar, S. Shaldon, and Chiandussi, et al., "The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function", *Clin. Sci.*, vol.2, pp.43-57, 1961
13. D.A. Gremse, H.H. A-Kader, and T.J. Schroeder, et al., "Assessment of Lidocaine Metabolite Formation as a Quantitative Liver Function Test in Children", *Hepatology*, vol.12, pp.565-569, 1990
14. T.J. Schroeder, D.A. Gremse, and M.E. Mansour, et al., "Lidocaine Metabolism as Index of Liver Function in Hepatic Transplant Donors and Recipients", *Transplantation Proceedings*, vol.21, pp. 2299-2301, 1989
15. E. Doo, G.T. Krishnamurthy, and M.J. Eklem, et al., "Quantification of Hepatobiliary Function as an Integral Part of Imaging with Technetium-99m-Mebrofenin in Health and Disease", *J. of Nucl. Med.*, vol.32, pp.48-57, 1991
16. D.A. Lieberman, P.H. Brown, and G.T. Krishnamurthy, "Improved Scitigraphic Assessment of Severe Cholestasis with the Hepatic Extraction Fraction", *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 35, no. 11, pp.1385-1390, 1990

=국문초록=

간암의 조기 발견으로 인해 간 절제술이 많이 행해지고 있다. 그러나 간을 너무 많이 절제할 경우 수술 후 사망하므로 수술 후 잔여 간 기능의 정량적 평가는 의과에게 매우 중요한 파라미터이다. 그러나 현재 사용하는 ICG Rmax나 Lidocaine clearance test는 시간이 많이 걸리고, 복잡하며, 수술 후 잔여 간 기능의 정량적 평가는 불가능하다. 한편 HEP는 측정의 간편성, 신속성, 비관혈성, 정량성 등의 장점이 있으나 정확성에 의문이 제기되어왔다.

그리하여 본 연구에서는 감마카메라 영상으로부터 HEP를 계산하는 소프트웨어를 개발하여 간을 손상시킨 토끼 18마리와 정상 토끼 6마리를 대상으로 HEP의 정확성을 ICG Rmax 및 MEGX와의 상관계수를 구한 결과 각각 0.91 및 0.94이었다.

그리고 정상인과 비정상인을 대상으로 한 실험에서는 정상군의 HEP는 100% 이상, 비정상군의 HEP는 80% 이하로 나타나 정상군과 비정상군의 구별에 좋은 방법임을 확인하였다. 그리고, 잔여 간 기능의 정량적 평가를 위해 비정상군 중 절제 수술을 시행한 후 생존자를 관찰해 본 결과, 수술 전후의 HEP가 각각 60% 이상인 환자들은 대부분 생존하여 HEP가 60%이면 생존 가능성이 높다는 결론을 내릴 수 있었다.