

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

⁰김덕원, ^{*}김수찬, ^{**}이종두, ^{***}한광협

* 연세대학교 의과대학 의공학과의

** 연세대학교 의과대학 진단방사선과의

*** 연세대학교 의과대학 내과의

Quantitative evaluation of hepatic function for hepatic cancer patients using
deconvolution technique in Tc-99m DISIDA SCAN

⁰Deok Won Kim, ^{*}Su Chan Kim, ^{**}Jong Doo Lee, ^{***}Kwang Hyup Han

* Dept. of Biomedical Engineering, Yonsei University

** Dept. of Diagnostic Radiology, Yonsei University

*** Dept. of Internal Medicine, Yonsei University

요약문

수술 전 간 기능이 저하되어 있는 간암환자의 경우 너무 많은 간 조직을 절제하면 남아있는 조직의 기능만으로는 생존하기 어려울 때가 있다. 그러므로 수술전 간 기능의 평가를 정확히 할 수 있고 간절제 후에 잔여세포의 기능을 정확히 측정하는 것은 매우 중요한 의미를 갖게 된다. 현재의 일반적인 간 기능 검사나 Indocyanine등을 이용하는 방법으로는 수술 후 잔여 간세포의 기능을 예측할 수 없다.

그리하여 본 연구에서는 수학적 deconvolution 방법을 이용하여 Hepatic extraction fraction(HEF)를 구하여 수술 후 잔여 간세포의 기능을 정량적으로 예측할 수 있는 software를 개발하고자 한다. 그리하여 간암 환자의 수술여부 및 절제부위의 크기를 결정할 수 있으며 또한 HEF로 신생아 황달의 원인인 간염과 간담도 폐쇄를 식별할 수 있다.

I. 서론

우리 나라는 간 질환의 발병률이 다른 선진국에 비해 상당히 높으며 특히 간암으로 인한 사망률이 매우 높은 실정이다. 과거에는 간암의 조기발견이 어려워 탈기가 되어서야 발견이 되었기 때문에 절제수술을 할 수 없었으나, 최근에는 조기에 진단이 되어 수술이 가능케 되었다. 간암환자의 치료는 가능한 종양조직을 포함한 간엽의 수술적 제거가 가장 이상적인 방법이다. 그러나 수술전 간 기능이 저하되어 있는 경우 너무 많은 간 조직을 절제하였을 경우 남아있는 조직의 기능만으로는 생존하기 어려울 때가 있다. 그러므로 수술전 간 기능의 평가를 올바르게 할 수 있고 간절제 후에 잔여 간 세포의 기능을 정량적으로 측정하는것은 매우 중요한 의미를 갖게 된다. 현재 측정하고 있는 혈장의 bilirubin 레벨은 간세포의 파괴 및 세포막의 투과성을 나타내는 지표로서 실제의 간세포 기능과는 단지 간접적으로 연관되어 있으며, 간 기능 손상이 미약할 때에는 정상소견을 나타내기도 한다[1]. 또한 indocyanine green이나 bromsulphalein을 투여하여 간 기능을 평가하려는 시

도가 있었으나 이 방법은 복잡하고 장시간을 요하며, 전체적인 간 기능은 평가할 수 있으나 수술 후 잔여 간세포의 기능은 예측할 수 없다[2-3]. 즉, 절제하려는 부위의 간세포는 많은 부분이 종양으로 대체되어 있기 때문에 indocyanine green 등으로 측정된 간 기능 지표로 수술 후 남은 간 조직의 양을 단순히 산술적으로 계산할 경우 정확한 평가를 할 수 없게 된다. 이러한 단점을 보완하고자 본 연구에서는 방사선 화합물인 Tc-99m-DISIDA와 감마 카메라를 이용하여 간 기능의 정량적 측정을 시도하고자 한다. 이 방사화합물은 정상적인 간세포와는 결합을 하나 비정상적인 간세포와는 결합을 하지 않는 특성이 있어, 간 질환이 있는 경우 간에서의 감마선 수의 시간에 따른 변화가 정상인의 것과 다르다.

