

소동물 PET 영상특성추출법 정확성 검증을 위한 영상명암도 보정*

김누리*, 송수민*, 박혜진*, 김정민**, 김명희*

*이화여자대학교 컴퓨터정보통신학과

**원자력의학원 핵의학과

e-mail: noorimail@ewhain.net smsong@ewhain.net
clrara@ewhain.net kmkim@kcch.re.kr mhkim@ewha.ac.kr

Intensity correction for accuracy validation of feature extraction methods

Noo-Ri Kim*, Soo-Min Song*, Hye-Jin Park*,

Kyeong-Min Kim**, Myoung-Hee Kim*

*Department of Computer-Information Communication
Engineering, Ewha Womans University

**Nuclear Medicine Laboratory, Korea Institute of
Radiological and Medical Sciences

요 약

살아있는(in-vivo)실험체에서 여러 차례 획득된 영상의 관심영역 특성을 측정, 분석하기 위한 영상처리 기법의 정확성은 동물을 희생시켜(in-vitro) 촬영한 영상과의 정량적 비교분석을 통해 검증할 수 있다. 하지만 육안검사에 의존한 기존 분석방법은 객관성이 떨어지는 단점이 있다. 따라서 본 논문에서는 in-vivo영상인 PET 영상과, in-vitro영상인 Autoradiography 영상에서 관심영역 특성을 객관적, 정량적으로 비교하는 방법을 제안한다. 종양을 심은 누드마우스에 방사성 동위원소를 표지하여 획득한 이 두 영상에서 종양 조직 성장 지표가 되는 체적과 조직의 활성도를 나타내는 방사능섭취량(SUV)을 각각 측정하고 이를 비교하였다. 또한 두 영상획득의 시간차에 의해 방사성동위원소가 붕괴되어 영상 전체의 명암도가 감소하게 되므로 시간에 반비례하게 변하는 방사성동위원소의 양을 고려하여 영상명암도를 보정하였다.

1. 서론

소동물을 이용한 전임상 실험은 인체적용 전에 행하여지는 실험으로써 궁극적으로 인체를 대상으로 연구해야 하는 의생명분야의 연구에서 중요하게 다루어지는 분야이다. 이러한 전임상연구의 목적은 신약개발에 있어서 생체 안전성, 생체 반응성, 약효의 판정 및 종양 성장 관찰 등을 실험동물에서 입증하는 것이다.

소동물 전임상실험의 방법에는 체내(in-vivo)실험과 체외(in-vitro)실험이 있다. 체내 영상은 살아있는 상태의 동물실험을 촬영하는 것으로 동일 개체 내

반복적·지속적 관찰이 가능하며 동물 희생을 최소화시킬 수 있다는 장점을 가진다. 이렇게 반복적으로 획득되는 영상에서 종양 성장 및 약효반응 분석을 위해서는 영상처리기반 특성추출법이 요구된다. 그러나 소동물 체내 영상 특성추출기법이 임상영상에 적용되기 위해서는, 개발 기법의 정확성 검증이 우선되어야 한다. 따라서 동물을 희생시킨 후 얻어지는 체외 조직영상과의 비교과정은 필수적이다.

그러나 체내, 체외 영상을 비교함에 있어 현재까지는 육안비교 또는 수동측정에 의존한다.[1][2][3][4] 이는 결과 해석에 있어서 관찰자에 따라, 혹은 실험

* 본 연구는 부분적으로 산업자원부·노동부 지원 최우수실험실지원사업과 과학기술부 실시간 분자영상기술개발 사업의 지원에 의해 수행되었음.

시마다 매번 다른 결과를 가질 수 있으므로 객관적, 수치적 비교가 불가하다는 단점이 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 기존 연구를 단점을 보완하기 위해 체내·체외 영상에서 측정된 특성 값의 수치적 차이를 비교함으로써, 영상분석법의 정확성을 검증하였다.

본 논문은 구성은 다음과 같다. 2장에서 본 연구에서 사용한 실험 영상의 종류 및 환경에 대해 기술하고 3장에서 각 실험 영상에서의 관심영역인 종양영역의 분할에 대해 설명한다. 그리고 4장에서는 분할된 종양조직의 정량측정값 비교·분석에 대해 언급하고, 5장에서 실험결과를 정리한다. 마지막 6장에서는 본 논문의 결론 및 향후연구 방향을 제시한다.

