

폐 종양 FDG PET 영상의 다양한 추적자 역학 분석 방법 개발과 유용성 고찰

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과¹, 삼성생명과학연구소 임상의학센터¹, 한양대학교 물리학과²

김준영¹ · 최 용¹ · 최준영¹ · 이경한¹
김상은¹ · 최연성¹ · 김영진² · 김병태¹

= Abstract =

Assessment of Quantitative Analysis Methods for Lung F-18-Fluorodeoxyglucose PET

Joon Young Kim, Ph.D.¹, Yong Choi, Ph.D.¹, Joon Young Choi, M.D.¹
Sang Eun Kim, M.D.¹, Yearn Seong Choe, Ph.D.¹, Kyung Han Lee, M.D.¹
Yong Jin Kim, Ph.D.² and Byung-Tae Kim, M.D.¹

*Department of Nuclear Medicine, SungKyunKwan University College of Medicine,
Samsung Medical Center¹, Samsung Biomedical Research Institute, Clinical Research Center
Department of Physics, Hanyang University², Seoul, Korea*

Purpose: The purpose of this study was to assess the diagnostic accuracy of various quantitation methods using F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) in patients with malignant or benign lung lesion. **Materials and Methods:** 22 patients (13 malignant including 5 bronchoalveolar cell cancer; 9 benign lesions including 1 hamartoma and 8 active inflammation) were studied after overnight fasting. We performed dynamic PET imaging for 56 min after injection of 370 MBq (10 mCi) of FDG. Standardized uptake values normalized to patient's body weight and plasma glucose concentration (SUV_{glu}) were calculated. The uptake rate constant of FDG and glucose metabolic rate were quantified using Patlak graphical analysis (K_{pat} and MR_{pat}), three compartment-five parameter model (K5p, MR5p), and six parameter model taking into account heterogeneity of tumor tissue (K6p, MR6p). Areas under receiver operating characteristic curves (ROC) were calculated for each method. **Results:** There was no significant difference of rate constant or glucose metabolic rate measured by various quantitation methods between malignant and benign lesions. The area under ROC curve were 0.73 for SUV_{glu}, 0.66 for K_{pat}, 0.77 for MR_{pat}, 0.71 for K5p, 0.73 for MR5p, 0.70 for K6p, and 0.78 for MR6p. No significant difference of area under the ROC curve between these methods was observed except the area between K_{pat} vs. MR_{pat} (p<0.05). **Conclusion:** Quantitative methods did not improve diagnostic accuracy in comparison with nonkinetic methods. However, the clinical utility of these methods needs to be evaluated further in patients with low pretest likelihood of active inflammation or bronchoalveolar cell carcinoma. (**Korean J Nucl Med 1998;32:332-43**)

Key Words: FDG-PET, Lung cancer, Standard uptake value, Patlak graphical analysis, 3 compartment model

Corresponding Author: Yong Choi, Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center
50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, 135-710, Seoul, Korea

Tel: (02) 3410-2624, Fax: (02) 3410-2639, E-mail: y7choi@samsung.co.kr

* 이 연구의 일부는 1998년도 보건 의료기술연구개발사업의 지원과 삼성전자 부설 삼성생명과학연구소 연구비(C-97-023)의 보조로 이루어졌음.

서 론

포도당 유사체인 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)를 이용한 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)은 폐암의 진단, 병기 결정과 치료 효과 판정을 비침습적으로 정확하게 할 수 있는 방법으로 유용하게 사용되고 있다.

체내로 정맥 주사된 FDG는 모세관과 세포막을 통하여 조직으로 운반되고 핵소키나제에 의해 인산화될때까지는 포도당과 유사한 대사 경로를 거치지만, 인산화된 후에는 더 이상 대사되지 않고 세포내에 포획·축적되며, 이 때 세포내에 축적되는 추적자량은 당대사율을 비례적으로 나타낸다¹⁻³⁾. 이러한 원리를 바탕으로 생체내 당대사 과정을 FDG PET 영상과 추적자 역학 분석 방법을 이용하여 객관적인 수치로 측정할 수 있으며 종양 당대사율 측정값은 종양 진단과 치료 효과를 판별하는데 유용한 것으로 보고 되고있다^{1,4)}.

FDG PET 동적영상을 이용하여 생체내 대사과정을 정량화하는 방법으로는 3구획 추적자 역학 모형(3 compartment tracer kinetic model), 패트랙 도표 분석법(Patlak graphical analysis)⁴⁻⁶⁾과 표준섭취계수(standard uptake value, SUV) 방법 등이 있다. 3구획 추적자 역학 모형에는 5매개변수 모형^{3,7)}과 6매개변수 2관심영역 모형^{8,9)} 등이 있다. 5매개변수 모형을 이용하여 모세관 운반율(순방향과 역방향), 인산화율, 탈인산화율을 나타내는 4개의 속도상수와 혈액용적을 구할 수 있다. 6매개변수 2관심영역 모형은 종양 세포 조직 관심영역내 FDG 방사능 농도가 비균일하다고 가정한 방법이다. 또한 종양 조직의 FDG 섭취상수를 선형 회귀분석을 이용하여 구하는 패트랙 도표 분석법도 널리 사용되고 있다. 이러한 정량적 분석 방법을 사용하는 경우 비교적 정확한 FDG 당대사율을 측정할 수 있지만, FDG PET 동적영상을 얻고, 정확한 입력함수를 얻기위하여 혈액 채취를 해야하는 번거로움이 있다. 표준섭취계수는 주사된 FDG 양과 환자 몸무게에 대한 효과를 보정한 FDG 섭취량으로 간단하게 사용될 수 있다는 장점이 있지만, FDG 운반율과 인산화율 같은 추적

자 역학을 설명하지는 못하는 단점이 있다¹⁰⁻¹²⁾.

이 논문에서는 FDG PET 동적영상을 분석하는 여러 가지 분석 방법을 개발하고, 표준섭취계수, 패트랙 도표 분석법, 3구획 추적자 역학 모형(5매개변수, 6매개변수 2관심영역)로 얻은 매개변수 값을 서로 비교, 분석하여 각 분석 방법들의 종양 진단 정확성과 유용성을 고찰하였다. 또한 각 환자의 혈장 포도당 농도를 감안하여 규격화한 값과 종양 당대사율을 구한 후 각 분석 방법에 대한 진단 정확성이 향상하는가를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

22명의 폐 종양 환자들을 대상으로하여 폐 FDG PET 동적영상을 얻었다. 이 환자들은 PET 검사 전후로 조직검사를 시행하여, 9명의 환자(염증성 가종양: 1명, 폐렴: 1명, 연골성 과오종: 1명, 만성 활동성 염증: 2명, 만성 비특이성 염증: 2명, 결핵: 2명)는 양성종양 환자로, 나머지 13명(소세포암: 1명, 상피세포암: 1명, 선상피암: 1명, 전이성 선암: 1명, 선암: 4명, 기관지폐포암: 5명)은 악성종양 환자로 진단되었다. 이들의 평균 나이(±표준편차)는 57.3±14.9세, 평균 체중은 62.8±12.8 kg이었다.