Tc-99m-DISIDA는 간 동맥과 간 문맥을 통하여 간 중앙 혈관으로 운반되어 세포막을 통하여 간 세포 내에 전달된다. 이 방사화합물은 담즙분비를 통하여 간의 담관으로 배설되고 장-간의 재순환으로 들어가지 않는 특성이 있다[4-5]. 그러므로 Tc-99m DISIDA를 이용하여 간 세포의 기능을 알아보는 방법으로 평상시 감마 카메라로 간담도 주사를 시행한 후 컴퓨터 분석방법인 Deconvolution analysis를 시행하면 간세포의 기능을 알 수 있다[6]. 이 방법은 주로 신생아의 간염과 간담도 폐쇄를 감별하기 위하여 개발된 프로그램으로 이론적인 배경은 간담도 폐쇄의 경우는 간세포의 병변으로 DISIDA가 흡수되지 않고 배설도 또한 되지 않기 때문에 간세포의 추출율(hepatic extraction fraction: HEF)을 구하여 두 질환을 감별하고자 하였다[7].

Alderson 등[8]과 Kuruc 등[9]는 Fourier변환을 이용한 deconvolution 방법으로 HEF를 구하였으나 감마선의 수가 영으로 떨어지기 전에 데이터 수집을 중지하여 데이터 크브에 불연속이 발생하였다. 이러한 불연속성은 임펄스 반응 함수에 고주파 잡음을 발생시켜 부정확한 HEF를 초래하므로 데이터 수집이 끝난 점부터 서서히 영으로 떨어지도록 데이터를 추가하였다[10].

II. HEF(Hepatic extraction fraction)의 계산

테크니슴(Tc) 등의 방사화합물을 덩어리 형태로(bolus) 정맥에 주사하면 이 bolus는 혈액과 함께 대정맥을 따라 심장을 거쳐 대동맥을 통해 간, 신장 등의 기관으로 이동하게 된다. Tc-99m-diisopropyl iminodiacetic acid(DISIDA)라고 불리는 방사화합물은 간의 정상세포와만 결합하고 간경화나 간암 같은 질환의 세포와는 결합을 하지 아니하므로, 감마카메라로 시간에 따른 감마선영상을 분석하면 간세포의 기능을 정성적(qualitative)으로 알 수 있다. 그림 1A는 생후 3개월된 정상간의 시간에 따른 영상이며 그림 2A는 생후 1개월된 간세포의 기능이 26%로 저하된 비정상간의 영상이다[11]. 이 26%는 Deconvolution방법으로 구한 값으로서 그 방법은 다음과 같다.

테크니슴의 급속한 정맥주입 후부터 1분 간격으로 30-60 분간의 좌심실 및 상단우측의 간엽에서의 감마선 영상(64x64, 16bit)을 얻어 각각의 감마선의 수의 시간에 대한 변화량을 입력[x(i)] 및 출력[y(i)]으로 설정하며 이 시스템을 선형, 시불변(time invariant)으로 가정한다. 즉 테크니슴의 주입량이 증가하면 이에 비례하여 반응이 증가한다고 보는 것으로서, 거의 모든 핵의학에서 사용하는 방사화합물은 투여량이 적기 때문에 포화상태나 약리적인 효과가 발생하지 않으므로 선형시스템으로 간주하여도 무방하다[11]. 그러므로 다음과 같은 과정을 거쳐 discrete 임펄스 반응 함수 즉 h(i)를 구할 수 있다. x(i) 및 y(i)의 Discrete Fourier Transform(DFT)을 각각 X(k) Y(k)라 하면

$$X(k) = \sum_{i=0}^{N-1} x(i)e^{-\frac{j2\pi kx}{N}} \quad (1)$$

$$Y(k) = \sum_{i=0}^{N-1} y(i)e^{-\frac{j2\pi kx}{N}} \quad (2)$$

그러므로

$$H(k) = \frac{Y(k)}{X(k)} \quad (3)$$

$$h(i) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} H(k)e^{\frac{j2\pi kx}{N}} \quad (4)$$

여기서 데이터 개수는 i=0 및 1분간격의 30분간의 데이터 30개를 포함하여 도합 31개로, 입력 및 출력의 값 즉 x(32) 및 y(32)이 "0"이 되기 때문에 DFT를 취하면 고주파 성분의 artifact가 발생하게 된다. 이러한 artifact 발생을 방지하기 위해 Caesar 등[2]와 Juni 등[11]은 raised cosine 함수,

$$Tail(n) = 0.5 \times AMP \times (\cos[\pi \times \frac{(n-32)}{255-32}] + 1) \quad (5)$$

