

## 핵의학 영상과 추적자 동력학 분석법을 이용한 생체기능 정량화

서울대학교 의과대학 핵의학교실<sup>1</sup>, 한국원자력의학원 방사선의학연구소 분자영상연구부<sup>2</sup>  
김수진<sup>1</sup> · 김경민<sup>2</sup> · 이재성<sup>1</sup>

### Quantitation of In-Vivo Physiological Function using Nuclear Medicine Imaging and Tracer Kinetic Analysis Methods

Su Jin Kim, M.S.<sup>1</sup>, Kyeong Min Kim Ph.D.<sup>2</sup>, Jae Sung Lee Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Seoul National University

<sup>2</sup>Molecular Imaging Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences

Nuclear medicine imaging has an unique advantage of absolute quantitation of radioactivity concentration in body. Tracer kinetic analysis has been known as a useful investigation methods in quantitative study of in-vivo physiological function. The use of nuclear medicine imaging and kinetic analysis together can provide more useful and powerful intuition in understanding biochemical and molecular phenomena in body. There have been many development and improvement in kinetic analysis methodologies, but the conventional basic concept of kinetic analysis is still essential and required for further advanced study using new radiopharmaceuticals and hybrid molecular imaging techniques. In this paper, the basic theory of kinetic analysis and imaging techniques for suppressing noise were summarized. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(2):145-152)

**Key Words:** nuclear medicine imaging, tracer kinetic modeling, PET, SPECT

## 서 론

핵의학 영상은 생체 내에 방사성동위원소 또는 방사성의약품을 주사한 후 체내에 흡수 전달되고 축적된 방사성의약품의 양상을 방사성의약품으로부터 체외로 방출되는 감마선의 영상화를 통해 가시화하는 방법이다. 최근 핵의학 영상은 영상 장비와 영상처리기술의 눈부신 발달에 힘입어 첨단 분자영상 방법으로 각광받으며, 난치성질환의 진단과 치료평가를 위한 새로운 분자생물학적 및 의학적 연구수단으로 많이 활용되고 있다. 핵의학 영상중에서 양전자방출단층촬영술(positron

emission tomograph, PET)과 단일광자방출전산화단층촬영술(single photon emission computed tomography, SPECT)은 체내 방사성의약품 분포의 단면상을 비침습적으로 얻을 수 있고, 정확한 체내섭취 방사성의약품의 분포량을 객관적인 정량적 수치로 표현할 수 있으며, 이러한 PET과 SPECT영상의 특징은 전산화단층촬영술(computed tomography, CT)나 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)와 구별되는 핵의학 영상의 장점으로 알려져 있다.

핵의학 영상은 체내에 주입된 방사성의약품의 양을 정확하게 측정할 수 있어서, 체내 생체기능을 반영하는 방사성의약품과 평가에 적절한 영상획득법을 이용하여 체내 생체기능을 반영하는 매개변수(physiological parameter)를 수치적으로 표현하여, 영상으로부터 생체대사기능을 보다 쉽게 이해하고 평가할 수 있도록 도와준다. 이러한 기능을 가능케 하는 방법으로 오래전부터 핵의학 영상연구 분야에서는 방사성의약품을 추적자(tracer)로 이용하는 동력학 분석법(tracer kinetic analysis)이 핵의학 영상을 이용한 연구에 많이 이용되고 있다. 이 논문에서는 핵의학 영상에서 추적자 동력학 분석법을 이용하여 생체기능지표를 정량화하는 기법에 대해 정리한다.

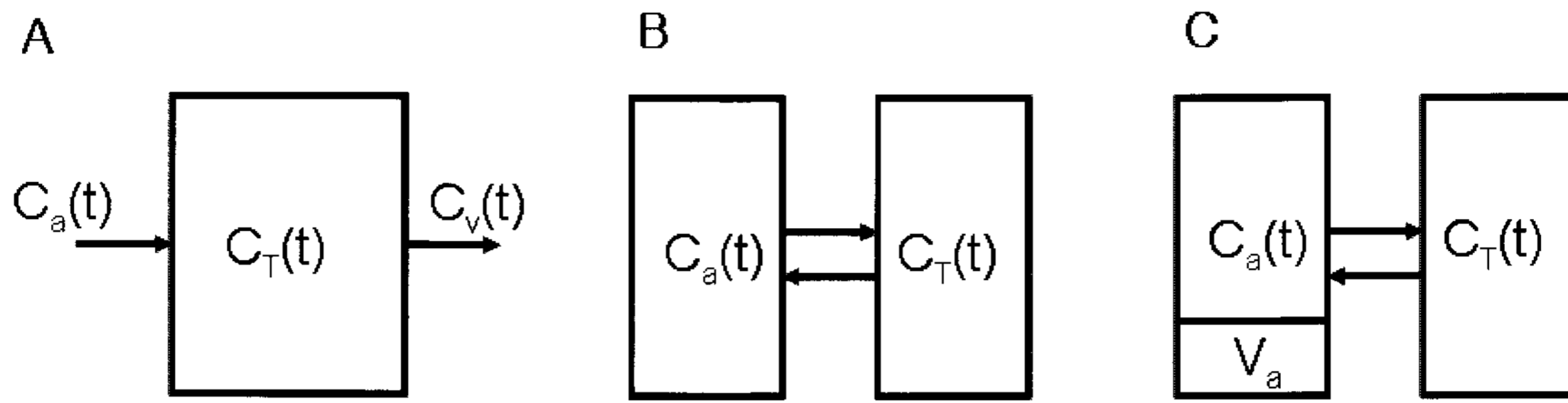
• Received: 2008. 4. 16. • Accepted: 2008. 4. 21.

• Address for reprints: Kyeong Min Kim Ph.D., Molecular Imaging Research Center, Research Institute of Radiological and Medical Sciences, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 215-4 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Tel: 82-2-970-1387, Fax: 82-2-970-1341,

E-mail: kmkim@kiram.s.re.kr

※이 연구는 2008년 한국과학재단 원자력연구개발사업(M20702010002-08N0201-00200)과 서울시 산학연 협력사업(첨단의료영상기술 개발 혁신클러스터)의 지원으로 이루어졌음.



**Figure 1.** Compartment models for perfusion. (A) single compartment, (B) two compartment, and (C) two compartment model with artery volume(  $V_a$ ).  $C_a$ ,  $C_v$ , and  $C_T$  are radioactivity concentration in arterial and venous blood, and tissue, respectively.