2. PET 영상 획득

FDG PET 스캐닝은 GE Advance™ PET 스캐너(GE Medical System, Milwaukee, WI, USA, 평면 분해능: 4.9 mm FWHM, 종축분해능: 3.9 mm FWHM, 종축시야: 148.8 mm)를 사용하여 시행하였다. FDG PET 검사를 시행하기 전에, 체내 인슐린과 포도당을 포함한 호르몬과 기질 농도가 공복상태에 도달하도록 최소한 12시간 이상 금식하도록 하였다.

감쇠보정은 ⁶⁸Ga/⁶⁸Ge 회전 핀선원(각 10 mCi) 2개를 사용하여 얻은 20분간의 투과스캔을 이용하여 시행하였다. FDG를 환자 체중에 따라 0.143 mCi/kg의 비율로 환자의 전주정맥(antecubital vein)에 30초 이내에 걸쳐서 순간 정맥주사하고, FDG 투여와 동시에 영상획득을 시작하여, 56분동안 25 프레임

(10초-12 프레임, 30초-4 프레임, 60초-2 프레임, 300초-4 프레임, 600초-3 프레임)의 PET 동적영상을 얻었다. 연속해서 얻은 25프레임의 영상을 Hanning 여과기(임계주파수 8.0 mm^{-1})를 이용하여 여과 후역투사(filtered backprojection) 방법에 의해 재구성하여 각 프레임당 두께가 4.25 mm인 35개의 횡단면영상을 얻었다.

준정량적 또는 정량적 분석 방법으로 구한 매개변수를 혈장 포도당 농도로 규격화하거나 종양 당대사율로 환산하기 위하여 FDG 주사 후 혈장 포도당 농도($\mu\text{mol/ml}$)를 측정하였다.

3. PET 영상분석

폐 병변에 대한 표준섭취계수는 표준섭취계수 영상을 만든 후, 폐 병변 위에 관심영역을 설정하여 구하였다. 표준섭취계수 영상은 FDG 투여 후 46분부터 10분동안 얻어진 감쇠보정된 35개의 횡단면영상에 식(1)을 적용하여 얻었다. 병변 관심영역은 병변의 크기와 모양에 따라 설정하였으며, 넓이는 $0.70 \sim 17.23 \text{ cm}^2$ 이었다.

정량적 분석 방법에 의한 매개변수는 병변에 대한 FDG 섭취를 나타내는 조직 시간-방사능 곡선(time-activity curve, TAC)과 혈액 내 FDG 농도를 나타내는 혈액입력함수를 이용하여 구하였다. 분석에 필요한 입력함수를 구하기 위하여 총 25프레임의 영상 중 처음 3~14프레임까지의 영상(FDG 주사 후 20초에서 280초까지 얻은 영상)을 시간에 대하여 합하여 35개의 횡단면영상을 얻었다. 혈액입력함수는 이 횡단면 영상에서 좌심방 혈액풀 크기가 가장 큰 두 개의 영상면에 각각 한 개의 좌심방 관심영역을 설정하고, 각각의 관심영역을 동적영상에 복사하여 얻었다. 두 개의 영상면 방사능 농도값은 노이즈를 줄이기 위하여 평균하였다(Fig. 1).

패트릭 도표 분석법과 3구획, 5매개변수 모형에 사용되는 FDG 조직함수는 표준섭취계수 영상에 설정한 관심영역을 같은 횡단면의 동적영상(25개 프레임 영상)에 복사하고 관심영역내 방사능 농도 평균값을 이용하여 구하였다. 6매개변수 2관심영역 모형에 사용되는 조직함수는 종양조직과 정상조직에 관심영역을 설정하여 위와 같은 방법으로 구하였다.

이때 종양조직에 설정한 관심영역의 크기는 병변을 완전히 포함하여, 다른 방법에서 사용된 병변 관심영역보다 크며, 종양조직과 정상조직에서 설정한 관심영역의 크기는 서로 같게 하였다(Fig. 2).

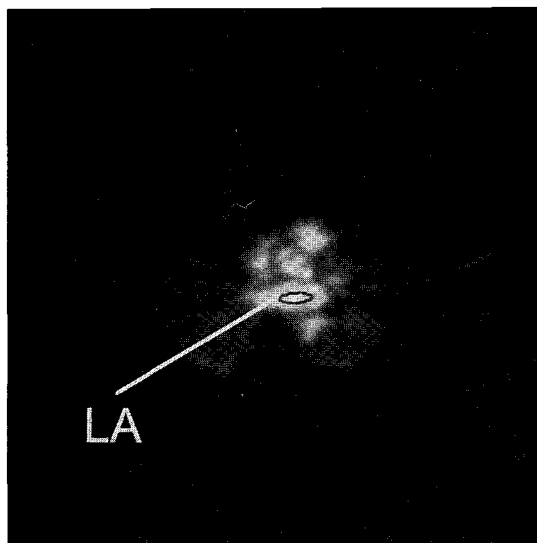


Fig. 1. Blood input function was derived using an ROI drawn over the left atrium (LA).

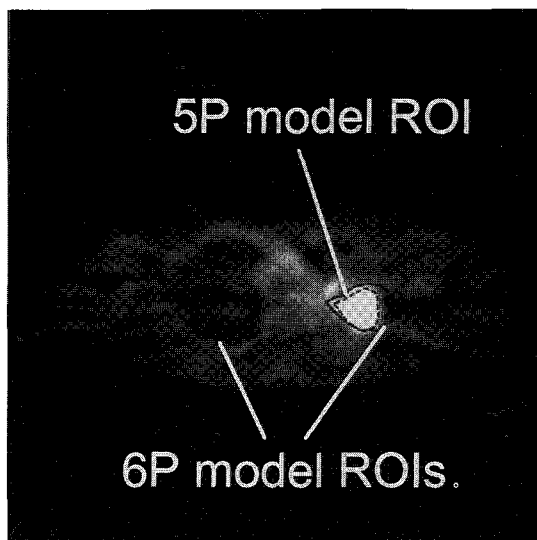


Fig. 2. Tissue ROIs used in 6 parameter 2 ROIs model (6P) and the other methods (5P).