을 이용하였으나 본 연구에서는

$$Tail(n) = AMP \times e^{-Slop \times \frac{n-32}{255-32}} \quad (6)$$

Slop : AMP에서 0으로 떨어지는 정도를 조절하는 상수

여기서는 6으로 잡음

AMP : 마지막 frame의 값

n : Tail의 각 시간 (여기서는 32-255까지)

식(6)을 이용하여 x(32) 및 y(32)의 값으로부터 천천히 0으로 떨어지도록 데이터를 추가하였다. 그림 3a, b는 32분 동안의 입력 및 출력 커브로서 심장의 커브가 입력, 간의 커브가 출력이며 a와 b는 같은 커브이나 시간 축만 틀리며 c는 a와 b를 deconvolve하여 구한 임펄스 반응함수인 h(i)다[11]. 그림 4는 raised cosine 함수를 이용하여 그림 3에서 224개의 데이터를 추가하여 총 256개의 입력 및 출력 데이터(a)이며 그림 4b는 deconvolution된 간의 커브 즉 h(i)로서 그림 4a의 임출력 데이터로 구한 것이다. 그림 3(c)에서의 artifact는 심장[x(i)] 및 간[y(i)]의 데이터의 불연속성으로 인해 발생한 것을 알 수 있다[11].

이렇게 구해진 deconvolution된 간의 커브, 즉 h(i)는 간 동맥에 직접 테크니슴을 주입하였을 때의 가상적인 간의 반응 커브로 볼 수 있는 것이다[6]. 간의 기능을 나타내는 HEF(Hepatic Extraction Fraction)는 그림 1B나 2B에서와 같이 h(i) 커브의 오른쪽에서 왼쪽으로 지수함수로 curve fitting을 하여 Y축과 교차하는 값으로 h(i)의 최대값을 나눈 값이 HEF가 되는 것이다.

$$HEF = \frac{\text{curve fitting과 Y축의 교차값}}{h(i)의 최대값} \quad (7)$$

정상간의 경우 h(i)의 데이터는 그림 1B에서와 같이 h(i)의 peak에서 2-3point 이후의 데이터부터 10 point가량의 값들을 기준으로 하여 지수함수로 fitting한 curve와 일치하나, 비정상간의 경우에는 그림 2B에서와 같이 fitting curve와 h(i)의 데이터가 초기에 큰 오차를 발생시킨다. 그 이유는 정상간의 경우 어느 순간에서나 간세포와 결합하는 방사화합물인 DISIDA의 양이 혈액 내에 존재하는 DISIDA의 양에 비례하므로 deconvolve된 간의 반응 커브인 h(i)가 지수 함수적으로 감소하게 된다. 그러나 비정상간의 경우에는 간세포가, 초기에 혈액 내에 존재하는 DISIDA의 양에 비례해서 결합을 하지 못하여 h(i)의 값이 급격히 떨어진 후에 지수 함수적으로 감소하기 때문이다[12].

III. 결 과

현재까지 수행된 결과로서는 그림 5의 블록선도의 과정을 거쳐 간암으로 확진된 환자의 정상부위와 간암부위의 HEF를 IBM PC에서 구했다. 그림 6과 7은 심장과 간에서의 0-60분 간의 time activity curve이며 61-255 분간의 데이터는 FFT과정에서 데이터의 불연속성으로 인한 고주파 잡음을 최소화하기 위해서 지수 함수적으로 0으로 감소하도록 만든 것이다. 그림 8은 그림 6의 심장 커브를 x(i), 그림 7의 간의 커브를 y(i)로 하여, 블록선도 (C),

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

(D), (E)의 과정을 거쳐 간의 임펄스 반응함수인 $h(i)$ 를 구한 후 curve fitting(F)을 하고 식(7)을 이용하여 HEF를 계산한 결과이다.