### 추적자 동력학 분석법

핵의학 영상에서 추적자 동력학 분석법(이하 동력학 분석법)은 일반적으로 생체내에 주사된 방사성의약품이 주사된 후, 혈관을 통해 전달되어 체내 조직에 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism), 배출(excretion)되는 과정과 생체기능지표를 적절한 수학적 방법을 이용하여 표현한다. 동력학분석법에서는 체내의 조직이나 기관을 기능이나 형태에 따라 구획(compartment)으로 정의한 후 각 구획간 방사성의약품의 상호전달기능을 수학적으로 해석하여 생체기능을 표현하는 방법을 많이 이용한다. 구획모델에 의존하지 않는 비구획모델 분석법을 이용한 정량분석법도 개발되어 사용되고 있으나, 이 논문에서는 주로 구획모델 기반 분석법을 소개한다.

#### 1. 혈류 측정용 구획모델

뇌혈류나 심근혈류를 핵의학 영상을 이용하여 정량적으로 측정하기 위한 방법들은 오래전부터 확립되었다. 혈류를 측정하기 위해 가장 많이 이용되는 방사성추적자는 방사성 물( $H_2^{15}O$ )로, 체내에 주사된 후에는 물과 마찬가지로 혈류를 따라 확산되기 때문에 체내 관심장기의 혈류량과 흐름을 직접적으로 반영하는 가장 이상적인 특성을 갖고 있어 PET를 이용한 혈류측정에 널리 사용된다. 또한  $^{15}O$ 는 2분이 채 안되는 짧은 물리적 반감기를 갖고 있어 반복적 측정이 필요한 휴식-부하 PET검사에 유용하게 사용될 수 있다.  $H_2^{15}O$ 의 동력학 분석에는 체내 조직내에서 물의 자유로운 확산 특성과 거의 1에 가까운 혈관-조직의 투과율(extraction fraction, EF) 때문에 Fick원리에 기반한 Kety-Schmit모델이 가장 먼저 정립되어 사용되고 있다. Kety-Schmit모델에 따르면 혈류를 따라 장기내에 들어간 추적자의 변화율은 추적자의 입력과 출력량의 차이와 같고, 이 때 변화량에 영향을 미치는 생체지표가 혈

류이다.<sup>1)</sup> 이것을 수식으로 표현하면,

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = fC_a(t) - fC_v(t) \tag{1}$$

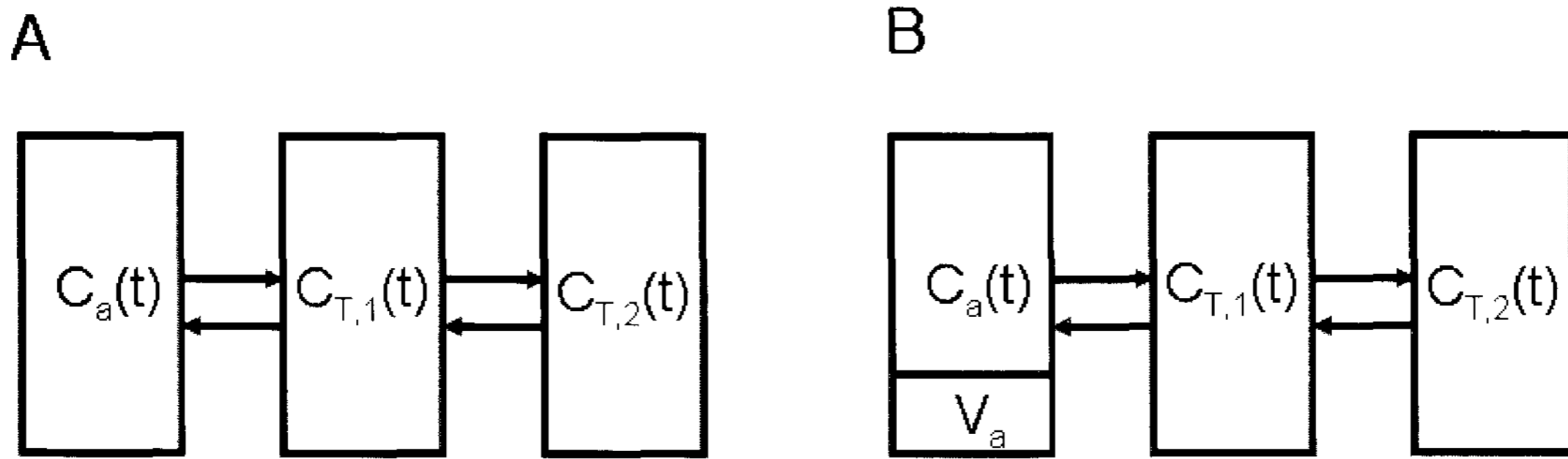
이 되고, 식(1)의 해를 구하거나 적분을 이용해 측정하고자 하는 혈류( $f$ )의 수치값을 얻을 수 있다. 물이 조직 내에서 확산되어 분포가 평형상태에 도달하게 되면,  $H_2^{15}O$ 의 혈류내 농도와 조직내 농도는 일정하게 비율을 가지며 유지된다. 이러한 상태는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$C_v(t) = C_T(t) / p \tag{2}$$

위의 식(2)에서  $p$ 는 평형상태에서 조직과 혈액간의 물의 성분비를 나타내는 부분계수(partition coefficient)로, 일반적으로 심근의 경우 0.91의 고정된 값을 사용하고<sup>2)</sup>, 뇌의 경우 회백질(gray matter)은 1.0, 백질(white matter)의 경우 0.8로 사용할 수 있으나, PET영상의 낮은 공간분해능(spatial resolution)으로 인해 영상에서 회백질과 백질의 명확한 구분이 힘들어 대부분의 경우 회백질과 백질을 구분하지 않고 분석법에 따라 0.8 또는 0.9를 사용한다.<sup>3,4)</sup>

일반적으로 혈류의 측정에  $H_2^{15}O$  PET이 가장 정확하고 표준적인 방법으로 인정되고 있으나,  $H_2^{15}O$ 를 사용하기 위해서는 반드시 PET장비와 인접한 공간에 설치된 가속기가 필요하며,  $^{15}O$ 의 짧은 물리적 반감기와 체내에서의 자유로운 확산 특성 때문에 PET영상을 이용한 분석에 비교적 많은 노력이 필요하다. 이러한  $H_2^{15}O$  PET 사용의 어려움 때문에 일반 임상용 혈류평가에 SPECT를 이용한 방법도 많이 사용되고 있다.

