

[¹⁵O-H₂O] 심근 양전자 단층 촬영에서 혈류 분포의 비균일성과 분배계수

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 이화여자대학교 물리학과*, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소[†]

안지영* · 이동수 · 김경민[†] · 정재민 · 정준기 · 신승애* · 이명철 · 고창순

= Abstract =

The Heterogeneity of Flow Distribution and Partition Coefficient in [¹⁵O-H₂O] Myocardium Positron Emission Tomography

Ji Young Ahn, B.S.*, Dong Soo Lee, M.D., Kyung Min Kim, M.S.[†], Jae Min Jeong, Ph.D.
June-Key Chung, M.D., Seung-Ae Shin, Ph.D.*, Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Department of Physics, Ewha Womans University, Seoul, Korea*

Institution of Radiation Medicine [†], Seoul National University Medical Research Center

For estimation of regional myocardial blood flow with O-15 water PET, a few modifications considering partial volume effect based on single compartment model have been proposed. In this study, we attempted to quantify the degree of heterogeneity and to show the effect of tissue flow heterogeneity on partition coefficient(λ) and to find the relation between perfusable tissue index(PTI) and λ by computer simulation using two modified models.

We simulated tissue curves for the regions with homogeneous and heterogeneous blood flow over a various flow range(0.2-4.0ml/g/min). Simulated heterogeneous tissue composed of 4 subregions of the same or different size of block which have different homogeneous flow and different degree of slope of distribution of blood flow. We measured the index representing heterogeneity of distribution of blood flow for each heterogeneous tissue by the constitution heterogeneity(CH). For model I, we assumed that tissue recovery coefficient (F_{MME}) was the product of partial volume effect(F_{MPF}) and PTI. Using model I, PTI, flow, and F_{MM} were estimated. For model II, we assumed that partition coefficient was another variable which could represent tissue characteristics of heterogeneity of flow distribution. Using model II, PTI, flow and λ were estimated.

For the simulated tissue with homogeneous flow, both models gave exactly the same estimates of three parameters. For the simulated tissue with heterogeneous flow distribution, in model I, flow and F_{MM} were correctly estimated as CH was increased moderately. In model II, flow and λ were decreased curvi-linearly as CH was increased. The degree of underestimation of λ obtained using model II, was correlated with CH. The degree of underestimation of flow was dependent on the degree of underestimation of λ . PTI was somewhat overestimated and did not change according to CH.

We conclude that estimated λ reflect the degree of tissue heterogeneity of flow distribution. We could use the degree of underestimation of λ to find the characteristic heterogeneity of tissue flow and use λ to recover the underestimated flow. (**Korean J Nucl Med 1998;32:32-49**)

Key Words: O-15 water PET, PTI, partition coefficient, flow heterogeneity

※ 이 연구는 97 원자력연구개발사업 연구비의 지원으로 이루어졌음.

책임저자: 이동수, 서울 종로구 연건동 28번지, 110-744, 서울대학교병원 핵의학과,

Tel: (02) 760-2501, Fax: (02) 766-9083, E-mail : dsl@plaza.snu.ac.kr

서 론

O-15 표지 물[H₂¹⁵O] 동적 양전자단층촬영(positron emission tomography; PET)을 이용하여 국소 심근혈류(regional myocardial blood flow)를 정량적으로 측정하는 단일구획(single compartment) 모델이 여럿 제안되었다. PET기기의 해상도와 심근벽 운동에 의한 부분체적효과(partial volume effect) 때문에 심근 O-15 H₂O PET에 심근혈류가 실제보다 낮게 측정된다. 심근 O-15 H₂O PET의 구획 모델에 부분체적 효과를 포함하여 부분체적효과를 보정하고 혈류 값을 구하는 방법이 제안되었다¹⁻⁶⁾.

부분체적효과를 보정한 후에도 O-15 표지 물의 분포 특성이 조직마다 모두 같지 않아 물의 분포 특성을 부분체적효과와 별개로 볼 수 있다^{1,2)}. 이 특성을 O-15 표지 물이 심근 내에 빠르게 분포할 수 있는 조직 분획으로 나타내어 관류 가능한 조직 분획(perfusable tissue index; PTI)이라 불렀다^{3,4)}. PTI는 조직 내에 빨리 관류되는 조직(rapidly perfusable tissue)의 부피의 분획이다. Iida 등이 투과스캔으로부터 얻은 감쇠지도에서 조직 밀도를 구하고 PTI를 구하여 부분체적효과를 배제하려 시도하였다⁵⁾. 이들은 혈액풀을 감산한 감쇠지도 영상에서 관심영역 중의 조직 분획을 얻어 부분체적효과를 산출하였다. 이렇게 구한 부분체적효과를 곡선 접합에서 구한 조직 회수 계수(recovery coefficient) 분획에서 갈라내고 PTI에 해당하는 값을 추정해 내어 이 PTI로 심근의 생존 여부를 판정하였다^{3,4)}.

Herrero 등이 PTI의 생리학적인 의미를 다른 각도에서 조사하였다⁶⁾. 이들은 PTI가 심근혈류 분포의 비균일성 정도를 나타낸다고 보고하였다. 혈류가 서로 다른 심근 조직을 모사하여 합산 평균한 조직 시간방사능곡선을 놓고 다시 곡선 접합하여 조직 회수 계수를 구하고 감쇠지도에서 구한 조직의 분획과 비교하여 PTI를 구하였다. 이들은 비균일한 심근에서 PTI값의 바이어스를 찾고 PTI가 심근 혈류의 비균일성을 나타낸다고 주장하였다.

그러나 이들 보고에는 다음 두 가지 문제가 해결되어 있지 않다. 첫째, 비균일성이 있음과 없음을 나

눌 때 PTI 0.5인 조직 즉, 반은 관류 가능하고 반은 관류 불가능한 조직을 균일한 조직으로 보았다. 그러나 넓은 의미에서 PTI 0.5는 비균일한 조직이라 할 수도 있다. 둘째, PTI 값이 원래 가정한 값에 비해 치우침이 생기는 경우 조직이 비균일하다는 정성적 특성을 반영하였다고 보았다. 비균일하다는 점에서 혈류가 0.1 ml/분인 조직과 0 ml/분인 조직이 서로 크게 다르다 보았고, 따라서 비균일성을 양적으로 다루지 못하고 비균일성이라는 특성이 연속성이 없는 이분적 속성으로 다루었으며, 자연히 비균일성의 정도와 PTI값이 어떤 관계를 갖는지 표현하지 못하였다.

이 연구에서 우리는 O-15 표지 물을 이용하여 국소 심근혈류를 측정할 때 관심영역의 부피, 조직의 부피, 관류 가능한 조직의 부피를 모두 하나의 식에 포함한 일차 구획 모델을 두 가지 고안하였다. 혈류 분포가 비균일한 심근 조직의 시간방사능곡선을 모사하여 두 모델을 각각 적용하여 심근혈류와 PTI 값을 곡선 접합하여 구하였을 때 비균일성에 따라 차이가 생기는지 조사하였다. 분배계수, 조직 부피, 관류가능 조직의 부피를 서로 달리 정의하였을 때, 단일 분배계수를 상수가 아니라 변수로 가정하면 곡선 접합된 분배계수 값이 다르게 나오는지 조사하였다. 분배계수와 PTI가 원래 정한 값과 다른 추정값으로 나타나면 PTI 또는 분배계수가 심근 혈류의 비균일성의 정도와 어떤 관계가 있는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 이 론

일차구획 모델에 의한 혈류 추정 모델 식은 다음과 같다.

$$\frac{dCt(t)}{dt} = F \cdot Ca(t) - \frac{F}{\lambda} Ct(t) \quad (1)$$

여기서 Ca(t)는 동맥혈 방사능 계수, Ct(t)는 조직의 방사능 계수, F는 혈류, 그리고 λ는 분배계수를 나타낸다. (1)식의 미분방정식을 풀어 심근의 조직 방사능 Ct(t)에 대하여 정리하면 아래와 같다.

$$Ct(t) = F \cdot Ca(t) \otimes \exp\left(-\frac{F}{\lambda} \cdot t\right) \quad (2)$$

(2)식에서 \otimes 는 중첩적분(convolution)을 뜻한다. (2)식에서 심근(F_{MM})과 심실(F_{BB})모두의 부분체적효과와 심실에서 심근으로(F_{BM}) 또는 심근에서 심실로(F_{MB}) 계수 흘러 넘침(spillover)을 고려하고 실제 측정 시의 구체적인 측정 부피(V)를 감안하면 다음과 같다. $iCt(t)$ 과 $iCa(t)$ 는 각각 영상에서 측정된 $Ct(t)$, $Ca(t)$ 값이다^{6,8)}.

$$\begin{bmatrix} iCt(t) & iCa(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_{MM} & F_{BM} \\ F_{MB} & F_{BB} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Ct(t) \\ Ca(t) \end{bmatrix}$$

심실의 방사능을 얻는 관심영역을 충분히 작게 그리면 F_{BB} 는 1로 F_{MB} 는 0으로 볼 수 있다⁶⁾. 그러면 $iCt(t) = F_{MM} \cdot Ct(t) + F_{BM} \cdot Ca(t)$, $iCa(t) = Ca(t)$ 이다. 따라서

$$iCt(t) = F_{MM} \left[\frac{f}{V} \cdot Ca(t) \otimes \exp\left(-\frac{f}{V} \cdot \frac{t}{\lambda}\right) \right] + F_{BM} \cdot Ca(t) \quad (3)$$

윗 식에서 F_{MM} 은 조직회수계수(tissue recovery coefficient), F_{BM} 은 혈액-심근 흘러 넘침을(spillover), 그리고 $\frac{f}{V}$ 는 단위조직 부피당 혈류를 의미한다.