4. 정량 분석 방법

1) 표준섭취계수

환자의 체중과 주입된 FDG 방사능량으로 규격화한 표준섭취계수(SUV)는 다음과 같은 식을 이용하여 구하였다.

$$\begin{aligned} \text{표준섭취계수} = & \frac{\text{평균 PET 계수} \times \text{보정상수}}{\text{환자에 주사된 FDG 방사능량} / \text{환자 체중}} \\ = & \frac{[\text{counts/pixel/sec}] \times [(\text{mCi/ml}) / (\text{counts/pixel/sec})]}{[\text{mCi}]/[\text{kg}]} \end{aligned} \quad (1)$$

또한 표준섭취계수를 혈액 포도당 농도로 규격화한 표준섭취계수(SUV_{glu})는 다음과 같다.

$$\text{SUV}_{\text{glu}} = \text{SUV} \times \text{혈장 포도당 농도} \quad (2)$$

2) 패트랙 도표 분석 방법

패트랙 도표 분석 방법은 추적자가 일정 시간 동안 조직에 비가역적으로 포획되는 경우에 사용되는 방법으로서 조직내 혈액의 방사능비를 시간에 따른 선형함수로 나타내준다. FDG의 탈인산화율이 무시될 수 있다고 가정하고, 조직 ¹⁸F 방사능량을 C_i(t), 혈액 방사능량을 C_p(t)라 하면, 임의 시간에 대한 조직 방사능량은 다음과 같이 나타낸다.

$$C_i(t) = V_e C_p(t) + K_{\text{pat}} \cdot \int_0^t C_p(\tau) d\tau \quad (3)$$

단위시간당 조직에 축적되는 추적자 섭취상수(K_{pat}, ml/min/g)는 패트랙 도표의 기울기로 주어지고, 추적자 분포체적과 관심영역안의 혈액용적분은 수직축의 절편, V_e로 주어진다. 식(3)의 양변을 C_p(t)로 나누면,

$$\frac{C_i(t)}{C_p(t)} = K_{\text{pat}} \cdot \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V_e \quad (4)$$

과 같은 선형함수를 얻을 수 있으며, 이때 도표의 기울기 K_{pat}는 선형 회귀분석을 이용하여 구할수 있다. 그리고 당대사율(metabolic rate of glucose utilization, MR_{pat}, μmol/min/g)은

$$\text{MR}_{\text{pat}} (\mu\text{mol} / \text{min} / \text{g}) = \frac{C_p}{LC} \cdot K_{\text{pat}} \quad (5)$$

으로 나타낼 수 있다²⁾. 여기서 LC (lumped constant)는 포도당과 FDG의 운반율과 인산화율의 차이를 보정하는 상수이며, 이 연구에서는 1로 가정하였다. C_p는 혈장 포도당 농도를 나타낸다.

3) 3 구획 모형(5 매개변수)

체내로 정맥주사된 FDG는 포도당과 같이 세포막에 있는 포도당 운반체 단백질에 의해 세포속으로 운반되며, 조직내로 운반된 FDG와 포도당은 헥소키나제(hexokinase)에 의해 각각 FDG-6-PO₄와 glucose-6-PO₄로 인산화(phosphorylation)된다. 이후 glucose-6-PO₄는 계속해서 대사가 진행되지만 FDG-6-PO₄는 해당 작용이 일어나지 않고 당원(glycogen)으로 변하지 않아 더 이상 대사가 진행되지 않는다. 결국 FDG-6-PO₄는 세포막 투과율이 낮

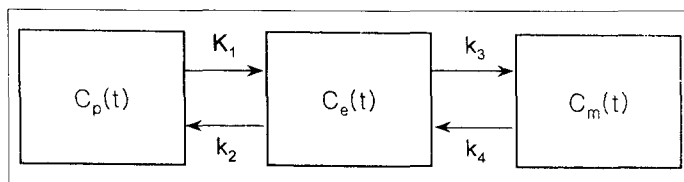


Fig. 3. Schematic diagram represents the 3 compartment tracer kinetic model (5 parameters model).

고, 탈인산화 과정이 일어난다해도 매우 느리게 진행되기 때문에 조직내에 포획되게 된다^{1-2,7)}. 이러한 포도당 대사를 나타내는 FDG의 역학을 Fig. 3과 같은 3구획 모형을 이용하여 표현할 수 있다. 속도상수(rate constant), K_1 (ml/min/g)은 혈액에서 생체조직으로의 FDG 운반율을 나타내고, k_2 (min^{-1})는 그 반대 방향인 생체 조직에서 혈액으로의 FDG 운반율을 나타낸다. k_3 (min^{-1})와 k_4 (min^{-1})는 각각 생체 조직내에서 FDG의 인산화율과 FDG-6- PO_4 의 탈인산화율을 나타낸다. FDG 주사 후 시간 t에서 PET로 측정된 조직 ^{18}F 의 방사능 $C_i(t)$ 는 조직 내 FDG 양 $C_e(t)$, 대사 반응된 FDG-6- PO_4 양 $C_m(t)$, 그리고 관심영역 내 혈액 잔류 FDG 양 $V \cdot C_p(t)$ 의 합으로 나타낼 수 있다. 즉,

$$C_i(t) = C_e(t) + C_m(t) + V \cdot C_p(t) \quad (6)$$

이다. 여기서 V는 관심 영역의 혈액 용적 분획이다. 또한 조직내 FDG와 FDG-6- PO_4 의 시간에 따른 변화율, 즉 미분방정식의 해를 구하여 식(6)에 대입하면, $C_i(t)$ 는

$$C_i(t) = \frac{K_1}{a_2 - a_1} [(k_3 + k_4 - a_1)e^{-a_1 t} + (a_2 - k_3 - k_4)e^{-a_2 t}] \otimes C_p(t) + VC_p(t) \quad (7)$$

$$a_{1,2} = \frac{k_2 + k_3 + k_4 \mp \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2} \quad (8)$$

가 되고 \otimes 는 수학적 중첩 적분(mathematical convolution)을 나타낸다¹³⁾.