SPECT를 이용한 혈류용 방사성의약품은 주로  $^{99m}Tc$ 나  $^{123}I$ 가 사용되고, 이들 방사성동위원소들은  $H_2^{15}O$ 에 비해 물리적 반감기가 매우 길어 방사성의약품의 준비와 SPECT촬영에 필요한 어려움이 대폭 줄어든다. 또한 혈류측정에 사용되는 SPECT용 방사성의약품들은  $H_2^{15}O$ 에 비해 체내 동력학적 행태가 느리고, 부분계수 또는 분포체적(volume of distribution,  $V_d$ )이 매우 높아 (예:  $^{123}I$ -Iodoamphetamine( $^{123}I$ -IMP)의 경



**Figure 2.** Compartment models for metabolism. (A) three compartment (two-tissue compartment), (B) three compartment with artery volume(  $V_a$ ).  $C_{T,1}$  and  $C_{T,2}$  are radioactivity concentration in tissue, before and after metabolism, respectively.

우 약  $45 \text{ mL/mL}^{51}$ ) 주사후 PET에 비해 낮은 감사선 검출능력을 갖는 SPECT장비로도 영상화에 충분한 시간동안 촬영을 할 수 있으며, 획득 영상에서 섭취부와 비섭취부위 또는 질환부위와 정상부위 간의 향상된 대조도를 갖는 영상을 가능케 한다. SPECT용 방사성의약품들의 경우와 같이 분포체적이 높은 경우, 혈류계산에는 1구획모델이 아닌 2구획 모델이 이용될 수 있다. 2구획 모델에 따른 혈류계산을 위한 수학적 표현은 다음과 같다.

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_T(t) \quad (3)$$

위의 식(3)을 풀어 해를 구하면

$$C_T(t) = K_1 C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} = K_1 C_a(t) \otimes e^{-K_1/V_d} \quad (4)$$

식(4)에서 계산된  $K_1$ 은 혈류( $f$ )와  $K_1 = EF \times f$ 의 관계를 갖는다. 동력학분석법을 이용하기 위해서는 일반적으로 방사성의약품을 주사한 후 분석에 필요한 시점까지 일정 시간간격 영상들을 연속적인 촬영하는 동적촬영을 필요로 하는데, PET에 비해 SPECT영상은 장비의 특성상 동적촬영을 원활히 수행하기 어렵다. 그러나 2구획 모델을 사용할 수 있는 일부 뇌혈류 SPECT용 방사성의약품의 경우, 방사성의약품의 부분체적을 알 수 있다면, 뇌혈류와 뇌영상 방사능농도간의 관계를 수학적으로 예측할 수 있다. 따라서 방사성의약품의 체내 동태에 따라 최적으로 예측된 시간동안 충분히 촬영하여 얻은 뇌영상과 뇌혈류-영상방사능농도 관계(flow-count lookup-table)를 이용하는 자가방사법(autoradiography, ARG)에 기반한 분석법을 이용하여 높은 영상질을 갖는 뇌혈류 영상을 얻을 수 있다.

$\text{H}_2^{15}\text{O}$ 는 체내의 물과 같아서 혈관을 따라 자유로이 흐르고 혈관과 조직 간을 자유로이 투과하여 체내에 자유로이 확산될 수 있으므로 앞서 기술한 바와 같이 1구획 모델에 기반한 동력학 분석법을 이용하여 혈류를 측정하는 것이 일반적이나,

심장과 같이 장기 내에 혈류량이 유의하게 많은 영역을 갖는 경우에는 동력학 분석 모델에 혈류량 구획이 반영되어야 하고, 수학적으로는 기존의 수학적 표현식에 혈류량( $V_a$ )에 해당되는 부분을 추가하면 되는데, 아래의 식(5)에서와 같이 식(1)의 수학적 해(우측 첫째항)에 혈류량에 대한 항(우측 둘째항)을 추가하여 심근혈류를 위한 수식을 표현할 수 있다.

$$C_T(t) = f C_a(t) \otimes e^{-t/\tau} + V_a C_a(t) \quad (5)$$

심근 혈류분석의 경우 좌심실의 혈류량이 매우 많고 심근이 PET이나 SPECT영상촬영중 계속 움직이므로 심근의 혈류계산시 부분용적효과(partial volume effect)와 방사능흘러넘침(spillover)에 의한 영상 내 심근부위계수의 보정이 매우 중요하며, 식(5)는 이러한 효과들을 보정하기 위해 추가적으로 적절하게 수정되어 사용되기도 한다.

## 2. 대사 측정용 구획모델

혈액(blood)구획으로부터 조직(tissue)구획으로 투과 섭취되는 과정의 표현으로 충분한 혈류용 추적자의 구획모델과 달리 체내 조직의 대사를 표현하기 위한 추적자의 경우에는 혈류로부터 조직 내 섭취 후 대사를 반영하는 구획의 추가가 필요하다. 따라서 대사를 반영하는 방사성의약품의 체내 동태를 표현하는 구획모델은 대부분 3구획 이상의 체내 동태모델을 사용한다. 조직 내 섭취된 방사성의약품의 조직내 대사현상의 세밀한 표현을 위해 조직내 구획을 보다 많이 나누어 동력학 분석을 시도할 수 있으나, 비선형적 회귀적 방법으로 계산하여 얻은 결과들의 신뢰도가 보장되는 추정값을 얻기 위해 많은 경우에서 3구획모델을 사용한다.

$^{18}\text{F}$ 표지 fluoro-glucose(FDG)는 3구획모델을 사용하는 대표적인 방사성의약품이다.  $^{18}\text{F}$ -FDG의 3구획은 혈액내의 FDG와 조직내 섭취된 후의 FDG, 그리고 hexokinase에 의해 인산화(phosphorylation)된 후의 FDG-6- $\text{PO}_4$ 구획으로 나눌

수 있다. 체내에서 계속 대사가 일어나는 glucose-6-PO<sub>4</sub>와 달리, FDG-6-PO<sub>4</sub>는 인산화 과정 후 세 번째 구획에서 더 이상의 대사 작용이 없이 계속 축적이 된다. 따라서 FDG의 체내 대사현상은 3구획을 설명할 수 있다. FDG외에도 많은 경우의 수용체의 경우 특이결합(specific binding)영역도 FDG와 같은 3구획모델을 이용하여 설명할 수 있으며, 혈중 수용체농도 측정이 필요 없는 특이결합부위의 결합능(binding potential, BP)의 정량계산에 널리 사용되는 비침습적 동력학분석법의 경우 2구획모델을 이용하는 비특이결합(non-specific binding) 부위를 함께 분석에 사용하기도 한다.