$iCt(t)$ 는 F_{MM} 과 F_{BM} 을 고려하였으므로 앞으로는 $Ct(t)$ 로 대신 표시한다. 우리가 V 를 정할 때 V 내부에 심근 조직만 포함하는가 V 가 심근 조직 중 빨리 관류되는 조직을 포함하는가에 따라 또는 여러 심근 조직의 물 분포 특성이 분배계수를 하나로 가정하여

도 좋은가 아니면 변수로 설정하여야 하는가에 따라 다음과 같이 추론할 수 있다.

심근 관심영역 부피를 $V_{\text{관심영역}}$ 이라 하면 관심영역 안은 심근조직 영역과 심근이 아닌 영역으로 크게 나눌 수 있고 심근 조직 영역을 다시 0-15 표지물을 빠르게 교환할 수 있는(관측 기간 동안 분배계수가 0.92인) 심근조직과 그렇지 않은 조직으로 나눌 수 있다^{3,4)}. 분배계수가 극단적으로 매우 작아 방사성 물이 교환되지 않는 조직을 관류 불가능한 조직으로 볼 수 있다. 관류 가능한 조직의 부피를 심근 조직의 해부학적 부피로 나누어 PTI라 정의하였다^{3,4)}(그림 1). 이 때 관심영역 안의 해부학적 심근조직 부피를 V_1 이라 하면 관심영역 내 심근 조직회복 계수 $F_{MMF} = V_1 / V_{\text{관심영역}}$ 이다. 그리고 관심영역 내 빠르게 물을 교환할 수 있는 관류가능한 조직의 부피를 V_2 라 하면 이 조직에 대한 조직회수계수 $F_{MME} = V_2 / V_{\text{관심영역}}$ 이다(그림 2). 위에서 정의한 PTI의 의미와 그림 1에 나타난 부피 사이의 관계에서 $PTI = V_2 / V_1$ 이고 동시에 $PTI = F_{MME} / F_{MMF}$ 이다.

식 (2)에서 혈류 F 를 $\frac{f}{V}$ 로 바꿀 때 V 를 $V_{\text{관심영역}}$ 으로 하고 분포용적(volume of distribution)을 Vd 라 하면 λ 는 단위 부피 당 Vd 이므로 다음 (4)식과 같이 쓸 수 있다.

$$Ct(t) = \frac{f}{V_{\text{관심영역}}} \cdot Ca(t) \otimes \exp\left[-\frac{\frac{f}{V_{\text{관심영역}}}}{Vd} \cdot t\right] \quad (4)$$

그림 1. 심근 관심영역내 조직의 구성. PTI(Perfusable Tissue Index)= 관류 가능한 조직부피/해부학적 조직부피.

Vd를 정하는 단위 부피는 V_{관심영역}이 아니라 관심영역 안의 해부학적 심근조직 부피인 V₁이다. V₁을 넣어서 전개하면

$$\begin{aligned}
 Ct(t) &= \frac{f}{V_1} \cdot \frac{V_1}{V_{\text{관심영역}}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\frac{\frac{f}{V_1} \cdot \frac{V_1}{V_{\text{관심영역}}}}{\frac{Vd}{V_1} \cdot \frac{V_1}{V_{\text{관심영역}}}} \cdot t\right] \\
 &= \frac{f}{V_1} \cdot F_{\text{MMF}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\exp\frac{f}{V_1} \cdot 0.92\right] \quad (5)
 \end{aligned}$$

(5) 식의 전개 과정에서 V₁이 심근조직의 부피이므로 Vd/V₁은 λ와 같고, 이때 λ의 값이 PTI가 1일 때 0.92로 정할 수 있다⁹⁾. 위의 (4)식에 PTI가 1보다 작을 경우는 분배계수가 항상 0.92가 아니다. V₁ 대신에 방사성 물이 빨리 관류되는 조직 V₂에 대해서 같은 방법으로 전개하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 Ct(t) &= \frac{f}{V_2} \cdot \frac{V_2}{V_{\text{관심영역}}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\frac{\frac{f}{V_2} \cdot \frac{V_2}{V_{\text{관심영역}}}}{\frac{Vd}{V_2} \cdot \frac{V_2}{V_{\text{관심영역}}}} \cdot t\right] \\
 &= \frac{f}{V_2} \cdot F_{\text{MME}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\frac{f}{\frac{Vd}{V_2}} \cdot t\right] \quad (6)
 \end{aligned}$$

그리고 다시 (5)식은 아래와 같이 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned}
 Ct(t) &= \frac{f}{V_2} \cdot \frac{V_2}{V_1} \cdot F_{\text{MME}/\text{PTI}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\frac{\frac{f}{V_2} \cdot \frac{V_2}{V_1}}{0.92} \cdot t\right] \\
 &= \frac{f}{V_2} \cdot \text{PTI} \cdot F_{\text{MME}/\text{PTI}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\frac{f}{V_2} \cdot \text{PTI} \cdot 0.92 \cdot t\right] \\
 &= \frac{f}{V_2} \cdot F_{\text{MME}} \cdot Ca(t) \otimes \\
 &\quad \exp\left[-\frac{f}{V_2} \cdot \text{PTI} \cdot 0.92 \cdot t\right] \quad (7)
 \end{aligned}$$

이때 (7)식은 위의 (6)식과 같으므로 0.92/PTI = Vd/V₂ 임을 알 수 있다. 여기서 조직 부피(V₁)와 관류가능 심근조직 부피(V₂) 각각에 대한 분배계수를

그림 2. 가. 관심영역내 해부학적 심근조직의 부피 V₁(F_{MMF}=V₁/V_{관심영역}), 나. 관심영역내 심근조직중 관류가능한 심근조직의 부피 V₂(F_{MME}=V₂/V_{관심영역}).

$Vd/V_1 = \lambda_F = 0.92$ 와 $Vd/V_2 = \lambda_E$ 로 정의한다면 $PTI = \lambda_F/\lambda_E$ 이다.

홀러넘침에 대한 보정항은 혈액풀(blood pool)에서 심근으로의 홀러넘침과 심근 내부의 혈관에서 심근으로 홀러넘침으로 나눌 수 있다. 그러므로 홀러넘침 항을 고려하여 (7)식을 다시 쓰면 다음과 같다.

$$Ct(t) = \frac{f}{V_2} \cdot F_{MME} \cdot Ca(t) \otimes \exp\left[\left(-\frac{f}{V_2} \cdot PTI\right)/0.92\right] \cdot t + (F_{BM} + F_{VM} \cdot PTI) \cdot Ca(t) \quad (8)$$

식(8)에서 F_{BM} 은 혈액풀에서 심근으로 홀러넘침을, F_{VM} 은 심근내 혈관에서 심근으로 홀러넘침을 뜻한다. 이때 관류 불가능한 심근영역의 혈관에는 그만큼 혈류가 많이 공급되지 못하는 반면, 방사능 물이 빨리 관류되는 심근영역에서는 혈류가 잘 공급되므로 위 식의 홀러넘침 항의 F_{VM} 에 PTI 를 곱하였다.

이 연구에서는 위에서 유도한 서로 동등한 두 혈류모델을 심근혈류 계산에 적용하였다.

모델 I

$$Ct(t) = \frac{f}{V_2} \cdot F_{MMF} \cdot PTI \cdot Ca(t) \otimes \exp\left[\left(-\frac{f}{V_2} \cdot PTI\right)/0.92 \cdot t\right] + (F_{BM} + F_{VM} \cdot PTI) \cdot Ca(t) \quad (9)$$

위의 (9)식에서 분배계수를 0.92로 일정하게 놓는 대신 $PTI/0.92 = 1/\lambda_E$ 을 적용하였을 때에

모델 II

$$Ct(t) = \frac{f}{V_2} \cdot F_{MMF} \cdot PTI \cdot Ca(t) \otimes \exp\left[\left(-\frac{f}{V_2}\right)/\lambda_E \cdot t\right] + (F_{BM} + F_{VM} \cdot PTI) \cdot Ca(t) \quad (10)$$

2. 혈류 분포의 비균일성

관심영역 안을 혈류가 균일한 영역으로 나누었을 때 관심영역을 이루는 구성영역의 크기나 혈류분포가 같지 않은 것을 모두 혈류분포의 비균일성이라 한다(그림 3). 이 중 구성영역의 크기가 같은 경우가 단순한 형태이다(그림 4). 균일 구성영역 각각의 혈류가 평균혈류보다 많이 차이가 나는 경우와 적게 차이가 나는 경우가 있다. 균일 구성영역이 여럿일 때 혈류가 큰 영역이 여럿인 비균일성 즉 혈류가 작은 블록이 섞인 경우(그림 4나)와 혈류가 작은 값이 여럿인 비균일성 즉 혈류가 큰 블록이 섞인 경우(그림 4다)가 있을 수 있다.