2. 실험영상

본 연구에 사용된 소동물 실험체는 오른쪽 대퇴부에 종양(hummm burkkit lymphoma)을 심은 누드마우스(C57BR/cdj scid mouse)이다. 이 실험체의 체내(in-vivo)관찰을 위해서는 양전자단층촬영(Positron Emission Tomography: PET), 체외(in-vitro)관찰을 위해서는 자동방사선투과기법(Autoradiography)영상을 사용하였다. 이 두 영상은 체내 대사변화 관찰을 위해 실험체에 방사성동위원소를 표지하여 얻는다. 그러나 동일 실험체를 대상으로 영상 획득에 있어 PET 촬영 후, Autoradiography 촬영을 위한 동물 준비시간 -즉, 희생·냉동·건조 및 절편제작-에 따른 시간차가 존재한다. 이때, 체내 주입 방사성동위원소는 시간에 비례하여 붕괴·소멸 되므로, 충분히 긴 반감기를 가진 동위원소를 선택해야 두 영상촬영이 끝날 때 까지 일정량이 남아있을 수 있다. 이것을 고려하여 실험체에 I¹²⁴를 표지하였다(200µci).

PET과 Autoradiography은 실험체에 방사성 동위원소를 주입하여 체내 생화학적 변화 관찰이 목적인 영상기법이라는 공통점을 가지지만 영상을 획득하는데 있어서는 서로 다른 특징을 가지고 있다.

PET은 방사성동위원소를 물질에 부착시켜 체내에 주입 후 전산화 단층촬영방식에 의거하여 영상화 하는 방법이다.[5] PET은 최근 핵의학 분야에서 급속히 발전하고 널리 이용되고 있는 기능 영상 검사로서, 특히 종양 분야에서의 활용이 확대되고 있다. CT나 MRI 등 해부학적 구조를 반영하는 영상과는 달리 PET은 인체 각 장기의 생화학적 반응에 대한 정보를 제공한다. 대부분의 질병에서 생화학적 변화가 해부학적 변화에 앞서서 나타나므로 PET은 해부학적 변화가 생기기 전에 기능적 이상을 발견하여 질환을 진단할 수 있어서 조기 암진단에 사용된다.

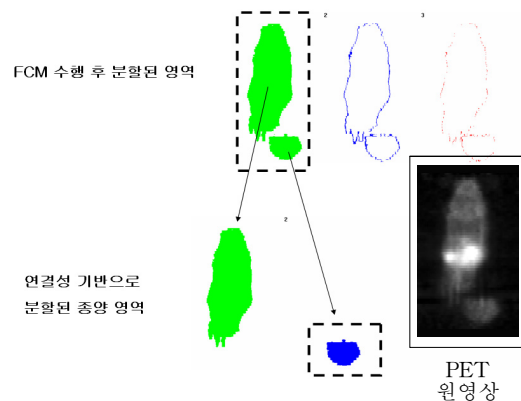
Autoradiography는 내부에 방사능물질이 들어있는 죽은 실험체에서 방사능물질의 양과 위치를 투과사진 상으로 알아보는 방법이다. 약 40µm의 일정 두께로 자른 실험체 표면에 필름을 붙여놓고 노출시킨 후 현상하여 필름 상을 관찰한다. 투과사진의 선명도를 높이기 위해서는 실험체와 필름을 가능한 밀착시켜야 한다. 이렇게 얻어진 영상은 실험체 내부를 실제로 관찰 가능하다는 장점을 가지고 있지만 실험의 특성상 실험체를 자를 때에 조직 손실 발생 가능성이 크며, 슬라이스의 두께 조절에도 한계를 가진다. PET, Autoradiography 두 영상은 방사성동위원소를 이용하여 체내 생화학적 변화 관찰이 가능하기 때문에 종양 조직특성 및 활성화 측정 및 비교에 적합하다.[1][2][4]

3. 관심영역 분할

방사성동위원소	반감기
F ¹⁸ : FLT, FDG	109.4 min
I ¹²⁴	4.2 days
Herceptin	21 days
C ¹¹ : DG, methionine, spiroperidol, carfentanil, palmitic acid	20.4 min
O ¹⁵ : H ₂ O ¹⁵ , CO ₂ ¹⁵ , O ¹⁵ , O ₂ ¹⁵	2.1 min

<표 1>방사성동위원소와 반감기

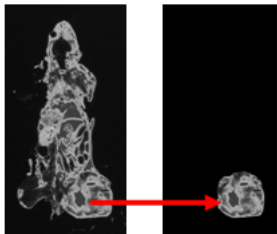
반감기란 방사성동위원소의 양이 반으로 줄어들 때 까지 걸리는 시간으로 <표 1>은 종양영역 검출을 위해 주로 사용되는 방사성동위원소의 종류와 방사성동위원소의 양을 계산할 수 있는 반감기를 보여준다.