FDG PET 동적영상의 관심영역 분석으로 얻어진 시간-방사능 곡선에 FDG 3구획모형을 비선형최소 제곱법(nonlinear least square method)을 이용하여 수학적으로 합치시켜 속도상수 K_1, k_2, k_3, k_4 를 구함으로써 섭취상수(K_{sp})와 당대사율(MR_{sp})를 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\text{MR}_{sp} = \frac{C_p}{LC} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} = \frac{C_p}{LC} K_{sp} \quad (9)$$

4) 3 구획 모형(6 매개변수, 2 관심 영역)

만약 서로 다른 세포군 사이의 속도상수 차이가 작다면, 조직 당대사율은 같은 관심영역안의 서로 다른 세포군의 평균 당대사율의 무계합과 같다고 간주할 수 있으므로 중앙조직 관심영역안에 두 개의

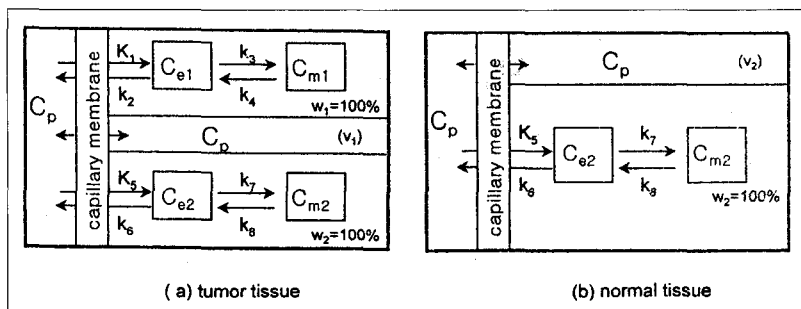


Fig. 4. Schematic diagrams illustrate the 3 compartment tracer kinetic model (6 parameters 2 ROIs model). Two ROIs are (a) the tumor tissue ROI and (b) normal tissue ROI. The percent weights of the two cell populations within the ROI are w_1 and w_2 , respectively. $C_p(t)$ is the FDG concentration in the arterial plasma. $C_e(t)$ and $C_m(t)$ represent the tissue concentrations of FDG and FDG-6- PO_4 , respectively. K_1, k_2, k_3, k_4 and K_5, k_6, k_7, k_8 , are the first order rate constants. v_1 and v_2 are the vascular volumes in tumor and normal tissue, respectively.

주요한 세포군, 즉, 종양세포군과 정상세포군이 있으며, 각 세포군은 균일하다고 가정한다⁸⁾. 또한 정상조직 관심영역에는 정상세포군만이 있으며, 그 특성은 종양조직 관심영역안의 정상세포군의 특성과 같다고 가정한다. 그러면 종양조직 관심영역 추적자 총 양($C_{\text{tumor}}(t)$)은 종양세포군 추적자 농도($C_{\text{tumor cell}}(t)$), 정상세포군 추적자 농도($C_{\text{ref cell}}(t)$), 그리고 관심영역내 혈액 방사능 농도의 합으로 나타낼 수 있다고 가정할 수 있다(Fig. 4). 즉,

$$C_{\text{tumor}}(t) = w_1 C_{\text{tumor cell}}(t) + w_2 C_{\text{ref cell}}(t) + v_1 C_p(t) \quad (10)$$

여기서 $w_1, w_2 (=1-w_1)$ 는 각각 종양과 정상세포군의 질량백분율을 나타내며, v_1 은 종양조직 관심영역안의 혈액용적분을 나타낸다. 또한 정상조직 관심영역 추적자 총 양은 정상세포군과 관심영역내 혈액 방사능 농도를 합한 것과 같다. 즉,

$$C_{\text{ref}}(t) = C_{\text{ref cell}}(t) + v_2 C_p(t) \quad (11)$$

이 된다. 여기서 v_2 는 정상조직 관심영역안의 혈액용적분이다. 식(11)을 식(10)에 대입하여 종양조직 관심영역 추적자 총 농도에 대하여 다시 정리하면

$$C_{\text{tumor}}(t) = w_1 C_{\text{tumor cell}}(t) + w_2 C_{\text{ref}}(t) + (v_1 - w_2 v_2) C_p(t) \quad (12)$$

이 된다. 종양조직내 FDG와 FDG-6-PO₄의 시간에 따른 변화율, 즉 미분방정식의 해를 구하여 식(12)에 대입하면 종양조직 관심영역 추적자 총 양은 다음과 같이 주어진다.

$$C_{\text{tumor}}(t) = \frac{(1-w_2)K_1}{a_2 - a_1} [(k_3 + k_4 - a_1)e^{-a_1 t} + (a_2 - k_3 - k_4)e^{-a_2 t}] \otimes C_p(t) + w_2 C_{\text{ref}}(t) + (v_1 - w_2 v_2) C_p(t) \quad (13)$$

Table 1. FDG Uptake Constants (K, ml/min/g), and Glucose Metabolic Rates (MR, $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$) estimated by Various Quantitative Methods in Patients with Malignant (n=13) or Benign (n=9) Lung Tumors.

	Patlak graphical analysis		5 Parameters model		6 Parameters 2 ROIs model	
	Malignant	Benign	Malignant	Benign	Malignant	Benign
K Value Range	0.0075~0.0330	0.0017~0.0414	0.0089~0.0347	0.0019~0.0425	0.0061~0.0824	0.0044~0.0487
Average (\pm S.D.)	0.0197 (\pm 0.0093)	0.0158 (\pm 0.0136)	0.0206 (\pm 0.0097)	0.0159 (\pm 0.0142)	0.0322 (\pm 0.0230)	0.0197 (\pm 0.0164) ^{a)}
MR Value Range	0.0386~0.1976	0.0200~0.1573	0.0450~0.2118	0.0192~0.1613	0.0360~0.3252	0.0204~0.1851
Average (\pm S.D.)	0.1011 (\pm 0.0527)	0.0673 (\pm 0.0490)	0.1058 (\pm 0.0553)	0.0677 (\pm 0.0514)	0.1554 (\pm 0.0981)	0.0842 (\pm 0.0594)

여기서 α_1 과 α_2 는 식(8)과 같다.