균일한 부분의 블록크기와 혈류가 각각 다른 심근조직의 혈류 비균일성을 광물학에서 쓰는 개념인 구성비균일성(constitution heterogeneity; CH)¹⁰⁾을 이용하여 다음과 같이 표현하였다(부록 참조). 혈액 유속(flux: ml/분)이 서로 다른 다양한 크기의 심근조직 블록으로 이루어진 비균일 심근조직을 가정하였다(그림 3). 균일한 영역으로 나눈 각 영역 블록의 비균일성을 h_i 라 할 때 전체의 비균일성을 CH 라 하면

$$CH = s^2(h_i) = N \cdot \sum_{i=1}^N \frac{(f_i - \bar{f})^2}{\bar{f}^2} \cdot \frac{V_i^2}{V^2} \quad (12)$$

f_i 는 내부 혈류분포가 균일한 다양한 크기의 부분영역 V_i 각각으로 나누었을 때 각 블록 조직 부피의 혈류 값이고 \bar{f} 는 전체의 평균 혈류이며 N 은 블록의 개수이다. V 는 블록 부피 V_i 의 총합이고 s_2 은 변이(variance)이다.

전체 혈류를 구성하는 평균 혈류가 1(ml/분/ml)인 비균일 심근영역을 설정하였다. 이때 부분영역의 개수를 4개로 정하여 이들의 부피 V_i 는 모두 같고 f_i 를 다르게 하거나(그림 4) 또는 f_i 와 V_i 둘 다 다르게 하여(그림 5) 비균일영역을 모사하였다. 이런 비균일 영역들을 대상으로 위의 식으로 비균일성 지표를 구하여 영역의 특성으로 표현하였다.

3. 컴퓨터 모의실험

모의실험에 필요한 입력함수(input function)를 순간주사(bolus injection)에 의한 전개식으로 가정

하여 다음 함수로 구하였다.

$$Ca(t) = 2000 \cdot t \cdot \exp(-t/10)$$

Ca(t)는 t시간에서 혈액풀의 방사능이고, 5초 간격으로 0부터 120초까지 24단위영상을 얻어 이산성(discrete) 입력함수로 삼았다.

먼저 혈류분포가 균일하며 0.1-4.0(ml/g/min) 범위인 심근 조직의 시간방사능곡선을 만들었다. 비균일 심근영역의 시간방사능곡선은 균일한 부분블록들의 시간방사능곡선에서 2.5초, 7.5초, 12.5초 등 각 시각의 조직 방사능을 더했는데 이때 각각의 조

직블록들의 부피를 고려하여(weighting) 더했다. 그림 4가는 각 영역의 혈류분포가 일정한 크기로 증가하는 경우이고, 그림 4나는 혈류가 작은 영역이 여럿인 경우, 그림 4다는 혈류가 큰 영역이 여럿인 경우이다.

PET 영상에서 얻은 데이터에 잡음(noise)이 있는 것을 고려하여 입력함수에 가우스 잡음(Gaussian noise)과 위장가우스 잡음(pseudo-Gaussian noise)⁹⁾을 더했고, 이로부터 균일 또는 비균일 모사 심근영역의 시간방사능곡선을 다시 구성하였다. 가우스 잡음은 전체 잡음 대 방사능 계수의 제곱비 $(\frac{N}{S})^2$ 가

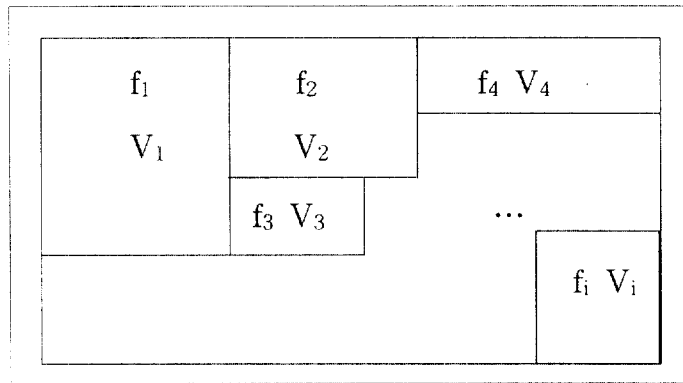


그림 3. 심근내 다양한 크기의 부분블록과 혈류분포(V_i: 부분블록의 크기(ml), f_i: 부분 블록 안의 혈류(ml/분/ml). 각 부분블록들의 혈류속(ml/분)은 다르다고 본다.

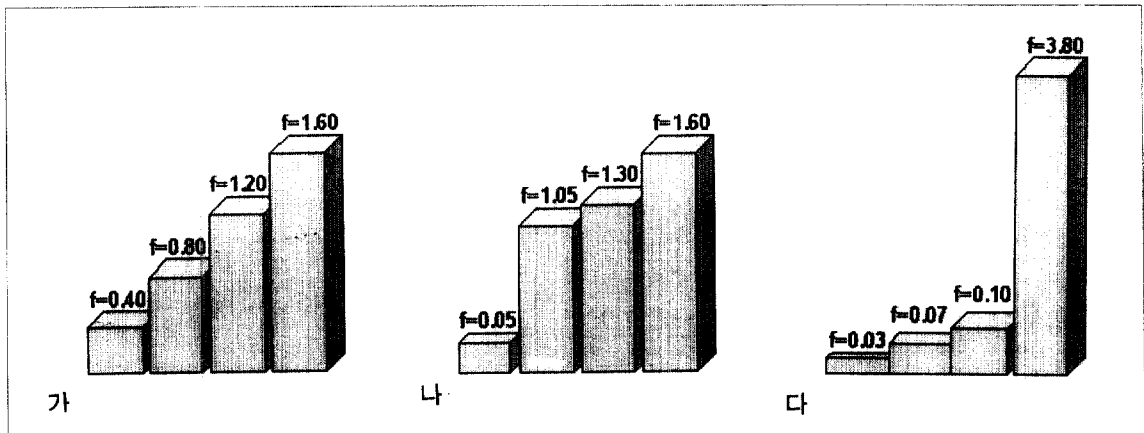


그림 4. 다양한 혈류(f) 분포의 기울기를 갖는 비균일 심근영역(가. 혈류분포의 기울기가 일정한 경우, 나. 혈류가 큰 부분블록이 여럿인 경우, 다. 혈류가 작은 부분블록이 여럿인 경우).

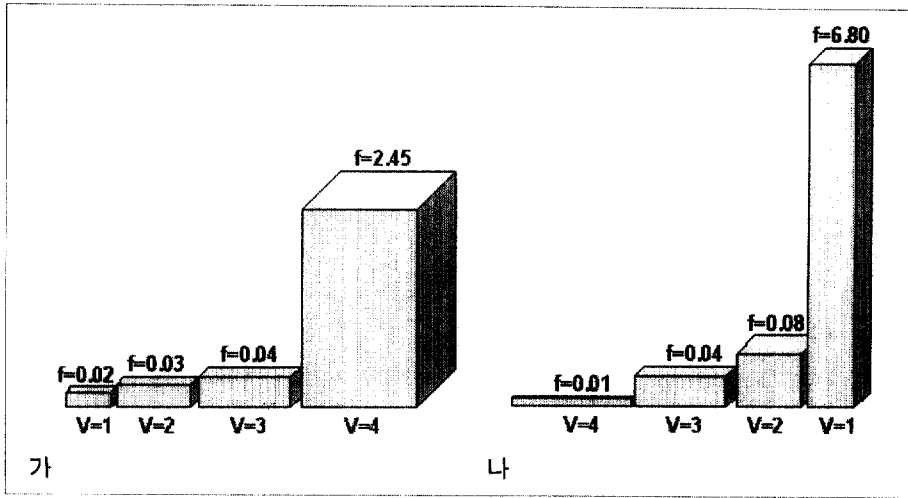


그림 5. 부분블록들의 부피(V)가 일정하지 않은 경우(가. 혈류가 큰 부분블록들쪽으로 부분블록의 부피가 큰 경우, 나. 혈류가 작은 부분블록들쪽으로 부분블록의 부피가 큰 경우).