2구획모델에서와 마찬가지로 심근과 같이 혈액량이 많은 영역을 포함한 장기의 대사능을 측정하는 경우 3구획모델도 혈액성분을 설명하는 모델이 필요하며, 이러한 구획 모델의 수학적 표현식의 해에는 식(5)에서와 같이 혈액량을 설명하는 항이 추가된다.

심근 혈류의 측정에 사용되는 <sup>13</sup>N표지 암모니아(<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>)도 체내 대사를 수학적으로 설명하기 위해 3구획모형을 사용한다. <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>는 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O에 비해 비교적 긴 물리적 반감기(약 10분)와 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET영상에 비해 우수한 영상질과 용이한 임상적용성 때문에 심근관류 PET영상획득에 많이 사용된다. 체내에 정맥주사로 주입된 <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>는 혈류를 통해 심근에 섭취된 후 글루탐산-글루타민 반응에 의해 <sup>13</sup>N-글루타민의 형태로 대사되어 세포내에 섭취되고, 포획섭취된 <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>의 분포는 심근관류에 비례하므로, 대사영상으로부터 심근혈류를 측정할 수 있다.

### 3. 분할투여 연속촬영 분석법

휴식-부하기 검사는 핵의학분야에서 오래전부터 많이 사용해온 검사진단 방법이다. 특히 이 검사법은 휴식-부하기 혈류량을 각각 측정하여 두 상태사이의 혈류량의 차이를 계산함으로써 뇌 또는 심근 혈류 예비능 (blood flow reserve)을 평가할 수 있어 임상에서 매우 중요하게 인식되고 있다. 뇌나 심장의 국소 혈류 예비능의 정확한 평가에 가장 바람직한 방법은 환자가 동일한 위치에 위치한 상태에서 휴식기와 부하기에 각각 방사성의약품을 주사한 후 영상을 얻는 것이다. H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET의 경우 <sup>15</sup>O의 짧은 반감기 때문에 휴식기 주사 후 약 10분이 경과하면 다시 부하기 주사와 촬영이 가능하다. 그리고 <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>의 경우도 길지 않은 물리적 반감기를 갖고 있어 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O에 비해 불편하지만 최소 30분에서 약 1시간정도의 시간 내에 휴식-부하기 심근혈류영상을 각각 얻을 수 있다.

위와 같은 PET용 방사성의약품과는 달리 SPECT용 방사성의약품은 물리적 반감기가 길고 체내에서의 동태가 느려 처음 주사된 방사성의약품이 체내에서 완전히 소멸되어 두 번째

주사된 방사성의약품의 영상에 영향을 최소화 하기 위해서는 최소한 1일 이상(<sup>99m</sup>Tc의 경우)의 시간이 필요하다. 이런 경우 휴식기와 부하기의 영상이 동일한 위치에 있지 않아 두 영상의 정합을 위한 추가적인 영상처리가 반드시 필요하고, 검사의 편이성과 정확도에도 영향을 준다. 이러한 검사의 제한점을 극복하기 위해 SPECT뇌영상에서 약 1시간 내에 휴식-부하기의 두 상태에서 방사성의약품을 투여하고, 부하기 영상 획득시 배후에 포함되어 있는 휴식기 투여 방사성의약품에 의한 배후 영상계수를 단순히 감산하여, 휴식기와 부하기의 뇌혈류를 측정하기 위한 영상법이 개발되었다.

초기의 휴식-부하기 연속투여 뇌혈류 영상법은 <sup>99m</sup>Tc표지 뇌혈류용 방사성의약품에 적용되었는데, 이들 방사성의약품들이 뇌조직에 섭취된 후 일정 시간동안 체내 재분포가 없는 특성을 이용하여, 평형상태의 휴식기 영상계수를 평형상태의 부하기 영상계수로부터 감산하여 부하 자극에 의한 혈류섭취 영상만을 얻었다. 이렇게 얻은 정적 SPECT영상과 초기 동적 평면영상을 Lassen방법에 기초한 동력학 분석법을 이용하여 휴식-부하기의 뇌혈류영상을 획득할 수 있었다.<sup>6)</sup>

단순 감산법에 의한 휴식-부하기 뇌혈류 측정방법은 직관적이고 임상적용이 용이하여 국내외에서 임상연구 및 진단에 많이 적용되었다. 그러나 체내 주사 후 일정시간 후 조직 내 섭취의 재분포가 일어나는 방사성의약품의 경우는 이러한 단순 감산법을 쉽게 적용하기 어렵다. 재분포가 최소화되는 시간구간의 추정과 재분포에 의한 오차 최소화를 위한 촬영시간의 단축은 뇌영상질의 저하와 뇌혈류 측정 오차의 증가를 유발한다. 이러한 문제들은 단순 감산법이 아닌 연속 투여된 휴식-부하기 영상법에서 부하기 영상에 포함된 첫 번째 주사에 의한 배후 방사능의 체내 동태를 직접 설명하는 수학적 표현식을 사용하여 해결할 수 있다. <sup>123</sup>I-IMP의 휴식-부하 연속투여 촬영법에서 부하기 영상에 포함되어 있는 휴식기 주사의 배후 방사능을 아래와 같은 수학적 모델식을 이용하여 추정할 수 있다.

$$\int_{T_1}^{T_2} C_T(t)dt = f \int_{T_1}^{T_2} C_a \otimes e^{-ft/V_d} + C_T(T^{bkg}) \int_{T_1}^{T_2} e^{-f(t-T_1)/V_d} dt \quad (6)$$

식(6)에서 우측의 첫째항은 주사된 방사성의약품의 섭취동태를 반영하고 둘째항은 첫 번째 주사에 의한 섭취방사능의 재분포를 반영한다. 이 식에서  $T_1$ 과  $T_2$ 는 각각 촬영시작과 끝의 시간이고,  $T^{bkg}$ 는 두 번째 방사성의약품을 주사하기 직전의 시간이며,  $C_T(T^{bkg})$ 는  $T^{bkg}$ 시간에 측정된 뇌영상의 계수이다.  $T^{bkg}$ 시간에는 두 번째 방사성의약품이 주사되기 전이므로, 휴식기의 동태분석으로부터 얻은 혈류값을 이용하여 두