FDG PET 동적영상의 종양조직과 정상조직 관심 영역으로부터 얻어진 시간-방사능 곡선에 비선형최소제곱법을 이용하여 식(13)을 수학적으로 합치시켜 6개의 매개변수를 구할 수 있다. 각 매개변수와 속도상수와의 관계는 다음과 같이 설정하였다.

$$P_1 = (1 - w_2)K_1; P_2 = k_2; P_3 = k_3 \quad (14)$$

$$P_4 = k_4; P_5 = v_1 - w_2v_2; P_6 = w_2$$

섭취상수(K_{6p} , ml/min/g)와 종양조직의 당대사율(MR_{6p} , $\mu\text{mol/min/g}$)를 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\begin{aligned} MR_{6p} (\mu\text{mol/min/g}) &= \frac{C_p}{LC} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \\ &= \frac{C_p}{LC} K_{6p} \quad (15) \end{aligned}$$

5. 통계분석

패트랙 도표 분석법과 3구획 모형(5매개변수, 6매개변수 2관심영역)을 이용하여 산출한 악성과 양성 종양 FDG 섭취상수와 당대사율의 범위, 평균값, 표준편차를 구하였으며(Table 1), 두 모집단간의 평균값의 차이가 통계적으로 유의한지를 검정하기 위하여 독립인 두 표본을 위한 t-검정(unpaired t-test)을

시행하였다. p 값이 0.05미만인 경우 평균값 차이가 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

또한 매개변수의 진단 유용성을 알아보하고자 수신자 판단 특성 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve) 분석법을 이용하여 합치된 곡선 아래 면적과 표준오차를 구하였다(Table 2). K_{pat} 와 MR_{pat} , K_{5p} 와 MR_{5p} , K_{6p} 와 MR_{6p} 간의 면적 차이에 대한 통계적 유의 수준을 검정하기 위하여 임계율, z ,을 구하였다. z 값이 1.96 이상인 경우, 통계적으로 곡선 아래 면적이 차이가 있다고 판정하였다⁴⁾. 임계율(z)는 다음과 같이 구하였다.

$$z = (A_1 - A_2) / \sqrt{SE_1^2 + SE_2^2 - 2rSE_1SE_2} \quad (16)$$

여기서, A_1 과 SE_1 은 방법 1로 구한 ROC 곡선 면적과 표준오차, A_2 와 SE_2 는 방법 2로 구한 ROC 곡선 면적과 표준오차이며, r 은 두 ROC 곡선 면적사이의 상관관계를 나타낸다.

결 과

표준섭취계수를 혈장 포도당 농도로 규격화한 계수(SUV_{glu})를 13명의 악성 종양환자와 9명의 양성 종양환자에서 구하였다. 악성 종양환자에게서 구한 표준섭취계수의 범위는 7.9~36.2이고, 평균값(\pm 표준편차)은 22.0(\pm 10.4)이었다. 또한 양성 종양환자

Table 2. Areas of Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve of Various Quantitative Parameters in Differentiating Malignant (n=13) or Benign (n=9) Lung Tumors.

	SUV_{glu}	K_{pat}	MR_{pat}	K_{5p}	MR_{5p}	K_{6p}	MR_{6p}
ROC area	0.73	0.66	0.77	0.71	0.73	0.70	0.78
Standard error	0.11	0.12	0.11	0.12	0.11	0.12	0.10
Critical ratio* (z)		$K_{pat}, MR_{pat}: 1.99^\dagger$		$K_{5p}, MR_{5p}: 0.47^\ddagger$		$K_{6p}, MR_{6p}: 1.59^\ddagger$	

SUV_{glu} =standardized uptake values normalized to patient's body weight and plasma glucose concentration (SUV_{glu}); K_{pat} or MR_{pat} =The uptake rate constant (K) of FDG or glucose metabolic rates (MR) quantified using Patlak graphical analysis; K_{5p} or MR_{5p} =K or MR measured by three compartment-five parameter model; K_{6p} or MR_{6p} =K or MR measured by six parameter model taking into account heterogeneity of tumor tissue. *: The critical ratio (z) is assessed whether the difference in the areas under two ROC curve derived from K_{pat} and MR_{pat} , K_{5p} and MR_{5p} , K_{6p} and MR_{6p} is significant or not. † : $p < 0.05$, ‡ : not significant.

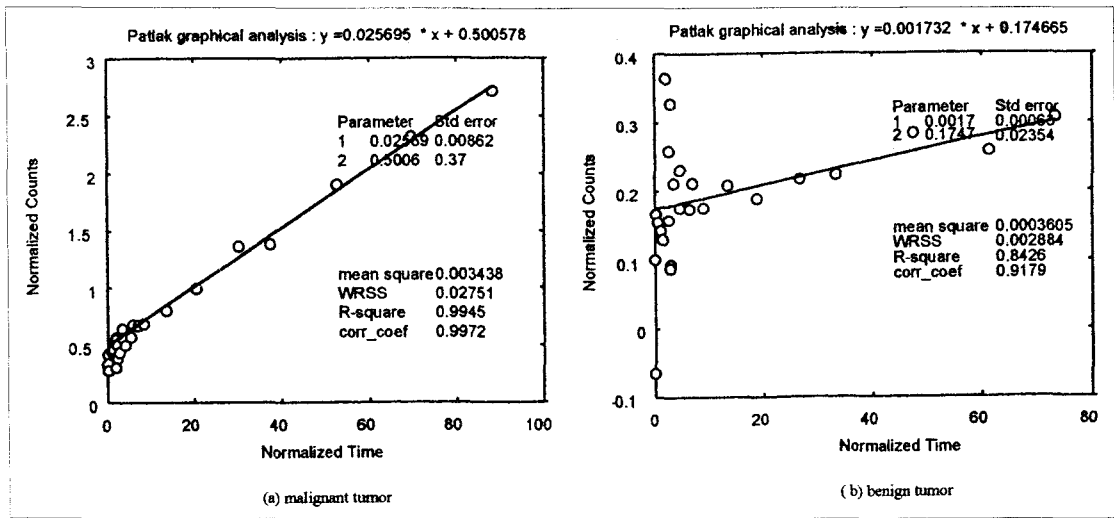


Fig. 5. FDG uptake constants were obtained for (a) malignant tumor tissue and (b) benign tumor tissue using the Patlak graphical analysis. The x and y coordinates of the graph are the normalized time and counts, respectively. Parameter 1 and 2 are the slope of plot (K_{pat}) and y-intercepts, respectively.