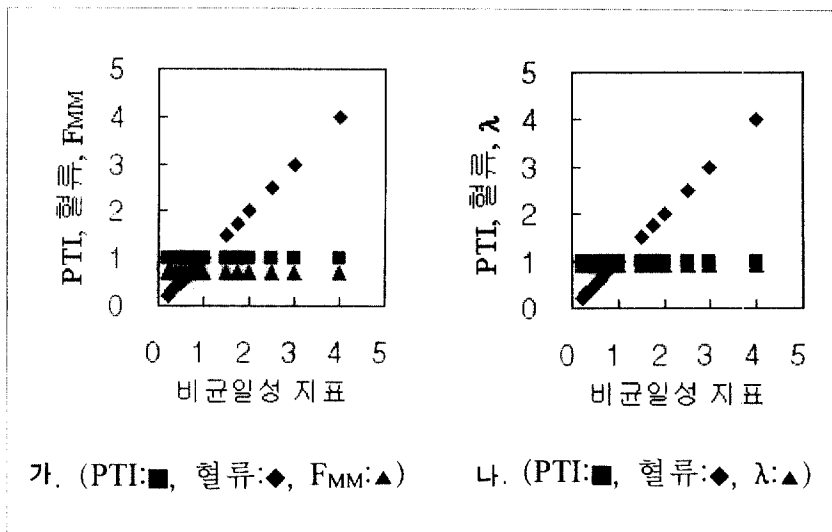


그림 6. 균일심근영역에서의 컴퓨터 모의실험결과(가. 모델 I, 나. 모델 II).

0.1인 잡음을 무작위로 발생하여 시간방사능곡선에 더했다. 위장가우스 잡음은 데이터 각 점에서 잡음과 방사능 계수의 제곱비가 0.1이고 가우스분포인 잡음을 무작위로 발생하여 만들었다.

위의 (9)식을 모델 I로, (10)식을 모델 II로 하여 균일 심근영역과 비균일 심근영역에 각각 적용하여 비선형 최소제곱법(nonlinear least square method)으로 변수를 추정하였다. 두 모델에 대해 F_{BM} 은 0.2

로, F_{VM} 은 0.1로 각각 고정된 값들을 이용하였다.

모델 I에서는 λ 를 0.92로 고정한 후 PTI, 혈류 ($\frac{f}{V_2}$), F_{MMF} 를 각각 1, 1(ml/분/ml), 0.7로 가정한 후 혈류 ($\frac{f}{V_2}$), 조직회수계수 F_{MMF} , 그리고 PTI를 추정하였다.

$$Ct(t) = \frac{f}{V_2} \cdot F_{MMF} \cdot PTI \cdot Ca(t) \otimes \exp\left[-\frac{f}{V_2} \cdot PTI / 0.92 \cdot t\right] + (F_{BM} + F_{VM} \cdot PTI) \cdot Ca(t)$$

모델 II에서는 F_{MMF}를 0.7로 고정된 후 혈류 ($\frac{f}{V_2}$), PTI 그리고 λ_E를 추정하였다.

$$Ct(t) = \frac{f}{V_2} \cdot 0.7 \cdot PTI \cdot Ca(t) \otimes \exp\left\{\left(-\frac{f}{V_2}\right) / \lambda_E \cdot t\right\} + (0.2 + 0.1 \cdot PTI) \cdot Ca(t)$$

결 과

1. 균일 심근영역

모델 I 과 모델 II 를 각각 이용하여 0.1~4.0(ml/분/ml) 범위의 균일한 혈류를 가정하여 만든 조직 방사

능곡선으로부터 혈류와 다른 파라미터를 추정하였다. 균일 심근영역의 혈류는 원래 혈류와 모두 일치하였다. PTI는 언제나 1로 추정되었다.

모델 I에서 F_{MMF}는 0.7을 가정하여 조직 방사능 곡선을 만들었고 이 때 F_{MMF}의 추정값은 가정한 값과 같은 0.7이 나왔다(그림 6가). 모델 II에서 분배계수 λ의 추정값은 언제나 0.92이었다(그림 6나).

조직과 유입 시간방사능곡선에 모두 가우스 잡음(Gaussian noise)과 위장가우스 잡음(pseudo-Gaussian noise)을 더한 시간방사능곡선을 이용하여도 잡음의 종류에 관계없이 같은 추정값을 얻었다.

2. 부분 불록의 크기가 같고 혈류가 비균일한 비균일 심근영역

부분 영역의 크기가 같고 혈류가 서로 달라 구성 비균일성이 차이가 나는 여러 심근영역을 모사하였다(그림 7). 부분 영역의 혈류 값의 분포 변이계수와 비균일성 지표의 관계는 그림 8과 같았다. 혈류분포의 변이계수와 비균일성 지수의 관계는 굽은 선형(curvi-linear)으로 비례하였다.

모델 I을 이용했을 때 혈류 추정값의 추정 행위에 대한 표준편차는 16% 이내, F_{MMF} 추정값은 3% 이

그림 7. 관심영역 내 부분불록들의 부피(1ml)가 모두 같은 경우 혈류분포의 비균일과 그에 해당하는 비균일성 지표(CH). (원판안의 수치는 혈류(ml/분/ml)를 나타냄).

표 1. 부분블록의 크기가 일정할 때 가우스 잡음을 첨가한 유입함수와 조직시간 방사능 곡선을 모델 I에 적용하여 추정된 추정값과 표준편차

| 비균일성 지표(CH) | PTI | | 혈류(ml/분/ml) | | F _{MM} | |
|-------------|-------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | 추정값 | 표준편차 | 추정값 | 표준편차 | 추정값 | 표준편차 |
| 0.00 | 1.000 | 0.000 | 1.000 | 0.000 | 0.700 | 0.000 |
| 0.05 | 1.015 | 0.002 | 0.993 | 0.003 | 0.696 | 0.002 |
| 0.12 | 1.034 | 0.008 | 0.983 | 0.011 | 0.691 | 0.006 |
| 0.20 | 1.052 | 0.017 | 0.999 | 0.025 | 0.668 | 0.011 |
| 0.53 | 1.083 | 0.020 | 1.146 | 0.031 | 0.562 | 0.016 |
| 0.61 | 1.132 | 0.031 | 0.958 | 0.035 | 0.633 | 0.025 |
| 0.80 | 1.161 | 0.043 | 0.958 | 0.045 | 0.605 | 0.030 |
| 1.15 | 1.198 | 0.049 | 1.039 | 0.050 | 0.527 | 0.029 |
| 1.77 | 1.303 | 0.056 | 0.971 | 0.062 | 0.476 | 0.028 |
| 1.92 | 1.310 | 0.065 | 1.028 | 0.073 | 0.441 | 0.026 |
| 2.44 | 1.228 | 0.069 | 1.725 | 0.110 | 0.291 | 0.024 |
| 2.61 | 1.199 | 0.068 | 2.018 | 0.160 | 0.259 | 0.015 |

표 2. 부분블록의 크기가 일정할 때 가우스 잡음을 첨가한 유입함수와 조직시간 방사능 곡선을 모델 II에 적용하여 추정된 추정값과 표준편차

| 비균일성 지표(CH) | PTI | | 혈류(ml/분/ml) | | F _{MM} | |
|-------------|-------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | 추정값 | 표준편차 | 추정값 | 표준편차 | 추정값 | 표준편차 |
| 0.00 | 1.000 | 0.000 | 1.000 | 0.000 | 0.920 | 0.000 |
| 0.05 | 1.016 | 0.002 | 0.970 | 0.003 | 0.886 | 0.002 |
| 0.12 | 1.037 | 0.008 | 0.934 | 0.010 | 0.847 | 0.007 |
| 0.20 | 1.057 | 0.017 | 0.901 | 0.021 | 0.790 | 0.012 |
| 0.53 | 1.088 | 0.029 | 0.843 | 0.303 | 0.625 | 0.017 |
| 0.61 | 1.148 | 0.039 | 0.745 | 0.034 | 0.641 | 0.021 |
| 0.80 | 1.181 | 0.057 | 0.695 | 0.041 | 0.581 | 0.022 |
| 1.15 | 1.222 | 0.065 | 0.634 | 0.043 | 0.473 | 0.021 |
| 1.77 | 1.340 | 0.066 | 0.484 | 0.044 | 0.359 | 0.020 |
| 1.92 | 1.348 | 0.068 | 0.471 | 0.046 | 0.328 | 0.020 |
| 2.44 | 1.250 | 0.069 | 0.568 | 0.047 | 0.246 | 0.019 |
| 2.61 | 1.214 | 0.068 | 0.613 | 0.057 | 0.230 | 0.017 |

내, PTI 추정값은 7% 이내이었다(표 1). 모델 II를 이용했을 때 혈류 추정값의 추정 행위에 대한 변이 계수는 6% 이내, 분배계수 추정값은 2.2% 이내, PTI 추정값은 7% 이내이었다(표 2).

1) 혈류의 기울기가 일정한 경우

균일 구성 영역 각각의 혈류가 평균 혈류보다 많

이 차이가 나는 경우와 적게 차이가 나는 경우가 있을 때 비균일성은(혈류 차이/평균 혈류) 비에 비례하였다. 혈류분포의 기울기가 일정할 때는 비균일성 지표가 대체로 작았다(그림 9가).