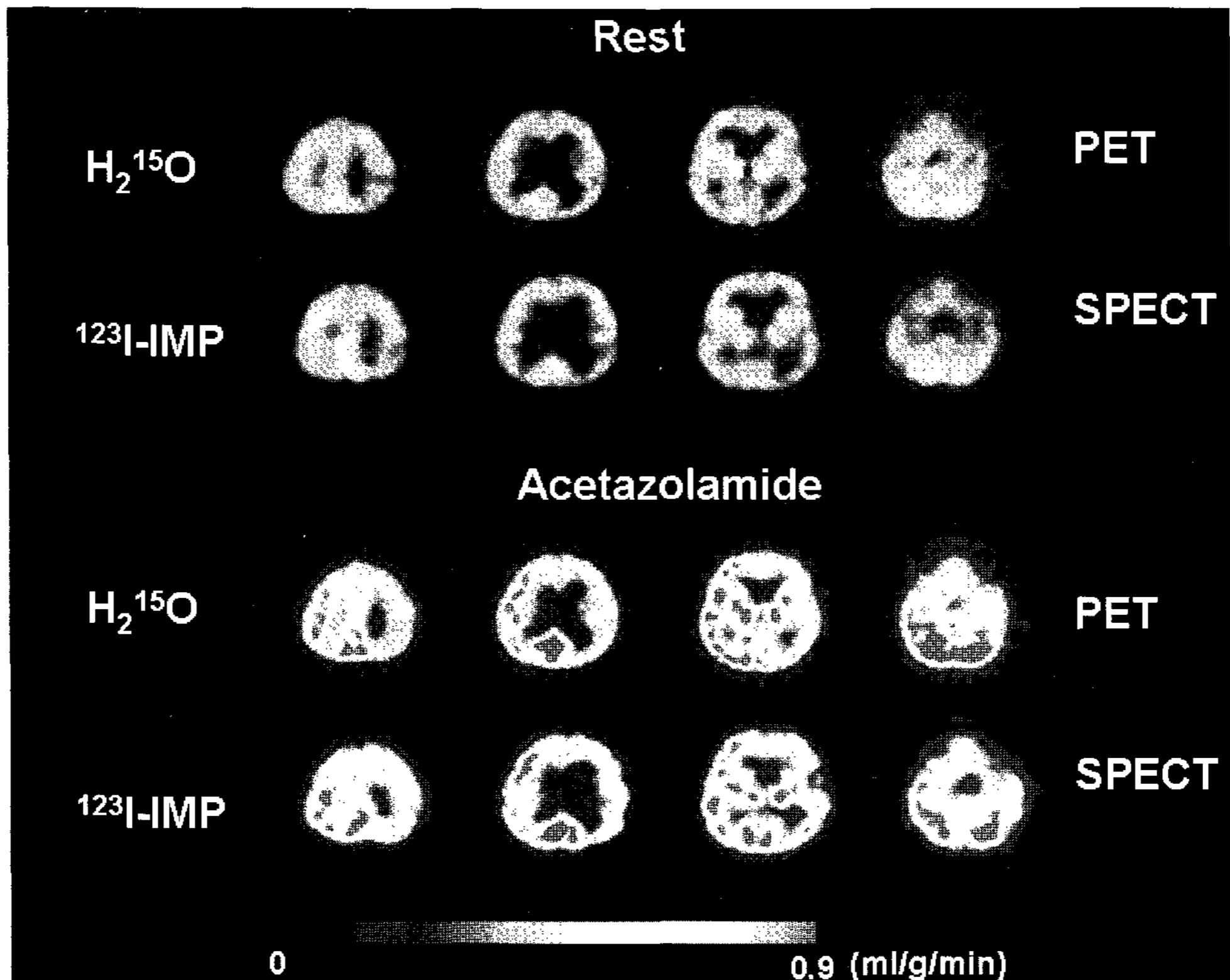


Figure 3. Comparison of parametric images of cerebral blood flow during rest and acetazolamide-induced stress states. These images were obtained from  $H_2^{15}O$  PET with conventional acquisition protocol and  $^{123}I$ -IMP SPECT using with new dual-split injection protocol, respectively<sup>7)</sup>.

번째 주사직전의 이론적인  $C_A(T^{obs})$ 를 계산으로 추정할 수 있다. 식(6)과 같이 부하기 영상에 포함된 배후 방사능을 함께 고려한 부하기 뇌혈류 계산식을 이용하여 1시간정도의 시간에 두 번 연속으로 주사된  $^{123}I$ -IMP의 휴식-부하기 뇌혈류 영상을 얻을 수 있으며, 이러한 수학적으로 엄밀한 모델을 이용한 SPECT영상법은  $H_2^{15}O$  PET와도 차이가 없는 정량적 뇌혈류 측정결과를 얻을 수 있다.<sup>7)</sup>

### 생체 기능 매개변수영상 구성법

핵의학 영상에서 얻어지는 동력학 변수는 동적 PET 데이터를 비선형적인 추정기법을 이용해 가정한 모델에 근사화하여 추정된다. 하지만 비선형 추정기법은 계산량이 많고 잡음(noise)이 큰 데이터에서는 수렴하지 않을 수도 있다. 그러므로 관심 영역 내 평균값으로 시간-방사능 곡선을 얻어 분석하게 되는데 이렇게 관심영역(region of interest, ROI)를 사용하게 되면 원 PET영상의 공간 분해능을 잃게 된다. 따라서 voxel-by-voxel 기반으로 시간-방사능 곡선을 얻어서 복셀(voxel)별 동력학 변수를 얻고자 하는 매개변수 영상구성기법의 활용이 점차 증가하고 있다.

매개변수 영상 구성기법은 잡음이 높은 시간-방사능 곡선 특성 때문에 데이터의 잡음에 의한 변동에 강인(robust)해야 하며 동시에 좋은 바이어스 특성을 지녀야 한다. 또한 모든 복셀을 분석해야 하므로 계산량이 빨라야 유용할 것이다. 현재 연구되고 있는 방법으로는 모델을 간단화하여 선형화기법을 사용하는 방법으로 도표분석법, Basis function method (BFM), Multilinear Analysis (MA) 등이 있으며, 추정기법을 변형하여 바이어스를 줄이는 방법으로 대표적으로 Generalized Linear Least Squares (GLLS)와 Total Least Squares (TLS)방법이 있다. 마지막으로 수학적 필터를 사용하여 시간-방사능 곡선의 잡음을 제거하는 방법으로 Principle Component Analysis (PCA)와 Wavelet Analysis가 제시되고 있다.