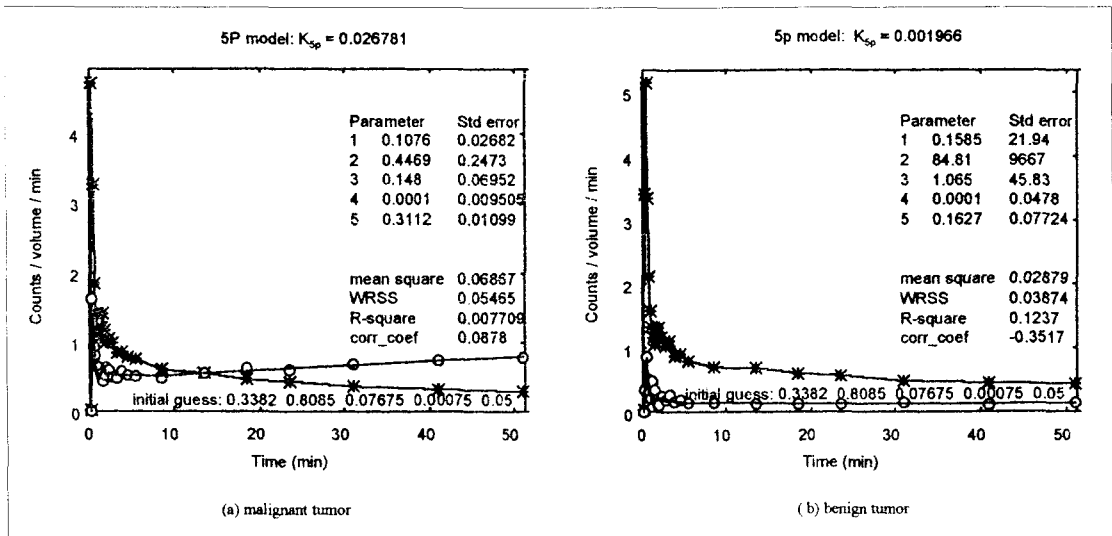


Fig. 6. 5 parameters and uptake constants (K_{5p}) were obtained for (a) malignant tumor tissue and (b) benign tumor tissue using 3 compartment model (5 parameter model). The smooth line through the tissue kinetic data is the 5 parameter model fit to the data. Parameter 1 to 5 represent K_1 , k_2 , k_3 , k_4 , and vascular volume. Others are statistical numerics and initial value of parameter.

에게서 구한 표준섭취계수의 범위는 6.5~23.0이고, 평균값(\pm 표준편차)은 14.0(\pm 6.0)이었다.

Fig. 5는 패트랙 도표 분석 방법을 악성과 양성 종양 환자에 적용한 예이다. 그래프의 x축과 y축은 각각 규격화된 시간과 계수이다. (a)와 (b)는 각각

악성과 양성 종양환자의 FDG PET 영상과 패트랙 도표 분석 방법을 이용하여 구한 섭취상수(직선의 기울기)와 추적자 분포체적과 관심영역내 혈액용적분(y절편)을 보여주고 있다. 매개변수 1과 2는 각각 직선의 기울기(K_{pat})와 y 절편, 각 값의 표준오차를

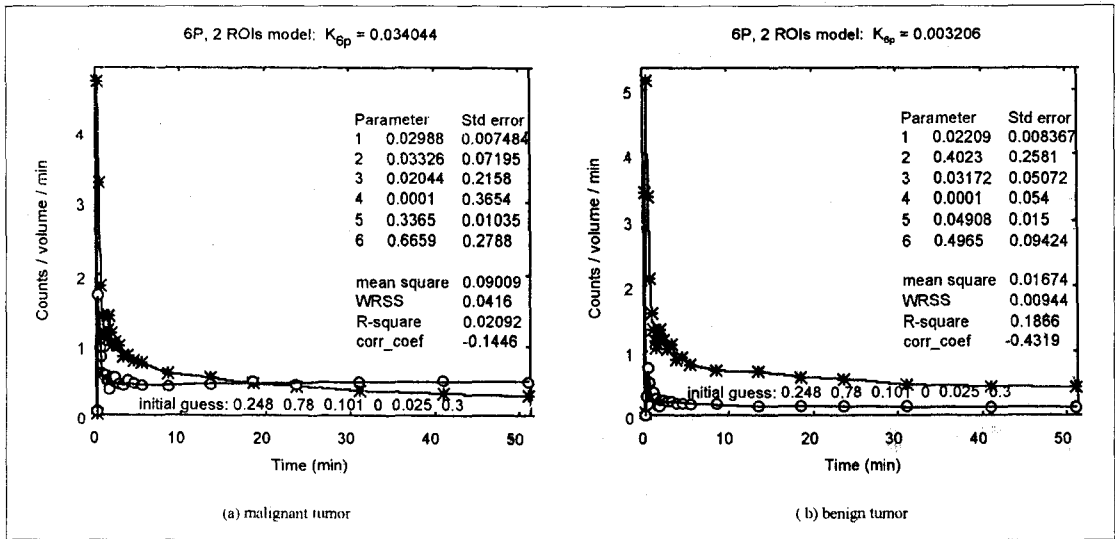


Fig. 7. 6 parameters and uptake constants (K_{6p}) were obtained for (a) malignant tumor tissue and (b) benign tumor tissue using 3 compartment model (6 parameter 2 ROIs model). The smooth line through the tissue kinetic data is the 6 parameter 2ROIs model fit to the data. Parameter 1 to 6 represent $(1-w_2)K_1$, k_2 , k_3 , k_4 , $v_1-w_2v_2$, and w_2 .

나타내며, 그밖에 통계적 수치를 보여주고 있다.

Fig. 6은 3구획 5매개변수 모형을 비선형최소제곱법을 이용하여 시간-방사능 곡선에 수학적으로 합치한 곡선과 그 결과 얻어진 3구획 모형의 매개변수 값, 섭취상수(K_{sp})를 나타내고 있다. 그래프의 x축과 y축은 각각 시간(분)과 단위체적당 계수($\mu Ci/cc$)를 나타낸다. (a)는 3구획 모형을 이용하여 구한 악성 종양조직의 섭취상수, 매개변수 값(매개변수 1에서 5까지는 각각 K_1 , k_2 , k_3 , k_4 , 관심영역의 혈액용적분을 나타낸다), 통계적 수치, 매개변수의 초기값들을 나타내고 있다. (b)는 한 환자의 양성 종양조직에 3구획 5매개변수 모형을 적용하여 구한 값들이다.

Fig. 7은 3구획 6매개변수 2관심영역 모형(식 (13))을 비선형최소제곱법을 이용하여 시간-방사능 곡선에 수학적으로 합치한 곡선과 6개 매개변수 값을 나타내고 있다. (a)는 악성 종양조직의 섭취상수, 매개변수 값(매개변수 1에서 6까지는 각각 $(1-w_2)K_1$, k_2 , k_3 , k_4 , $v_1-w_2v_2$, w_2 를 나타낸다), 통계적 수치, 매개변수의 초기값들을 나타내고 있다. (b)는 한 환자의 양성 종양조직에 3구획 6매개변수 2관심영역 모형을 적용하여 구한 값들이다.