모델 I을 이용하여 혈류와 F_{MMF}, PTI를 추정하였을 때 그림 9가와 같이 원래 값과 거의 일치하였다. 각 변수들의 추정 결과는 추가된 잡음의 종류에 상

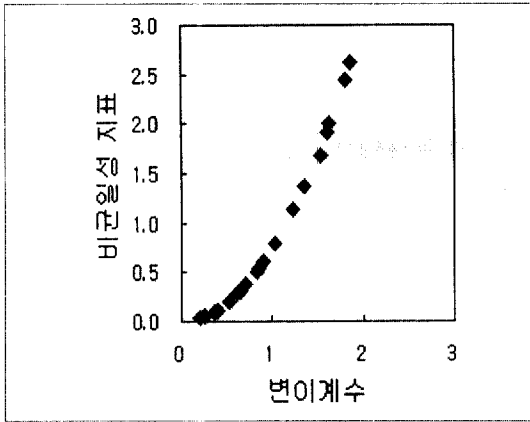


그림 8. 관심영역 내 부분블록들의 부피가 같을 때 변이 계수와 비균일성 지표의 관계.

관없었다.

모델 II를 이용하여 혈류, PTI와 λ 를 추정한 결과가 그림 10가 이었다. 혈류가 혈류분포의 비균일성이 커질수록 조금씩 감소하였다. PTI는 비교적 1 주위의 일정한 값을 유지하였다. 분배계수 λ 도 혈류분포의 비균일성이 커질수록 직선형으로 감소하였다.

2) 혈류의 기울기가 다른 경우

균일 구성영역이 여럿일 때 혈류가 작은 값인 블록이 비슷한 것이 여럿인 영역의 비균일성은 상대적으로 작았고 비균일성과 혈류가 큰 값이 여럿인 비균일성은 상대적으로 컸다(그림 9나, 다, 그림 10나, 다).

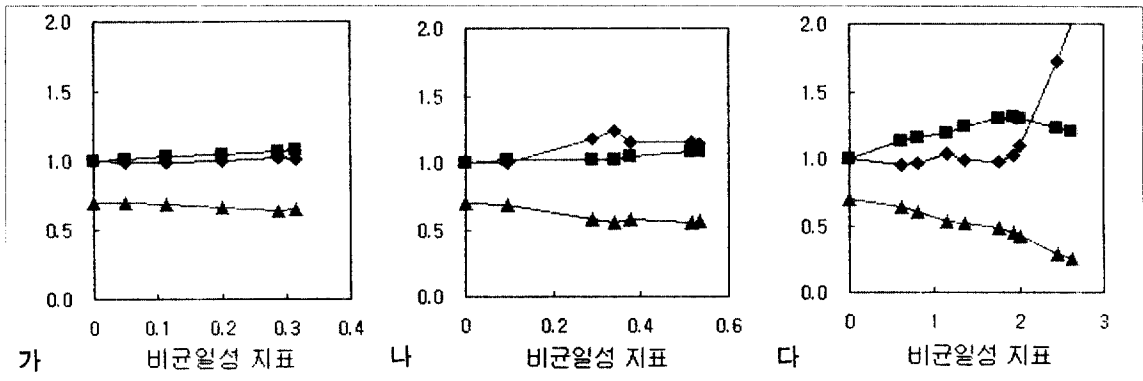


그림 9. 관심영역 내 부분블록들의 부피가 일정할 때 모델 I에 대한 추정결과(PTI: ■, 혈류:◆, FMM: ▲)가. 혈류 분포의 기울기가 일정할 때, 나. 큰 혈류를 갖는 부분블록들이 여럿일 때, 다. 작은 혈류를 갖는 부분블록들이 여럿일 때.

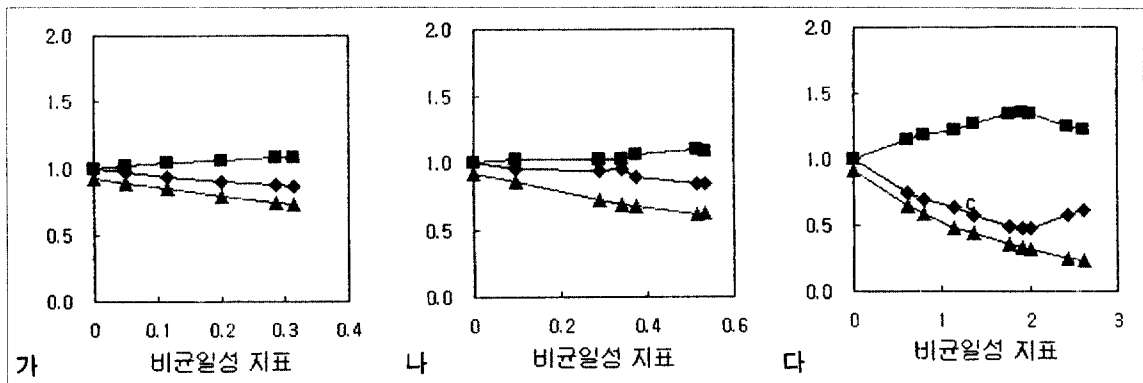


그림 10. 관심영역 내 부분블록들의 부피가 일정할 때 모델 II에 대한 추정결과(PTI: ■, 혈류:◆, FMM: ▲)가. 혈류분포의 기울기가 일정할 때, 나. 큰 혈류를 갖는 부분블록들이 여럿일 때, 다. 작은 혈류를 갖는 부분블록들이 여럿일 때.

그림 11가. 혈류가 작은 부분블록들쪽으로 부분블록의 부피가 큰 경우. 원판 안의 수치는 혈류를 나타내고 원판 안의 블록들의 크기는 부피를 나타냄(예: a의 경우 1ml(V)-6.8 ml/분/ml, 2 ml-0.8/분/ml, 3 ml-0.4 ml/분/ml, 4 ml-0.1 ml/분/ml).

그림 11나. 혈류가 큰 부분블록들쪽으로 부분블록의 부피가 큰 경우. 원판 안의 수치는 혈류를 나타내고 원판 안의 블록들의 크기는 부피를 나타냄(예: a의 경우 1 ml(V)-0.02 ml/분/ml, 2 ml-0.03 ml/분/ml, 3 ml-0.04 ml/분/ml, 4 ml-2.45 ml/분/ml).

그림 4나와 같이 비슷한 혈류 블록이 여럿이고 작은 혈류를 지닌 블록이 끼어 있는 경우 비균일성 지표가 작았다. 이런 경우 혈류분포의 기울기가 일정한 경우와 추정 결과가 비슷하였다. 모델 I에서는 혈

류와 F_{MMF} , PTI가 원래 값과 거의 같았으며(그림 9나) 모델 II에서는 PTI는 비교적 1 주위의 일정한 값을 유지하였고 혈류와 분배계수 추정값이 비균일성 지표가 커짐에 따라 직선으로 감소하였다(그림 10

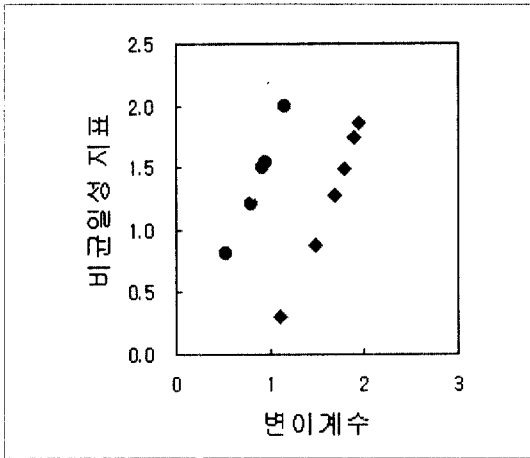


그림 12. 부분블록의 부피가 일정하지 않을 때 변이계수와 비균일성 지표와의 관계(●: 작은 혈류를 갖는 부분블록들쪽으로 부분블록의 부피가 큰 경우, ■: 큰 혈류를 갖는 부분블록들쪽으로 부분블록의 부피가 큰 경우).

나).

그림 4다와 같이 비슷한 혈류 블록이 여럿이고 큰 혈류를 지닌 블록이 끼어 있는 경우 비균일성 지표가 컸다. 모델 I로는 비균일성 지수가 커질수록 추정값 F_{MMF} 가 줄었고 PTI가 조금씩 커져 고원부에 도달하였다가 다시 줄었다. 혈류는 비균일성 지수가 2 이하에서는 제값이 추정되었으나 2가 넘으면 매우 큰 값이 나왔다(그림 9다). 모델 II로는 비균일성 지수가 커질수록 PTI는 조금씩 커져 고원부에 도달하였다가 다시 줄었다. 혈류와 분배계수 추정값이 모두 비균일성이 커짐에 따라 감소하였다(그림 10다).

3. 부분 블록의 크기와 혈류 모두 비균일한 비균일 심근영역

부분 블록의 크기와 혈류 둘 다 비균일한 여러 가지의 심근 시간-방사능곡선을 모사하였다(그림 5). 혈류가 큰 쪽으로 부분 블록의 크기가 치우친 경우와 혈류가 작은 쪽으로 부분 블록의 크기가 치우친 경우로 나누었다(그림 11가, 나). 부분 블록의 크기가 일정하지 않은 경우 비균일성 지표는 부분 블록의 가중치를 받아 혈류 분포의 변이계수와 항상 비례하지는 않았다(그림 12).