(그림 1) PET 영상의 종양영역 분할

PET영상에서 명암도 기반 FCM(Fuzzy C-Means) 클러스터링 기법으로 종양 영역을 자동 분할한다. 종양세포 성장 시 대사가 활발히 일어나 PET영상에서 명암도가 밝게 나타남을 전제한 것이다. 하지만 종양영역으로 구분된 클러스터는 대사가 활발하여 비슷한 명암도를 갖는 심장, 방광 등의 다른 정상기관을 포함할 수 있다. 따라서 이러한 오류 보정을 위해 연결성 기반의 분류기법을 사용하여 종양영역을 최종 분리하였다. [6][7]

Autoradiography영상은 임상 전문의에게 의뢰하여 실험체의 종양부분만을 수동 분할하였다.



(그림 2) Autoradiography 영상의 종양영역 분할

4. 종양조직 특성 정량분석

PET, Autoradiography 두 영상에서 분할 한 종양조직 특성을 분석하기 위하여 종양의 체적과 조직내 방사능 섭취량을 측정하였다.

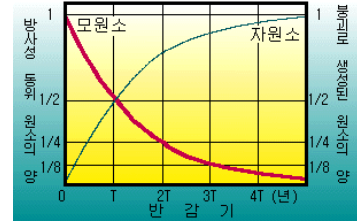
특징을 측정하기 전에 동일한 실험체의 PET영상과 Autoradiography영상을 얻기까지의 시간차를 고려해야 한다. 이는 본 논문의 2장에서 언급한 바와 같이 Autoradiography영상을 얻기 위해서는 실험체를 희생시키고 냉동시키고 건조시키는 소정의 작업과정을 거쳐야 하기 때문이다. 따라서 두 영상의 특징을 측정하기 전에 영상획득의 시간차를 고려하여 보정해 주는 작업이 필요하다. 이를 위하여 일정 시간이 흐르면 일정량이 붕괴되는 방사성동위원소의 고유성질을 이용한다. 이를 위해 사용된 식은 다음과 같다.

$$A = AA \times (2)^{t/T} \quad (식1)$$

T: 반감기 **t:** 보정시간 **AA:** 픽셀명암도 **A:** 보정명암도

방사선원소의 양에 따라 얻어진 영상의 명암도가 달라지므로 픽셀 명암도의 변화량은 방사성동위원소의 변화량이라고 가정한다. Autoradiography영상에서 분할 된 종양부분이 픽셀 명암도(AA)이다. 여기에 주입한 방사선 동위원소의 반감기(T)에 대하여 PET 영상을 획득한 후 Autoradiography영상을 얻기

까지 걸린 시간(t)을 계산하여 보정명암도(A)를 구한다. 이렇게 보정된 Autoradiography영상과 PET 영상의 종양 영역에 대하여 체적과 조직내 방사능섭취량인 표준섭취계수(Standard Uptake Value: SUV)를 구한다.



(그림 3) 반감기 T

종양의 체적은 종양 성장관찰을 하는 경우 필요하다. 항암제와 같은 신약을 개발할 때에 종양 크기변화를 알아 볼 때나, 항암치료를 할 때 암세포의 재발 유무 판정 시에 종양의 체적은 중요한 지표가 된다. 종양의 체적(V)은 분할한 종양 영역의 복셀 개수를 아래(식2)와 같이 측정하였다.

$$V = \sum T(i,j) \quad (식2)$$

T(i,j): Segmented Tumor region

정상조직과 종양 조직 간의 방사성동위원소의 섭취비를 측정하기 위해서는, 인체 내에 주입한 방사성 핵종이 균등하게 퍼져 있다는 가정 하에 방사성동위원소가 종양 내에 얼마나 평균보다 높게 섭취되었는지를 표준섭취계수로 측정한다.

표준섭취계수는 체내에 주입된 방사성동위원소 또는 표지화합물이 체내의 모든 곳에 고르게 분포하였을 때를 기준으로 하여 특징의 종양병소나 병변의 절대 섭취량을 계산하는 방법으로서, 기준치의 설정 방법으로 환자의 체중을 이용하는 방법과 체표면적을 이용하는 방법이 있다. 이 연구에서는 소동물의 종양에서의 표준섭취계수를 구하기 위하여 체중에 의한 방법을 채택하여 측정하였다.

$$SUV = \frac{\text{mean VOI activity}(mCi/cc)}{\frac{\text{injected Dose}(mCi)}{\text{body Weight}(g)}} \quad (식3)$$

(식3)에서 meanVOIactivity는 복셀 명암도의 평균으로 계산한다. 계산한 복셀 명암도의 평균값은 주입한 방사성동위원소의 양과 쥐의 몸무게에 맞추어 계산되어야 하기 때문에 영상에서 획득한 명암도 정보를 0-255 범위 값에 맞추어 보정한다. 이렇게 표

준섭취계수를 측정함으로써 암세포의 대사 장애와 세포사를 검출하여 종양의 생존능력을 조기에 평가함으로써 악성종양의 검출 및 병기 결정, 악성도 평가, 치료효과의 판정, 재발 유무의 판정 등을 예측하는 것을 도울 수 있다.