Table 1은 다양한 정량적 분석 방법들로 구한 악

성종양과 양성종양의 섭취상수와 당대사율의 범위, 평균값, 표준편차를 나타내고 있다. 악성과 양성종양에 대한 섭취상수와 당대사율의 평균값 차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 2는 다양한 정량적 분석 매개변수들에 대한 수신자 판단 특성 곡선 아래 면적과 표준오차를 나타내고 있다. 3구획 6매개변수 2관심영역 모형을 이용하여 구한 당대사율(MR_{6p})의 ROC 곡선 면적이 0.78로 가장 높았다. 패턴택 도표 분석 방법으로 구한 섭취상수와 당대사율의 곡선 아래 면적이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

고 찰

이 연구에서는 FDG PET 영상 추적자 역학 분석에 이용되는 준정량적 또는 정량적 분석 방법을 개발하고 각 분석 방법을 사용하여 얻어진 매개변수의 폐 병변 진단 유용 가능성을 알아보려고 하였다.

표준섭취계수를 이용하여 악성종양과 양성종양을 감별하는 방법은 혈액 채취나 동적영상 획득이 필요 없는 간편한 방법으로 임상환경에서 널리 사용되고 있지만 다음과 같은 몇가지 제한성을 갖고 있다^{15,16}.

첫째, 표준섭취계수는 조직 FDG 농도가 안정상태 일 때 측정되어 시간에 따라 불변하는 상수이어야 하는데, 실제로는 종양 성질에 따라 안정상태에 도달하는 시간이 일정치 않아 표준섭취계수를 구하는데 오차가 발생할 수 있다. 둘째, 표준섭취계수는 환자 몸무게 뿐만 아니라 체지방 양에도 영향을 받는다. 즉, 지방에 섭취되는 FDG 양은 다른 조직에 섭취되는 FDG 양보다 훨씬 적기 때문에, 비만 환자의 경우 표준섭취계수가 과대평가될 수 있다. 셋째, 표준섭취계수는 환자의 혈장내 포도당 농도와 인슐린 양에 영향을 받는다. 따라서 표준섭취계수를 사용하여 FDG PET 영상을 판별할 경우에는 이러한 제한점을 미리 인지하여야 한다.

정량적 분석 방법을 사용하는 경우, 조직 시간-방사능 곡선을 구하기 위하여 연속적인 동적영상을 얻어야 하고 침습적 혹은 비침습적인 방법으로 동맥혈 방사능 농도를 측정해야 하는 번거로움이 있지만, 생리학적이거나 생화학적이거나 적용함으로써 세포막 수송과 대사율 등을 계산할 수 있는 장점이 있다. 패트랙 도표 분석 방법은 비가역적으로 섭취되는 추적자의 섭취상수를 구하는데 사용되며, 뇌나 심장의 FDG 영상 분석에 많이 이용되고 있다. 패트랙 도표 분석법은 선형 회귀분석을 사용하여 매개변수를 구하기 때문에 비선형 회귀분석을 사용하는 구획 모형 방법보다 계산이 용이한 장점이 있다.

3구획 6매개변수 2관심영역 모형에서 병변내 관심영역 추적자 농도는 종양 세포조직, 정상 세포조직, 혈액 방사능 농도가 합쳐진 것으로 가정하였기 때문에 6매개변수 2관심영역 모형은 5매개변수 모형보다 진일보한 방법이다. 이 방법은 병변 관심영역 방사능 농도에서 정상 세포조직 방사능 농도 영향을 뺀 후 순수한 종양 세포조직의 섭취상수와 속도상수를 구한다. 또한 이 방법은 종양과 관심영역 크기에 대한 영향이 적어 부분용적효과를 최소화하는 효과가 있으며, 다른 방법에서 사용된 관심영역보다 더 크게 관심영역을 설정하기 때문에 영상 노이즈에 대한 문제를 개선시켜주는 장점이 있다.

하지만 종양 관심영역내에 존재할 수 있는 괴사 조직의 영향은 무시되어 향후 개선이 필요하다. 당 대사율을 진단 지표로 이용하는 경우, 계산이 복잡

하고 시간이 많이 걸리는 단점이 있지만, 당운반율과 인산화율을 포함한 종양의 당대사 과정을 보다 자세하게 파악할 수 있는 장점이 있다. Table 2에 나타난 바와 같이 추적자 섭취상수보다 혈중 당농도를 보정한 당대사율의 진단 효율성과 정확성이 높은 것으로 나타나, 종양 FDG PET 스캔을 정량적으로 분석할 경우 혈중 포도당 농도를 측정함으로써 검사의 정확성이 향상됨을 관찰하였다.

FDG PET 동적영상에서 비침습적인 방법으로 구하는 입력함수는 일반적으로 좌심실 혈액플에 관심영역을 설정하여 결정한다^{4,5)}. 하지만 이 논문에서는 FDG 추적자 역학이 좌심실과 좌심방의 시간차이에 대한 영향을 무시할 수 있을 정도로 느리고, 좌심방 혈액플이 움직임에 대한 인공산물의 영향이 좌심실 혈액플보다 적고, 심근 방사능으로부터의 스피로버가 적기때문에¹⁷⁾ 좌심방 혈액플에 관심영역을 설정하여 입력함수를 구하였다.

본 연구 결과에 따르면 위에서 논의된 정량적 분석 방법을 이용하여 구한 양성 종양과 악성 종양의 정량적 매개변수는 명확한 차이를 보이지 않았는데, 이는 양성환자의 대상이 당대사가 높은 것으로 알려진 염증이거나 결핵환자였으며, 악성종양환자에서는 당대사가 낮은 것으로 알려진 기관지폐포암이 5예 포함되었기 때문으로 생각된다. 이것은 임상적으로 악성과 양성이 구별하기 어려운 환자를 대상으로 PET이 시행된 검사의뢰의 치우침 때문이며, 본 연구의 목적이 다양한 정량적 방법의 비교이므로 오히려 본 연구의 목적에 부합되었고, 이 연구의 결과로 FDG PET이 악성과 양성종양에서 차이가 없다는 결론을 내릴 수는 없다. 양성환자의 대상이 과오종과 같이 FDG 대사율이 감소되어 있는 종양이 많았거나, 악성 종양 환자가 실제 임상에서의 빈도 처럼 기관지 폐포암이 많이 포함되지 않았다면 결과는 악성과 양성의 차이가 뚜렷하였을 것으로 생각된다.