혈류가 작은 쪽으로 부분 블록의 크기가 치우친

경우(그림 5나, 그림 11가) 모델 I로 추정했을 때 혈류는 실제보다 작게(0.7), F_{MMF} 는 제값이, PTI는 실제보다 크게(1.5) 추정되었다(그림 13가). 부분 블록의 크기가 일정한 경우와 달리 제값에서 많이 벗어났다. 모델 II로 추정했을 때 PTI는 실제보다 큰 값이 추정되었고(1.5) 혈류와 분배계수는 가정값보다 작은 값이 추정되었다(그림 13다).

큰 혈류쪽의 부분블록 크기가 큰 경우(그림 5가, 그림 11나) 모델 I로는 비균일성 지수가 커질수록 추정값 F_{MMF} 가 줄었고 PTI가 조금씩 커져 고원부에 도달하였다가 다시 줄었다. 혈류의 추정값이 비균일성 지표가 커지면 원래 값보다 많이 커졌다(그림 13나). 모델 II로는 비균일성 지표가 커질수록 PTI는 조금씩 커져 고원부에 도달하였다가 다시 줄었다. 혈류와 분배계수 추정값이 모두 비균일성이 커짐에 따라 감소하였다(그림 13라).

고 찰

구획 모델을 이용하여 조직의 특성을 측정하려 할 때 구하려 하는 변수에 대해 원래 물질의 이동은 항정상상태(steady state)이지만 방사화합물의 동태는 항정상상태가 아니다. 원래 물질이 조직에 분포한 특성을 분배계수와 정하고 방사화합물이 조직에 섭취되는 특징도 이를 따른다고 가정한다. 혈류나 대사율, 결합을 등도 같은 개념 위에서 추정한다.

단일 구획모델로 혈류를 계산할 때 분배계수가 일정하다고 가정하기도 하고 조직에 따라 다르다고도 보나^{9,12}, 분배계수가 일정하지 않다고 가정하는 것이 일반적이다¹². Rb-82^{13,14}이나 NH₃¹⁵을 이용하여 심근 혈류를 구할 때 혈류의 크기에 따라 섭취계수(extraction fraction)가 다르다고 보는 것이 분배계수가 일정하지 않다고 보는 예이다. 방사성 물질을 썼을 때는 혈류가 증가하여도 투과율·표면적 곱(permeability surface product)에 여유가 충분하여 섭취계수가 1에 가까우며 별로 줄지 않는다고 가정한다¹¹.

분배계수는 실험적으로는 방사성 물의 분포가 평형을 이룬 후에 심근의 무게와 비중을 고려하고 심근조직 내부의 방사능을 측정하여 혈액의 농도와 비

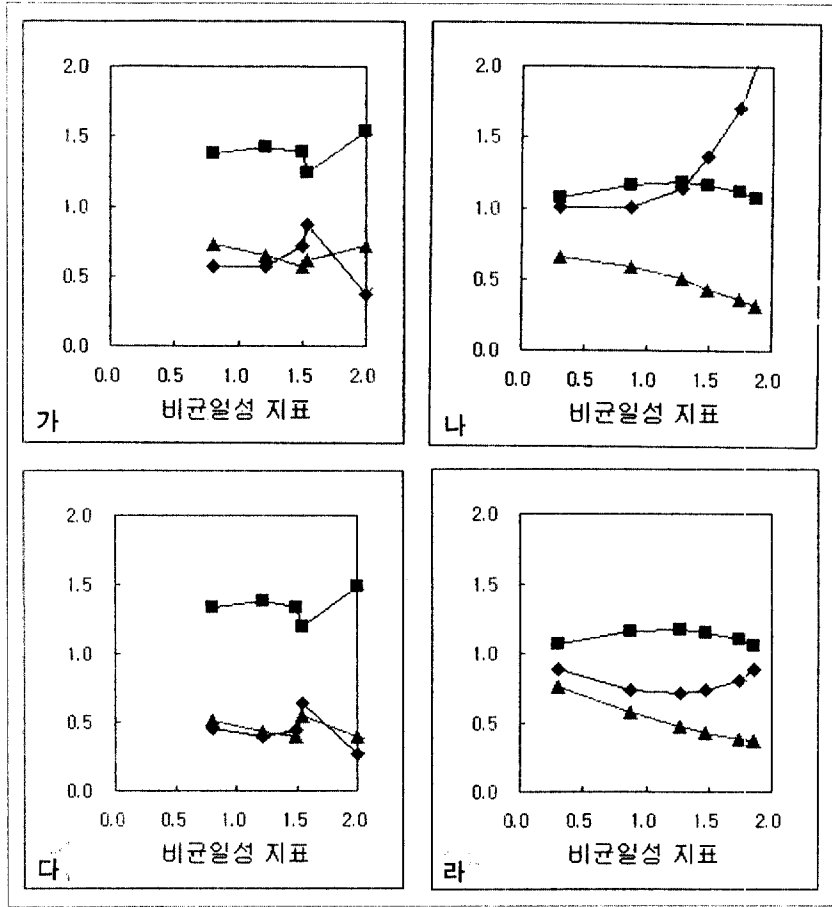


그림 13. 부분블록의 부피가 다른 경우. 가, 나: 모델 I의 추정결과(PTI: ■, 혈류: ◆, FMM: ▲). 다, 라: 모델 II의 추정결과(PTI: ■, 혈류: ◆, λ:▲)(가, 다: 혈류가 작은 부분블록들의 부피가 큰 경우. 나, 라: 혈류가 큰 부분블록들의 부피가 큰 경우).

교하여 구한다⁹⁾. 따라서 혈류가 줄어든 허혈상태 심근의 물 분포는 정상심근과 같더라도 방사성 물이 심근과 교환되는 속도는 줄어들 수 있다. 이런 생각에서 PTI를 제안한 여러 보고^{2,3)}가 방사성 물이 재빨리 교환되는 심근의 분획과 그렇지 못한 분획을 가정하였다. PTI는 심근을 방사성 물이 교환되는 분획과 정상인 분획으로 이분성으로 나누어 두 분획 사이의 비로 정의한 양이다.

교환 분획과 교환 불가 분획으로 조직을 이분성으로 가르는 것 보다는 중간 단계가 있다고 보는 것이 실제 생리학적 현상을 포괄할 수 있다고 생각한다. 이 연구에서 우리는 중간 상태일 때는 분배계수

가 정상심근보다 작다고 가정하였다. 이렇게 분배계수가 여러 값을 가질 수 있다고 가정하면 (1-PTI)는 분배계수가 영(zero)인 분획이라 할 수 있다. 즉 (1-PTI)는 영점 관류 부피(volume of zero perfusion)이다.

이 연구에서 우리는 0-15 표지 물 동적 PET으로 심근혈류를 측정할 때 구획과 실제 측정시의 상황과의 차이를 자세히 고찰하였다. 실제 심근혈류를 측정할 때는 구획의 근본 가정인 구획내부의 균일성에 맞추기 어렵다. 심근처럼 두께가 얇은 조직을 측정할 때 구획내부가 균일하지 않은 이유는 다음과 같다. 우선 기기의 제한 분해능효과(limited resolution

effect)에 의한 부분체적효과가 있고 심근의 움직임이 이를 증폭한다. 관심영역 내에 심근이 아닌 조직이 포함되면 부분체적효과가 더 커진다. 더욱이 심근이 허혈상태이면 방사성 물이 빨리 분포하기 어려운 영점 관류 부피가 끼어든다.

Iida 등⁵⁾이 감쇠계수 지도와 혈액플 영상상을 이용하여 부분체적효과(F_{MMF})를 구할 수 있는 방법을 고안한 후 비선형적합법으로 부분체적효과(F_{MME})를 혈류와 함께 추정하여 부분체적효과에 PTI를 포함, 추정했다^{6,7)}. 모델 적합법으로 PTI가 추정 가능하다는 사실은 방사성 물이 빠르게 분포하는 심근분획이 있으며 PTI가 이런 분획을 반영한다는 것을 나타낸다.

우리는 이 연구에서 우선 측정과 상관있는 부피를 여럿 가정하고 조직 시간방사능곡선으로부터 PTI를 포함한 변수를 추정할 모델을 만들었다. 즉 관심영역의 부피와 해부학적 부피를 가정하고 분포 용적을 해부학적 부피로 나눈 분획을 분배계수라 정의하였다. 해부학적 부피를 관심영역의 부피로 나눈 F_{MMF} 를 변수로 취급하여 추정하는 모델을 만들고 (모델 I) 이어서 F_{MMF} 를 Iida 등이 고안한 것과 같이 감쇠지도에서 구했다고 보고 나머지 변수들을 추정하는 모델을 만들었다(모델 II). 균일한 조직의 경우 유입합수와 조직 시간방사능곡선에 잡음을 추가하여도, 두 모델에서 F_{MMF} , PTI와 혈류 그리고 분배계수 모두를 정확한 값으로 추정할 수 있었다.