#### 1. 도표분석법(Graphical Analysis Method)

대표적인 도표분석법으로는 Patlak<sup>8,9)</sup>과 Logan<sup>10,11)</sup> 도표분석법이 있다. 단순선형회귀(simple linear regression)방법을 사용하여 비가역 모델과 가역모델에서 관심변수인 순섭취량(net uptake,  $K_1k_3/(k_2+k_3)$ )이나 분포체적(Distribution volume,  $DV = K_1/k_2(1+k_3/k_4)$ )을 도표에서 기울기 값으로 바로 얻을 수 있다. 이 방법의 기본 가정은 일정한 시간 후에 혈액과 조

직 농도의 비나 다른 조직 내 농도의 비가 일정해져서 단순선형형태의 도표를 얻을 수 있게 된다는 것이다. 간단하여 계산량이 적고 어떤 구획모델이든 항상 똑같은 변수를 추정해주기 때문에 모델을 가정하지 않는 장점이 있는 반면에 선형구간을 미리 정해야 하고 구간 내 적은 데이터를 이용하여 분석하므로 잡음에 민감하다. 게다가 수식 내 적분항 때문에 독립변수와 종속변수에서의 잡음이 데이터에서 계속 누적되게 되어 추정값에 바이어스가 생기는 단점이 있다.<sup>12-14)</sup> 아래 식은 Patlak과 Logan 도표분석법의 수식을 나타낸 것이다.

Patlak :

$$\frac{C_T(t)}{C_P(t)} = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_P(t)} + \frac{k_2}{k_2 + k_3} \frac{C_1(t)}{C_P(t)} + V_P \quad (7)$$

Logan :

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_T(t)} - \left(\frac{1}{k_2} + \frac{k_3}{k_2 k_4}\right) - \frac{1}{k_4} \frac{C_2(t)}{C_T(t)} \quad (8)$$

## 2. Basis Function Method (BFM)

BFM방법<sup>15)</sup>은 simplified reference tissue 모델<sup>16)</sup>에 근거한 선형화 기법이다.

$$C_T(t) = \theta_1 C_R(t) + \theta_2 B_i(t),$$

$$B_i(t) = C_R(t) \otimes e^{-\theta_3 t} \quad (9)$$

$$\theta_1 = R_T$$

$$\theta_2 = k_2 - \frac{R_T k_2}{1 + BP}$$

$$\theta_3 = \frac{k_2}{1 + BP} + \lambda$$

$C_T(t)$ 과  $C_R(t)$ 는 각각 관심 조직과 참고 조직(reference region)에서의 농도이다.  $R_T$ 는 두 조직 내 유입상수의 비이고,  $k_2$ 는 조직 밖으로 빠져 나가는 속도상수이다. BP는 결합능을 나타내며  $\lambda$ 는 동위원소의 붕괴 상수(decay constant)를 나타낸다. 이 방법은  $\theta_3$ 을 가능한 범위 안의 값들로 나누어 basis function ( $B(t)$ )의 집합을 만든 후 PET영상에서 얻어진 조직 내 농도 값과 가장 가까운 값을 가질 때의 basis function  $B(t)$ 을 선택하여  $\theta_1$ 과  $\theta_2$ 에 관한 선형모델을 얻는다. 최소자승법(least sum of squares)을 이용하여 얻어진  $\theta_1$ 과  $\theta_2$ 로부터  $R_T$ ,  $k_2$ , BP값을 얻을 수 있게 된다. 이 방법의 단점은 추정된 BP값이  $\theta_3$ 의 범위에 굉장히 민감하다는 점이다. 특히  $\theta_3$ 의 최소값을 너무 낮게 잡았을 경우 BP값이 생물학적 범

위를 넘어서는 값으로 과대 추정될 수 있다. 따라서 주의 깊은 선정을 하지 않을 경우 사용자에 따른 바이어스가 생성될 수 있다.<sup>17)</sup>

## 3. Multilinear Analysis (MA)

MA<sup>18)</sup>방법은 모델에서 잡음성분이 크게 포함되어 있는 조직내 농도항  $C_T(t)$ 를 종속변수로 옮겨 바이어스를 줄이고자 하는 방법이다. MA1은 Logan 방법의 바이어스 특성을 보완하고자 수식을 재정렬하여 분석한 방법이며 MA2는 2구획모델의 비선형방정식을 선형화하여 다중선형분석법을 사용하여 추정하는 방법이다. 두 방법 모두  $C_T(t)$ 항을 종속변수로 유도하였다.

MA1:

$$C_T(t) = -\frac{DV}{b} \int_0^t C_P(\tau) d\tau + \frac{1}{b} \int_0^t C_T(\tau) d\tau \quad (10)$$

$$b = -\left(\frac{1}{k_2} + \frac{k_3}{k_2 k_4}\right) - \frac{1}{k_4} \frac{C_2(t)}{C_T(t)}$$

MA2:

$$C_T(t) = \theta_1 \int_0^t \int_0^s C_P(\tau) d\tau ds + \theta_2 \int_0^t \int_0^s C_T(\tau) d\tau ds + \theta_3 \int_0^t C_T(\tau) d\tau + \theta_4 \int_0^t C_P(\tau) d\tau \quad (11)$$