이와 같이 시간에 따른 방사성동위원소의 양을 보정하여 같은 실험체에 대하여 분할된 종양영역의 체적, 조직 내 방사능섭취량을 측정함으로써 동일 개체, 동일 관심영역, 동일 관찰조건이 일치된 in-vivo, in-vitro 정량분석을 할 수 있다.

5. 실험결과

아래 표는 이 연구의 결과로 같은 실험체의 PET영상과 Autoradiography영상의 종양부분에 대한 정량을 측정 결과이다.

체적	3753.39
SUV	11.20

<표2>반감기 보정 후 Autoradiography 정량분석

sliceNo.	1	2	3	4	5
체적	3075.68	3220.18	3078.57	2918.9	2827.14
SUV	8.02	7.45	7.43	7.43	7.31
sliceNo.	6	7	8	9	10
체적	2685.53	2559.09	2452.89	2330.78	2184.12
SUV	7.23	7.17	7.05	6.91	6.91

<표3>PET영상 정량분석

PET은 3D 전체(whole body)영상이기 때문에 종양영역이 보이는 슬라이스를 취하였다. 두 영상의 획득 시에 결과 값은 위와 같은 차이를 보였다.

6. 결론

본 논문에서는 소동물 전임상 in-vivo, in-vitro에 서 육안분석에 의존하던 방법을 개선하기위해 PET 영상과 Autoradiography 영상에서 종양부분을 분할하여 종양의 체적과, SUV를 구하여 비교 분석하였다. 이때, 시간에 따라 그 양이 줄어드는 방사성동위원소의 성질을 고려하여 영상획득 시 시간이 소요되는 Autoradiography 영상의 방사성동위원소 양을 보정하여 측정값을 비교하였다.

그러나 전신 볼륨 영상이 얻어지는 PET 과는 달리, 영상획득 시 조직손실 발생 및 두께조절의 어려움으로 인해 수장의 단면영상만 획득 가능한

Autoradiography에서 동일한 위치의 영상을 찾기 힘든 어려움이 있었다. 따라서 향후 연구로는 3D PET - 2D Autoradiography 영상정합을 통해, 자동 비교단면 추출 및 일치률 수행하여야 할 것이다.

참고문헌

[1] Xiaoyuan Chen, PhD; Ryan Park, BS; Yingping Hou, MD; Michel Tohme, MS; Antranik H. Shahinian, BS; James R. Bading, PhD; and Peter S. Conti,MD,PhD "microPET and Autoradiographic Imaging of GRP Receptor Expression with 64Cu-DOTA-[Lys3]Bombesin in Human Prostate Adenocarcinoma Xenografts "

[2] Chang CH, Fan KH, Chen TJ, Hsu WC, Jan ML, Tsai TH, Kao PF, Chen CF, Fu YK, Lee TW. "Dynamic evaluation of 18F-FDG uptake by microPET and whole-body autoradiography in a fibrosarcoma-bearing mouse model"

[3] Yang H, Berger F, Tran C, Gambhir SS, Sawyers CL. "MicroPET imaging of prostate cancer in LNCAP-SR39TK-GFP mouse xenografts"

[4] TOYAMA Hiroshi, ICHISE Masanori, LIOW Jieh-San, MODELI Kendra J., VINES Douglass C., ESAKI Takanori, COOK Michelle, SEIDEL Jurgen, SOKOLOFF Louis, GREEN Michael V., INNIS Robert B."Absolute quantification of regional cerebral glucose utilization in mice by [1][8]F-FDG small animal PET scanning and 2-[1][4]C-DG autoradiography"

[5] 이대희 "임상신경학"

[6] 이정민 "Micro-PET 영상 내 종양검출을 위한 영역분할 및 오류보정" 이화여자대학교 대학원 2005 석사학위 청구논문

[7] JoungMin Lee, SooMin Song, Kyeong Min Kim, Myoung-Hee Kim "Tumor detection from small animal FDG-PET using clustering method based on intensity and connectivity" world congress on medical physics and biomedical engineering 2006