또한 균일한 조직의 시간방사능곡선들을 더하여 부피에 따라 비균일한 조직을 만들고 만든 조직의 비균일성을 나타내는 계수를 찾았다. 각각의 부분블록의 비균일성 기여도(h_i)를 구한후 h_i 의 영역 전체에 대한 변이로 관심영역 내의 비균일성을 나타내는 지표(CH)로 삼았다. 이 방법은 광물학에서 여러번 표본 추출한 표본에 원하는 광석이 얼마나 들어 있는지 나타낼 때 비균일성을 나타내는 지표로 쓰는 것을 빌어 왔다. 이 지표는 상대적으로 부피가 작은 부위의 혈류는 평가절하하고 부피가 크고 혈류가 평균혈류에서 많이 벗어나는 부분의 편차는 기여도를 크게 잡는다. 이 지표는 균일한 영역의 부피가 달라도 쉽게 다룰 수 있는 장점을 지녔다.

Herrero 등은 PTI가 심근혈류의 비균일성을 나타

낸다고 하였다. 이들의 모의실험에는 F_{MMF} 를 1로 가정하고 2 매개변수 추정 후 다시 3 매개변수 추정으로 추정된 조직회수계수 F_{MME} 를 구하고 이를 F_{MMF} 로 나누어 PTI를 구했다¹⁵⁾. 이들은 조직을 모사할 때 PTI 0.5인 조직이 받은 관류 가능하고 받은 관류 불가능한 조직으로 보아 전체로는 균일한 조직이라고 생각하였다. 그러나 이들의 연구에는 몇가지 문제점이 있다. 첫째, 이런 조직은 심근 조직인데 혈류가 닿지 않는 조직 분획이 반이라는 점에서 균일한 조직이 아니라 비균일한 조직이다. 이런 조직의 비균일성 계수를 구하면 0이 아니라 일정한 값(CH=1.00)을 갖는다. 둘째, 비균일조직의 비균일하다는 정성적 특성을 PTI 값이 원래 가정한 값에 비해 치우침이 생기는 경우 반영한다고 한 해석에 문제가 있다. 이 해석의 비정량성을 우리 연구에서 해결하였다. 우리가 제안한 비균일성 지표는 이분적이 아닌 연속적인 양이다. 우리가 제안한 비균일성 지표는 부분블록의 부피로 가중치를 주었기 때문에 혈류 분포의 표준편차로 비균일성을 표시한 것보다 조직의 비균일성을 더 반영한다고 생각한다. 비균일성 지표로는 0 ml/분 과 0.1 ml/분인 조직의 기여도를 비슷하게 간주하였기 때문에, PTI가 0.5인 조직은 균일한 조직이고 0.1 ml/분의 혈류를 지닌 조직이 포함된 조직은 비균일한 조직으로 간주하는 오류를 피할 수 있다.

구획내 비균일성 문제는 매우 짧은 시간내에 조직안의 농도가 균일하게 조성된다는 가정 때문에 생긴다. 물과 같이 매우 확산성이 좋은 경우 조직으로 확산되는 속도는 무시할 수 있어도 동맥과 정맥 사이의 농도 차이를 무시할 수 없다. 특히 혈류가 감소한 조직에서는 조직 확산이 늦어 동맥과 정맥 사이의 농도 차이가 생기기 때문이다. 혈류가 감소한 조직에서 방사성 물이 즉각적인 확산이 가능한지 입증되지 않았다. 구획내 비균일성 문제는 서로 다른 분배계수를 지닌 조직이 모여 비균일한 조직 덩어리를 이룬다고 다시 표현할 수 있다.

우리의 모의실험에서 모델 I, II 어느 것을 사용하여도 PTI 추정값은 비균일한 조직에서 1.3이하의 범위에서 조금씩 차이나는 일정한 값을 보였다. 분배계수를 일정하게 정하고 PTI의 변동을 보았을 때나

(모델 I) 분배계수를 변수로 취급하였을 때나(모델 II) PTI는 같은 값을 보이는 특성이 있었다. PTI의 바이어스의 원인은 알 수 없었으나 우리의 모델에서는 Herrero 등이 제안한 PTI 0.5인 균일한 조직도 비균일성 지표 1.00, PTI는 0.5이나 비균일한 혈류 분포를 보이는 조직은 비균일성 지표 1.82로 표시하였다.

혈류와 분배계수를 모두 추정하였을 때 비균일성 지표가 커짐에 따라 혈류가 53%, 분배계수는 75% 까지 작게 추정되었다. 비균일성 지표가 커짐에 따라 혈류의 과소평가가 심해지고 분배계수도 평형상태보다 작은 값으로 나타났다. 비균일성 지표가 매우 큰 조직에서 혈류 추정값과 참값의 차이는 계속 커지지 않고 고원부에 도달한 후 다시 감소하였다.

분배계수의 추정값은 비균일성이 커짐에 따라 비선형적으로 감소하였다(그림 10, 그림 13다, 라). 비균일 심근조직은 구획내 변수가 다양한 블록들의 덩어리이다. 분배계수가 촬영시간에 의해 가장 영향받는 변수임을 생각하면 분배계수가 혈류의 비균일성에 비례하여 작아진다는 것은 혈류에 따라 과소평가 되는 정도가 다른 블록들의 합성을 비균일성이라 볼 수 있다.

Herholtz와 Patlak은 자신들이 고안한 모델 방정식에서 혈류와 분배계수가 서로 같은 항에 들어 있는 것으로 보았다. 단일 구획 모델에서는 k_2 에 대해 혈류와 분배계수가 등가성을 보인다. 이런 점에서 우리가 보통 말하는 혈류란 분배계수가 일정하다고 가정하였을 때 혈류가 얼마인가를 뜻한다. 모델 I에서도 혈류분포의 비균일성이 커질수록 F_{MMF} 이 실제보다 작게 추정되었다. 분배계수를 0.92로 고정하였기 때문에 비균일성을 F_{MMF} 이 대신 반영한 것이라 생각한다.

만약 여러 변수 추정값 중에 비균일성을 반영하는 추정 지표를 고르자면 분배계수가 적절하다. 모델 I과 모델 II가 같은 추론 과정을 통해 유도되었으므로 우리는 모델 II를 받아들여 분배계수의 추정값 차이($\Delta\lambda$)를 비균일성 지표로 쓰는 것이 어떨까 제안한다. 분배계수가 일정하다고 가정하였을 때 심근 혈류를 구하려면 혈류값의 과소평가 정도를 분배계수의 과소평가 정도로 보정한 값이 바람직하다.

부분블록의 부피가 비균일할 때 비균일성 지표로 계산한 값은 혈류분포의 변이계수와 대체적인 상관 관계가 있지만 조금 달랐다(그림 8, 그림 12). 혈류가 큰 블록의 부피가 큰 경우는 블록 부피가 같은 경우와 별 차이가 없었다. 혈류가 작은 부분블록의 부피가 큰 경우 변이계수가 작아도 비균일성 지표는 크게 나왔는데 이는 h_i 가 부분블록의 부피에 대한 비균일성도 포함하고 있기 때문이다.

혈류가 작은 블록의 부피가 큰 경우는 모델 I, II에 상관 없이 PTI가 1.4-1.5로 추정되었고 혈류와 분배계수 또는 혈류와 F_{MMF} 가 함께 과소평가되었다(그림 13). 왜 이런 불연속적 바이어스가 생기는지, 혹시 구획의 기본 가정을 너무 크게 벗어났기 때문인지, 추정상의 오차인지 알 수 없었다. 이 때 측정 시간을 120초 대신 240초 또는 360초까지 늘이거나 줄이면 추정값에 어떤 변화가 생기는지 조사하여야 할 문제라 생각한다. 그러나 PTI가 너무 큰 값을 보여도 분배계수와 혈류가 같은 추세로 바이어스를 보이므로 혈류 추정에는 어려움이 없다.

이와 같은 결과로부터, 첫째 혈류가 조금이라도 공급 가능한 심근조직은 영점 관류 조직 부피의 나머지 분획이라 할 수 있는 PTI가 1보다는 조금 크지만 일정한 값을 가지도록 추정되었고 이 때 분배계수를 상수로 취급하면 혈류는 비균일성이 어느 범위 이내일 때 참값에 가까운 값으로 추정 가능하다. 둘째, 분배계수를 변수로 취급하면 혈류분포의 비균일성과 비례하여 분배계수가 작은 값으로 추정되어 분배계수의 바이어스가 비균일성을 나타낸다고 할 수 있다. 셋째, 혈류분포의 비균일성이 커질수록 혈류 추정값도 비선형적으로 감소하였지만 이 때 분배계수가 같이 감소한다는 사실을 이용하여 혈류 값을 회복 추정할 수 있다고 생각된다.