$$\theta_1 = k_2 k_4 DV,$$

$$\theta_2 = -k_2 k_4,$$

$$\theta_3 = -(k_2 + k_3 + k_4),$$

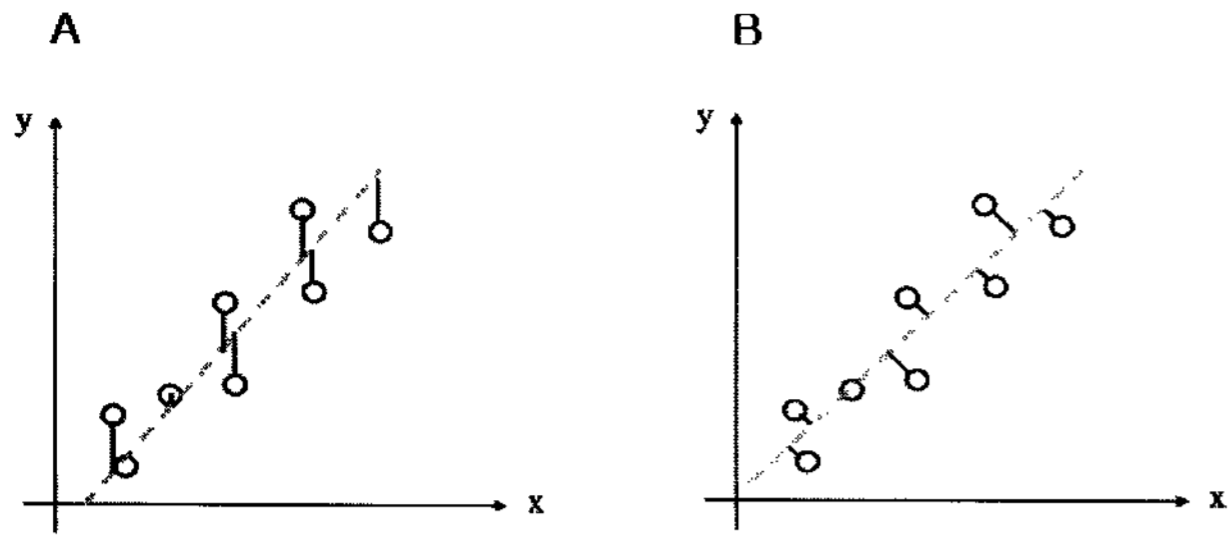
$$\theta_4 = K_1$$

$$DV = -\frac{\theta_1}{\theta_2}$$

MA방법은 독립변수 특성을 가정에 가깝게 하여 바이어스는 상당히 줄여주었지만 분산 특성은 다른 분석법에 비해 떨어졌다. 따라서 생성된 매개변수 영상의 질이 많이 떨어진 결과를 보여주었다.<sup>19)</sup>

## 4. Generalized Linear Least Squares (GLLS)

핵의학 동력학분석에서 일반적으로 사용되는 선형회귀분석법(linear regression)에서 가정되는 잡음  $\varepsilon$ 는 데이터 특성 상 시간에 따라 누적되어진다. 따라서 서로 독립적이지 않고 상관관계를 가지게 되어 유색 잡음(color noise)의 특성을 가지게 되어 바이어스를 만든다. GLLS방법은 이런 잡음 항을 수학적으로 백색화(whitening)시켜 새로운 선형모델을 만들어 추정하는 방법이다. Feng<sup>20)</sup>에 의해 구획 모델에서 관심변



**Figure 4.** Schematic illustrating the difference of error estimation process. (A) Ordinary Least Squares, (B) Total Least Squares.

수를 얻는데 이 방법이 사용되었고, Logan<sup>14)</sup>에 의해서는 두 조직 구획모델을 시간에 따라 두 부분으로 분리하여 평활화(smoothing)된 시간-방사능 곡선을 얻은 후 두 값을 합하여 잡음을 제거한 곡선을 얻었다. 얻어진 곡선을 Logan 방법을 사용하여 DV 매개변수 영상을 얻었을 때 MA와 동일하게 바이어스 특성은 뛰어났지만 여전히 정밀하게 값을 추정하는 데는 한계가 있었다.

### 5. Total Least Square (TLS)

GLLS가 잡음의 특성을 선형모델 가정에 맞게 변형시켰다면 TLS<sup>21)</sup>는 독립변수의 특성을 실제 데이터에 맞게 잡음을 가지는 변수로 가정하였다. 매개변수 영상기법에서 사용되는 여러 선형화기법들이 실제로는 독립변수 내에 조직 농도 값과 같이 잡음을 가지는 변수를 포함하고 있다. 대표적으로 Logan 방법에서 x축에 잡음성분이 큰 조직 내 농도 값인  $C_T(t)$  값이 포함 되어 있다. 따라서 TLS는 y축으로 뿐만 아니라 x축으로도 추정직선과의 거리를 최소화 하고자 하는 방법이다. 그림4는 일반 LS 방법과 TLS 방법의 차이를 보여준다. 이 방법 또한 좋은 바이어스 특성을 가지나 잡음에 민감한 단점은 여전히 극복하지 못하고 있다.

### 6. Principle Component Analysis (PCA)

PCA<sup>22)</sup> 방법은 데이터의 주요 특성은 유지하면서 차원을 낮추어 데이터를 단순화하는 수학적 방법으로 주로 영상의 특징을 추출하는데 쓰이거나 잡음을 제거하는 필터 역할로 많이 사용된다. 핵의학 영상에서는 공간적으로 영상을 단순화하여 잡음을 제거하는데 사용되거나<sup>23-26)</sup> 비슷한 영역끼리 분할(segmentation)하여 구별하기 힘든 영역의 시간-방사능 곡선을 얻는데 사용하기도 하였다.<sup>27)</sup> 또, 시간적으로 주요 principle component만을 추출하고 얻어진 component를 다시 조합하여 평활화된 시간-방사능곡선을 얻는데도 사용되었다.<sup>19)</sup> 이 방법은 몇 개의 주요 차원으로 단순화 할 것인지 미리 정해주어야 하는 단점이 있으나 최근 다른 매개변수구성 방법과

비교한 논문에서는 적절한 차원을 정해주었을 때 바이어스뿐 아니라 분산특성도 뛰어난 결과를 보여주었다.<sup>19)</sup>

### 7. Wavelet Analysis

PCA와 동일한 필터링 방법으로 주파수 영역에서의 필터링 방법인 Wavelet Analysis<sup>28)</sup> 방법이 있다. 주파수 영역에서의 필터링은 영상의 분해능은 크게 떨어뜨리지 않으면서 원하는 잡음 성분을 제거해주는데 뛰어나다. 하지만 기존에 사용되는 Fourier Transform기반의 필터링 방법은 차단주파수(cut-off frequency)를 선정 시 작은 변화가 모든 시간의 데이터에 변화를 야기 시켜 적절한 차단주파수 선택에 어려움이 있었다. 하나의 예로 고주파수인 잡음을 제거하기 위해 시간-방사능 곡선의 peak점을 놓칠 수도 있게 된다. Wavelet transformation은 데이터를 시간 및 주파수 정보를 가진 basic orthogonal function의 합으로 나타내어 이러한 문제를 해결해 낼 수 있다.

$$f(x) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} c_{j,k} \Psi_{j,k}(x) \tag{12}$$

$$\Psi_{j,k}(x) = 2^{j/2} \psi(2^j x - k)$$

$$c_{j,k} = \langle f(x), \Psi_{j,k}(x) \rangle = 2^{-j/2} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \psi(2^j x - k) dx$$