현재까지는 deconvolution 방법을 이용하여 수술전의 HEF를 구하여 간세포의 기능이 정상인의 몇 %인지를 예측하였으나 본 연구에서는 더 나아가 절제 예정인 병변이 있는 간 세포를 감마카메라 영상에서 region으로 정해 삭제한 후 deconvolution 방법을 이용하여 잔여간의 HEF를 구하고 여기에 잔여간의 전체간에 대한 부피의 비율을 곱하여 수술 후의 잔여 간세포의 기능이 정상인 간에 비해 어느 정도나 될지를 정량적으로 예측하고자 한다.

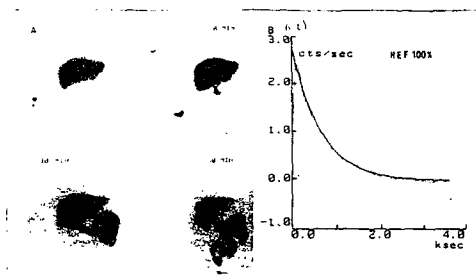


그림1. A) 수술 후 3개월된 정상간의 스캔
B) 임펄스 반응 커브와 extrapolation curve fitting(실선) [8].

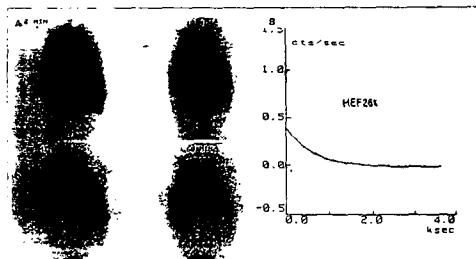


그림2. A) 수술 후 1개월된 심한 간경화의 스캔.
B) 임펄스 반응 커브(점선) [6].

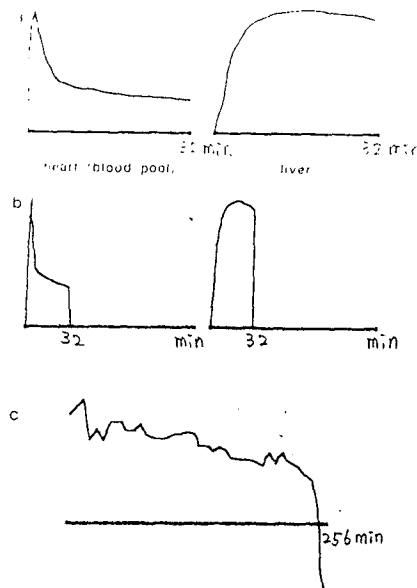


그림3.
a) 32분 동안 매1분마다의 심장과 간의 time activity curve.
b) a)와 같은 데이터이나 0-256분 스케일로 확장한 커브.
c) b)의 데이터로 deconvolution하여 얻은 간의 임펄스 반응 커브.

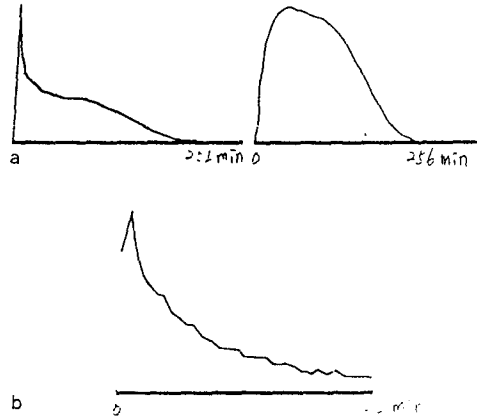


그림4.
a) 그림3b의 33 - 256 분에 데이터를 padding 하여 원래 데이터의 불연 속을 제거한 커브
b) a)의 데이터로 구한 간의 임펄스 반응 커브.