요 약

O-15 표지 물 동적 PET을 이용하여 비균일 심근 조직의 혈류를 정확히 추정하기 위하여 일차구획 모델을 변형한 두 개의 혈류 모델을 고안하였다. 첫 모델에서는 혈류, PTI, 조직최소 분획(F_{MM})을 추정하였고, 두 번째 모델에서는 혈류, PTI, 그리고 분배계

수를 추정하였다. 비균일 심근조직의 비균일성을 나타낼 지표로 도입하여 여러 종류의 비균일 조직을 모사하고 이 지표로 비균일성을 표현하였다. 우리 모델을 적용하여 PTI가 혈류분포의 비균일성과 상관성이 있음을 확인하고 분배계수를 변수로 취급한 두 번째 모델에서 추정된 분배계수가 비균일성을 나타냄을 알았다. 분배계수는 비균일성에 따라 굽은 선형(curvilinear)으로 감소하였다. 분배계수와 함께 추정된 혈류도 비균일성이 커지면 참값보다 작게 추정되었다. 추정된 분배계수로 혈류 추정값의 과소평가를 보정하여 추정값의 바이어스를 바로잡을 수 있었다.

O-15 표지 물 동적 PET으로 심근혈류를 측정할 때 분배계수를 변수로서 혈류와 함께 추정하여 비균일성을 나타내는 지표로 쓰고 동시에 혈류 추정값을 참값에 가까운 값을 얻는데 쓸 수 있다고 본다. 혈류 분포의 비균일성 정도를 수치적으로 표시할 수 있는 지표를 임상에 적용하면 허혈성 심근 질환의 혈류 비균일성을 해석할 수 있을 것으로 생각한다.

부 록

1. 구성비균일성(Constitution Heterogeneity: CH)

측정하고자 하는 대상을 한번 표본 추출하였을 때 구성하고 있는 양들이 비균일할 때 이 비균일성을 구성비균일성이라고 한다¹⁰⁾. 이에 대해 되풀이 추출하였을 때 발생하는 비균일성을 분포비균일성이라 한다. 구성비균일성을 우리가 측정하려 하는 심근 관심영역내 혈류분포에 적용하면 다음과 같다. 구성비균일성은 평균혈류에서 벗어난 정도에 비례한다. 내부 혈류분포가 균일한 각각의 단위 부피로 나누어 각 단위 부피(V_i)의 혈액 유속(flux)을 F_i라 하면, 혈류 f_i는 F_i/V_i 이다. 또한 V_i가 불균등한 다

양한 값을 가지면 평균혈류 \bar{f} 는
$$\bar{f} = \frac{\sum_{i=1}^N f_i \cdot V_i}{\sum_{i=1}^N V_i}$$
 이

다. 그러면 구성비균일성은 (f_i - \bar{f})에 비례하며

(f_i - \bar{f})를 다시 \bar{f} 로 나누어 주어 정규화하면 정규화될 뿐 아니라 단위가 없는 양으로 표현되므로 서로 다른 단위의 양을 비교할 수 있다.

혈액 유속은 부분블록의 크기에 따라 변하는 양이나, 혈류 f는 유속을 단위 부피에 대해 환산한 양이므로 i번째 혈류 f_i가 차지하는 영역의 크기에 대한 정보는 없다. 즉, a, b 두 영역 중 a의 혈류가 b보다 크더라도 b영역의 크기가 더 크다면 유속은 a, b가 같거나 또는 b가 더 클 수도 있다. 따라서 비균일성을 계산하려면 i번째 혈류가 평균에서 벗어난 정도뿐만 아니라 i번째 영역이 전체 영역중에서 차지하고 있는 비율을 고려해야 한다. 전체 부피를 V라 하면, i번째 V_i 영역의 혈류 f_i가 만드는 비균일성은 다음과 같다.

$$h_i = N \frac{(f_i - \bar{f})}{\bar{f}} \cdot \frac{V_i}{V}$$

부분블록의 크기가 같이 변하면 일정한 값으로 차이가 없지만 부분블록의 크기가 바뀌면 같이 변하므로 블록 부피 크기의 비중을 고려하기 위하여 $\frac{V_i}{V}$ 를 곱했다. 가중치를 곱해 줌으로써 평균 혈류에서 많이 벗어나거나 크기가 작은 지역의 혈류는 그만큼 기여도가 작아지고 따라서 작은 h_i값을 가진다.

N이 전체 영역 내에 V_i 또는 f_i의 개수라 하고, h_i의 평균을 구하면 0이 된다.

$$m(h_i) = \sum_{i=1}^N \frac{h_i}{N} = \sum_{i=1}^N \frac{f_i \cdot V_i - \bar{f} \cdot V_i}{\bar{f} \cdot V} = 0$$

h_i의 분산을 구성비균일성이라 하면 i번째 V_i의 h_i값이 작으면 전체의 구성비균일성에 그다지 큰 영향을 주지 못한다. 주변의 혈류가 균일한 값인데 어떤 V_i가 매우 작거나 f_i가 매우 작으면 구성비균일성에 기여하지 않고 무시된다.

h_i의 분산은 다음과 같다.

$$s^2(h_i) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (h_i - m(h_i))^2$$

$$= N \cdot \sum_{i=1}^N \frac{(f_i - \bar{f})^2}{\bar{f}^2} \cdot \frac{V_i^2}{V^2}$$

h_i 의 분산이 구성비균일성을 나타내는데 상대적이고 단위가 없다. 우리가 정의한 혈류 비균일성은 다음과 같다.

$$CH = s^2(h_i) = N \cdot \sum_{i=1}^N \frac{(f_i - \bar{f})^2}{\bar{f}^2} \cdot \frac{V_i^2}{V^2}$$

참 고 문 헌

- 1) Iida H, Kanno I, Takahashi A, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Ono Y, Shishido F, Inugami A, Tomura N, Higano S, Fujita H, Sasaki H, Nakamichi H, Mizusawa S, Kondo Y, Uemura K: Measurement of absolute myocardial blood flow with $H_2^{15}O$ and dynamic positron-emission tomography: Strategy for quantification in relation to the partial volume effect. *Circulation* 1988;78:104-115
- 2) Araujo LI, Lammertsma AA, Rhodes CG, McFalls EO, Iida H, Rechavia E, Galassi A, de Silva R, Jones T, Maseri A: Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography. *Circulation* 1991;83:875-885
- 3) Yamamoto Y, de Silva R, Rhodes CG, Araujo LI, Iida H, Rechavia E, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Galassi AR, Taylor CJV, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A: A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ^{15}O -Water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86:167-178
- 4) de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GH, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A: Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992;86:1738-1742
- 5) Iida H, Rhodes CG, Silva R, Yamamoto Y, Araujo LI, Maseri A, Jones T: Myocardial tissue fraction-correction for partial volume effects and measure of tissue viability. *J Nucl Med* 1991;32: 2169-2175
- 6) Herrero P, Markham J, Bergmann SR: Quantitation of myocardial blood flow with H_2O and positron emission tomography: assessment and error analysis of a mathematical approach. *J Comp Assist Tomogr* 1989;13:862-873
- 7) Herrero P, Staudenherz A, Walsh JF, Gropler RJ, Bergmann SR: Heterogeneity of myocardial perfusion provides the physiological basis of perfusable tissue index. *J Nucl Med* 1995;36:320-327
- 8) Vanoverschelde J-L J, Melin JA, Bol A, Vanbutsele R, Cogneau M, Labar D, Robert A, Michel C, Wijns W: Regional oxidative metabolism in patients after recovery from reperfused anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:9-21
- 9) Bergmann SR, Fox KA, Rand KAA, McElvany KD, Welch MJ, Markham J, Sobel BE: Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with $H_2^{15}O$. *Circulation* 1984;70:724-733
- 10) Pitard FF: Pierre Gy's sampling theory and sampling practice. 2nd ed. pp63-80, Florida, CRC 1993
- 11) Iida H, Rhodes CG, de Silva R, Araujo LI, Bloomfield PM: Use of the left ventricular time-activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water Positron Emission Tomography. *J Nucl Med* 1992;33:1669-1677
- 12) 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 compartmental models used in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:214-229
- 13) Herrero P, Markham J, Shelton ME, Weinheimer CJ, Bergmann SR: Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with Rubidium-82 and positron emission tomography: Exploration of a mathematical model. *Circulation* 1990;82:1377-1386
- 14) Herrero P, Markham J, Shelton ME, Bergmann SR: Implementation and evaluation of a two-compartment model for quantification of myocardial perfusion with Rubidium-82 and positron emission tomography. *Circulation Research* 1992;

70:496-507

- 15) Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kuhle WG, Dahlbom, Hoh CK, Czernin J, Phelps ME, Schelbert HR: A simplified method for quantification of myocardial blood flow using nitrogen-13-ammonia and dynamic PET. *J Nucl Med* 1993;34:

488-497

- 16) Lammertsma AA, de Silva R, Araujo LI, Jones T: Measurement of regional myocardial blood flow using C^{15}O_2 and positron emission tomography: comparison of tracer models. *Clin Phys Physiol Meas* 1992;13:1-20