위 식(14)에서 j, k는 각각 주파수와 시간을 나타내는 지표이며  $\psi$  는 basic function이다. 영상 데이터  $f(x)$ 는 직교하는 basis function들의 합으로 나타낼 수 있으며 BP와 같은 변수와 관련된 계수  $c_{j,k}$ 는  $f(x)$ 와 basis function들 간의 내적으로 얻을 수 있다. 이 방법은 주요 신호의 시간적 변화곡선은 왜곡을 주지 않으면서 잡음성분만 제거해주어 signal to noise ratio (SNR)를 증가시킨다. 특히 Multi-injection study의 경우 짧은 획득 시간과 낮은 신호크기 때문에 SNR이 낮아 정확하게 값을 추정하는 것이 중요한데, wavelet 방법이 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

### 맺음말

생체기능을 반영하는 방사성의약품을 체내 분포와 섭취량을 체외에서 정확하게 측정하고 영상으로 가시화 할 수 있는 핵의학 영상의 장점을 극대화 시킬 수 있는 추적자 동력학 분석법에 대한 기본적 개념과 활용법에 대해 간략히 정리하여 소개하였다. 추적자 동력학 분석법을 엄밀하고 정확하게 활용하기 위해서는 영상획득의 계획부터 실제 획득과 영상재구성 과정까지 많은 노력이 필요하며, 추가로 분석과정에서 세밀한 계산과 검토과정이 함께 요구된다. 수학적 방법을 많이 요구하는 분석법의 특성상 이전에는 수학과 전산에 대한 배경지식

을 갖고 있는 연구자만이 주로 활용해 왔으나, 최근에는 동력학 분석을 위한 많은 연구자들의 성과와 노력에 힘입어 동력학 분석에 필요한 유용한 수단들이 많이 개발되고 보급되고 있다. 또한 고분해능 융합 PET 및 SPECT 장비와 영상기술 개발, 방사성의약품 및 분자영상 연구분야에서 많은 발전이 예상되고 있다. 이러한 발전과 더불어 지속적인 동력학 분석의 활용과 지속적인 분석법의 개발은 앞으로도 새로운 첨단 핵의학 분자영상기술을 이용한 의료진단기술 개발과 연구에 많은 기여를 할 것으로 기대된다.

## References

1. Kety SS. Measurement of local blood flow by the exchange of an inert, diffusible substance. *Methods Mes Res* 1960;8:228-36.
2. Iida H, Kanno I, Takahashi A, et al. 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;78:104-15.
3. Iida H, Law I, Pakkenberg B, et al. Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET: I. Theory, error analysis, and stereologic comparison. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1237-51.
4. Iida H, Kanno I, Miura S, et al. A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:874-85.
5. Iida H, Akutsu T, Endo K, et al. A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [ $^{123}I$ ]iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:781-93.
6. Takeuchi R, Matsuda H, Yonekura Y, et al. Noninvasive quantitative measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m-L,L-ECD SPECT activated with acetazolamide: quantification analysis by equal-volume-split  $^{99m}Tc$ -ECD consecutive SPECT method. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:1020-32.
7. Kim KM, Watabe H, Hayashi T, et al. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose  $^{123}I$ -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*. 2006;33:1126-35.
8. Gjedde A, Diemer NH. Autoradiographic determination of regional brain glucose content. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:303-10.
9. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3:1-7.
10. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [ $N$ - $^{11}C$ -methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:740-7.
11. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:834-40.
12. Carson RE. PET parameter estimation using linear integration methods: bias and variability consideration. In: *quantification of brain function: tracer kinetics and image analysis in brain PET*:. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993.p. 499-507.
13. Slifstein M, Laruelle M. Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies. *J Nucl Med* 2000;41: 2083-8.
14. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Ding YS, Wang GJ, Alexoff DL. A strategy for removing the bias in the graphical analysis method. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:307-20.
15. Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 1997;6: 279-87.
16. Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 1996;4:153-8.
17. Cselenyi Z, Olsson H, Halldin C, Gulyas B, Farde L. A comparison of recent parametric neuroreceptor mapping approaches based on measurements with the high affinity PET radioligands [ $^{11}C$ ]FLB 457 and [ $^{11}C$ ]WAY 100635. *Neuroimage* 2006;32:1690-708.
18. Ichise M, Toyama H, Innis RB, Carson RE. Strategies to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1271-81.
19. Joshi A, Fessler JA, Koeppe RA. Improving PET receptor binding estimates from Logan plots using principal component analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:852-65.
20. Feng D, Sung-Cheng H, ZhiZhong W, Ho DAHD. An unbiased parametric imaging algorithm for nonuniformly sampled biomedical system parameter estimation. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1996;15:512-8.
21. Varga J, Szabo Z. Modified regression model for the Logan plot. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:240-4.
22. Faraway J. *Linear Models with R*: CRC Press; 2004. p.131-7
23. Barber DC. The use of principal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies. *Phys Med Biol* 1980;25:283-92.
24. Pedersen F, Bergstrom M, Bengtsson E, Langstrom B. Principal component analysis of dynamic positron emission tomography images. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1285-92.
25. Thireou T, Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Kontaxakis G, Pavlopoulos S, Santos A. Performance evaluation of principal component analysis in dynamic FDG-PET studies of recurrent colorectal cancer. *Comput Med Imaging Graph* 2003;27:43-51.
26. Razifar P, Axelsson J, Schneider H, Langstrom B, Bengtsson E, Bergstrom M. A new application of pre-normalized principal component analysis for improvement of image quality and clinical diagnosis in human brain PET studies--clinical brain studies using [ $^{11}C$ ]GR205171, [ $^{11}C$ ]L-deuterium-deprenyl, [ $^{11}C$ ]5-Hydroxy-L-Tryptophan, [ $^{11}C$ ]L-DOPA and Pittsburgh Compound-B. *Neuroimage* 2006;33: 588-98.
27. Kimura Y, Senda M, Alpert NM. Fast formation of statistically reliable FDG parametric images based on clustering and principal components. *Phys Med Biol* 2002;47: 455-68.
28. Millet P, Ibanez V, Delforge J, Pappata S, Guimon J. Wavelet analysis of dynamic PET data: application to the parametric imaging of benzodiazepine receptor concentration. *Neuroimage* 2000;11:458-72.