이 연구에서는 FDG PET 동적영상을 이용한 다양한 추적자 역학 분석 방법을 사용자가 편리하게 사용할 수 있도록 개발하였다. FDG PET 영상과 추적자 역학 분석 방법으로 얻어진 정량적 매개변수의 진단 정확성은 포도당 농도로 규격화함으로써 향상됨을 알 수 있었다. 표준섭취계수, 패트랙 도표 분석

법, 3구획 모형 분석법 등에 의한 정량적 매개변수의 정확성은 유사한 것으로 관찰되었다. 그리고 FDG PET 영상을 이용하여 폐의 악성 병변을 판별하는데 추적자 역학 분석 방법으로 얻어진 정량적 매개변수는 높은 당대사율을 갖는 양성 종양을 구별하는 데에는 어려움이 있지만, 객관적인 수치 정보를 제공함으로써 FDG PET의 유용성을 증가시킬 것으로 기대된다.

외한 정량적 매개변수의 정확성은 유사한 것으로 관찰되었다. 추적자 역학 분석 방법으로 얻어진 정량적 매개변수는 객관적인 수치 정보를 제공함으로써 FDG PET의 유용성을 증가시킬 것으로 기대되며, 정량적 매개변수의 임상적 유용성을 밝히기 위해서는 활동성 염증, 과오종이나 기관지 세포암 확률이 낮은 환자군을 대상으로 한 추가 연구가 필요한 것으로 판단된다.

요 약

참 고 문 헌

목적: 폐 FDG PET 동적영상을 분석하는 다양한 분석 방법을 개발하고 표준섭취계수, 패트랙 도표 분석법, 3구획 추적자 역학 모형(5매개변수 모형, 6매개변수 2관심영역 모형)으로 얻은 매개변수 값을 서로 비교, 분석하여 각 분석 방법들의 종양 진단 정확성과 유용성에 대해 고찰하였다. **대상 및 방법:** 22명의 폐 종양 환자(9명: 양성 종양 환자(과오종: 1, 활동성 염증: 8), 13명: 악성 종양 환자(기관지 세포암: 5 포함))에게 약 370 MBq (10 mCi)의 FDG를 정맥 주사한 후, GE Advance 양전자방출단층촬영장치를 이용하여 56분 동안 PET 동적영상을 얻은 후, 감쇠보정하여 횡단면 영상을 얻었다. 환자의 몸무게와 혈장 포도당 농도로 규격화된 SUV_{glu} 를 계산하였으며, 패트랙 도표 분석법과 3구획 5매개변수 모형과 3구획 6매개변수 2관심영역 모형을 이용하여 FDG 섭취상수(K_{pat} , K_{sp} , K_{6p})와 당대사율(MR_{pat} , MR_{sp} , MR_{6p})을 구하였다. 다양한 분석 방법들로 얻은 매개변수들을 수신자판단특성곡선으로 분석하였으며 곡선 아래 면적을 구하였다. **결과:** 다양한 분석방법으로 측정된 악성과 양성 병변의 섭취상수와 당대사율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각 방법으로 구한 수신자판단특성곡선 아래 면적은 다음과 같다: SUV_{glu} : 0.73, K_{pat} : 0.66, MR_{pat} : 0.77, K_{sp} : 0.71, MR_{sp} : 0.73, K_{6p} : 0.70, MR_{6p} : 0.78. K_{pat} 와 MR_{pat} 의 곡선 아래 면적은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). **결론:** FDG PET 동적영상을 이용한 다양한 추적자 역학 분석 방법을 사용자가 편리하게 사용할 수 있도록 개발하였다. 표준섭취계수, 패트랙 도표 분석법, 3 구획 모형 분석법 등에

- 1) Hwkins RA, Choi Y, Huang SC, Messa C, Hoh CK, Phelps ME. Quantitating tumor glucose metabolism with FDG and PET. [Editorial] *J Nucl Med* 1992;33:339-44.
- 2) Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Kuhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol* 1980;238:E69-82.
- 3) Choi Y, Hawkins RA, Huang SC, Brunken RC, Hoh CK, Messa C, et al. Evaluation of the effect of glucose ingestion and kinetic model configurations of FDG in the normal liver. *J Nucl Med* 1994;35:818-23.
- 4) Messa C, Choi Y, Hoh CK, Jacobs EL, Glaspy JA, Rege S, et al. Quantification of glucose utilization in liver metastases: Parametric imaging of FDG uptake with PET. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16(5):684-9.
- 5) Choi Y, Hawkins RA, Huang SC, Gambhir SS, Brunken RC, Phelps ME. Parametric images of myocardial metabolic rate of glucose generated from dynamic cardiac PET and 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-d-glucose studies. *J Nucl Med* 1991;32:733-8.
- 6) Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kuhle WG, Dahlbom M, Hoh CK, et al. A simplified method for quantification of myocardial blood flow using nitrogen-13-ammonia and dynamic PET. *J Nucl Med* 1993;34:488-97.
- 7) Minn H, Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Lung cancer: Reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology* 1995;196:167-73.
- 8) Wu HM, Huang SC, Choi Y, Hoh CK, Hawkins RA. A modeling method to improve quantitation

- of fluorodeoxyglucose uptake in heterogeneous tumor tissue. *J Nucl Med* 1995;36:297-306.
- 9) Schmidt K, Mies G, Sokoloff L. Model of kinetic behavior of deoxyglucose in heterogeneous tissues in brain: a reinterpretation of the significance of parameters fitted to homogeneous tissue models. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:10-24.
 - 10) Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: Body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med* 1994;35:164-7.
 - 11) Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S. Differentiating benign from malignant lung lesions using "Quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 1996;21(12):293-8.
 - 12) Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, Gould HR, Cotten DW. Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 1996;21(4):941-9.
 - 13) Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 2nd ed. Orlando: Grue & Stratton, Inc.; 1987. p 564-9.
 - 14) Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
 - 15) Keyes JW. SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-9.
 - 16) Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology?. *Eur J Nucl Med* 1997;24:691-705.
 - 17) Herrero P, Hartman JJ, Senneff MJ, Bergmann SR. Effects of time discrepancies between input and myocardial time-activity curves on estimates of regional myocardial perfusion with PET. *J Nucl Med* 1994;35:558-66.
-