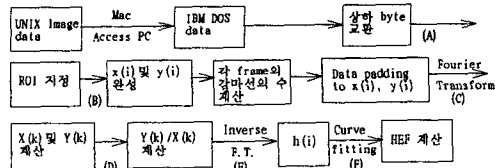


그림5. 데이터 수집 및 HEF 계산 과정의 불려선도

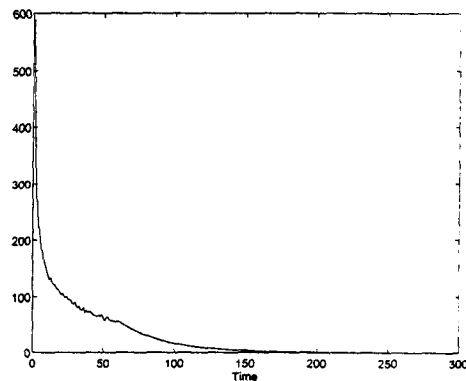


그림6. 0-60분 간의 환자의 심장 커브에 지수함수적으로 0으로 감소하는 데이터를 61-255분 간에 padding한 임력

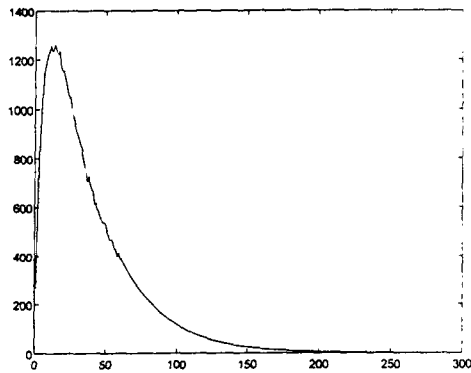


그림7. 그림6과 같이 padding하여 구한 환자의 간 커브

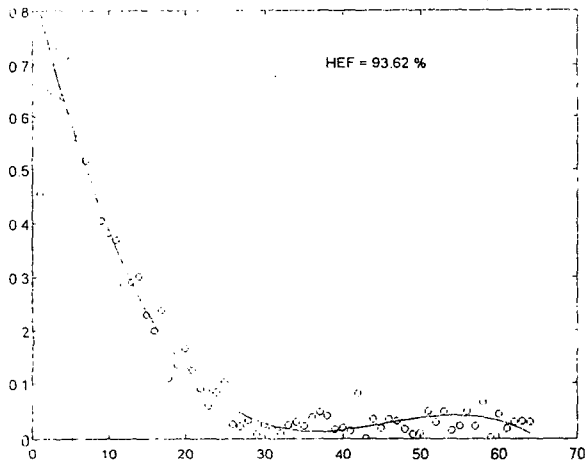


그림8. 그림6과 7의 커브를 이용하여 구한 간의 임펄스 반응데이터와 계산된 HEF

1989:39:1507-1518

5. Cherve LR, Nunn AD, Loberg MD, Radiopharmaceuticals for hepatobiliary imaging, *Semin Nucl Med.* 1982:12:5-12
6. Howman-Giles R, Mouse A, Gaskin K, Ure R, Hepatobiliary scintigraphy in a pediatric population: Determination of hepatic extraction fraction by deconvolution analysis, *J Nucl Med.* 1993:34:214-221
7. Brown PH, Juni JE, Lieberman DA, Krishnamurthy GT, Hepatocyte versus biliary disease: A distinction by deconvolutional analysis of Tc-99m DISIDA time activity
8. Alderson PO, Douglas KH, Mendenhall KG, et al., Deconvolution analysis in radionuclide quantitation of left to right cardiac shunts, *J Nucl Med,* 1979:20:502:506
9. Kuruc A, Treves S, Parker JA, Accuracy of deconvolution algorithms assessed by simulation studies, *J Nucl Med,* 1983:24:258-263
10. Juni JE, Thrall JH, Frelich J. et al., A simple technique for reducing deconvolution artifact in scintigraphic studies. In: *Proceeding Medcomp'82-First IEEE Computer Society International Conference on Medicine.* Piscataway, NJ IEEE, 1982:174-177
11. Juni Je, Thrall JH, Froelich JW et al., The appended curve technique for deconvolution analysis method and validation, *Eur J Nucl Med,* 1988:14:403-407
12. Juni JE, Keyes JW, Carter W et al., Differentiation of obstructive from nonobstructive jaundices by deconvolutional analysis of hepaticbiliary scans, *J Nucl Med,* 1983:24:30

IV. 인용문헌

1. Juni JE and Reichle R, Measurement of hepatocellular function with deconvolution analysis, *Radiology,* 1990: 177: 171-175
2. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi et al., The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function, *Clin. Sci.* 1961:2:43-57
3. Merkel C, Bolognesi M, Finucci et al., Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology,* 1989:9:16-22
4. Gambhir SG, Hawkins RA, Huang SC, et al., Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with Tc-99m-DISIDA and scintigraphy, *J Nucl Med.*