

N-13 암모니아 PET 동적영상과 인자분석을 이용한 심근 혈류량 정량화

삼성서울병원 핵의학과, 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터, 성균관대학교 의과대학

최 용 · 김준영 · 임기천 · 김종호 · 우상근 · 이경한 · 김상은 · 최연성 · 김병대

Quantification of Myocardial Blood flow using Dynamic N-13 Ammonia PET and factor Analysis

Yong Choi, Ph.D., Joon Young Kim, Ph.D., Ki Chun Im, M.S., Jong Ho Kim, Ph.D.,
Sang Keun Woo, B.S., Kyung Han Lee, M.D., Sang Eun Kim, M.D.,
Yeareon Seong Choe, Ph.D. and Byung-Tae Kim, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Center for Clinical Research,
Samsung Biomedical Research Institute, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Abstract

Purpose: We evaluated the feasibility of extracting pure left ventricular blood pool and myocardial time-activity curves (TACs) and of generating factor images from human dynamic N-13 ammonia PET using factor analysis. The myocardial blood flow (MBF) estimates obtained with factor analysis were compared with those obtained with the user drawn region-of-interest (ROI) method. **Materials and Methods:** Stress and rest N-13 ammonia cardiac PET imaging was acquired for 23 min in 5 patients with coronary artery disease using GE Advance tomograph. Factor analysis generated physiological TACs and factor images using the normalized TACs from each voxel. Four steps were involved in this algorithm: (a) data preprocessing; (b) principal component analysis; (c) oblique rotation with positivity constraints; (d) factor image computation. Area under curves and MBF estimated using the two compartment N-13 ammonia model were used to validate the accuracy of the factor analysis generated physiological TACs. The MBF estimated by factor analysis was compared to the values estimated by using the ROI method. **Results:** MBF values obtained by factor analysis were linearly correlated with MBF obtained by the ROI method (slope = 0.84, $r = 0.91$). Left ventricular blood pool TACs obtained by the two methods agreed well (Area under curve ratio: 1.02 (0~1 min), 0.98 (0~2 min), 0.86 (1~2 min)). **Conclusion:** The results of this study demonstrates that MBF can be measured accurately and noninvasively with dynamic N-13 ammonia PET imaging and factor analysis. This method is simple and accurate, and can measure MBF without blood sampling, ROI definition or spillover correction. (*Korean J Nucl Med* 1999;33:316-26)

Key Words: N-13 ammonia, PET, Myocardial blood flow, Factor analysis

Received Mar. 31, 1999; revision accepted May 28, 1999

Corresponding Author: Yong Choi, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, 50 Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul 135-710, Korea

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

* 이 연구의 일부는 1998년도 보건과학기술개발사업(HMP-98-E-1-0008)의 지원과 삼성생명과학연구소 연구비(C-97-023)의 보조로 이루어졌음.

* 김준영은 1998년도 한국과학재단 국내 Post-doc. 수혜자임.

서 론

정량화된 심근 혈류량(myocardial blood flow, MBF) 값은 관상동맥 질환의 진단과 치료 후 경과를 예측하는데 필요한 매우 중요한 정보로서 N-13 암모니아 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 동적영상과 2구획 추적자 역학 분석을 이용하여 비침습적으로 측정할 수 있다.¹⁻⁶⁾ 심근 혈류량을 정량화하는 추적자 역학 분석에는 혈액 풀 입력함수(시간-방사능 곡선)와 심근 조직함수가 필요하며, 혈액 풀 입력함수는 혈액 채취 방법이나 관심영역(region of interest, ROI) 설정 방법으로 구할 수 있다. 침습적인 혈액 채취 방법은 정확한 입력함수를 제공하지만 불편하다는 단점이 있어 관심영역 설정 방법이 널리 사용되고 있다. 관심영역 설정 방법은 좌심실이나 동맥영상에 관심영역을 설정하여 입력함수를 구하는 비침습적인 방법으로 편리하지만 정확도와 재현성에 문제가 있다.⁷⁾ 인접한 조직으로부터의 흘러넘침(spillover) 방사능은 관심영역 설정 방법으로 구한 혈액 풀 또는 심근 시간-방사능 곡선 모양을 왜곡시켜 심근 혈류량 정량화의 정확도를 저하시킨다.⁷⁻⁹⁾ 그러므로 혈액 채취나 관심영역 설정 방법으로 시간-방사능 곡선을 얻는데 발생하는 문제점을 개선하고, 순수한 혈액 풀 입력함수를 추출하여 심근 혈류량을 정확하고 간편하게 측정할 수 있는 방법 개발의 필요성이 대두되었다.

인자분석(factor analysis)은 다변량 통계 분석 방법 중의 하나로서, 자료의 분산(variance) 분석을 기초로 하여 동적영상을 각 생리학적 또는 해부학적 성분 영상들과 그들과 대응하는 시간-방사능 곡선으로 분해하는 분석 방법이다. Barber 와,¹⁰⁾ Di Paola 등¹¹⁾에 의해 핵의학 영상 분석에 적용하는 방법이 소개되었으며 최근에 와서 Wu 등에 의해 PET 동적영상에 적용하여 혈액입력 함수 추출이나 정량적 파라미터를 보다 정확하게 측정할 수 있다는 결과가 보고되었다.¹²⁻¹⁶⁾ 이 방법은 양의 구속조건을 갖고 사각회전하는 주대각성분분석(principal component analysis)에 기초를 두고 있다. 실제 심장의 심방이나 심실과 심근은 서로 중첩되어 있지 않는 해부학

적 구조물들이지만, N-13 암모니아 PET 동적영상에서는 부분용적효과나 흘러넘침 현상 때문에 일부 중첩되어 보인다. 그러므로 PET 동적영상을 인자분석할 때, 동적영상의 각 디셀(dixel, 각 화소의 방사능을 시간 함수로 정의)은 “순수한” 생리학적 시간-방사능 곡선들의 선형 결합으로 이루어져 있다고 가정한다.

이 연구에서는 N-13 암모니아 PET 동적영상에 포함된 순수한 혈액 풀 입력함수와 심근 조직함수를 추출하고 이를 이용하여 각 조직 인자영상을 생성하는 인자분석 방법을 개발하였다. 인자분석 방법으로 추출된 혈액 풀 입력함수가 관심영역 설정 방법으로 구한 혈액 풀 입력함수와 잘 일치하는지를 비교하였으며, 혈액 풀에서 심근으로의 흘러넘침 방사능이 보정 되는지를 고찰하였다. 또한, 관심영역 설정 방법과 인자분석 방법으로 구한 입력함수와 조직함수를 이용하여 심근 혈류량을 측정하고, 서로 비교 분석하여 인자분석 방법의 효율성과 정확성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

다섯 명의 관상동맥 환자(남자: 4명, 여자: 1명)를 대상으로 N-13 암모니아 PET을 시행하였다. 환자들의 나이는 53 ± 12 세(평균±표준편차), 체중은 65 ± 6 kg이었다.

2. PET 영상획득과 재구성

PET 스캐닝은 GE AdvanceTM PET 스캐너(GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 안정상태와 부하상태에서 시행하였다. 이 PET 스캐너는 검출기 블록들로 이루어진 18개의 원형 검출기로 구성되어 있으며, 55.0 cm의 횡축시야와 35개의 단층면으로 구성된 15.3 cm의 종축시야를 갖고 있다.¹⁷⁾ 감쇠보정을 위해 2개의 Ge-68 회전 핀선원(각 10 mCi)을 사용하여 20분간의 투과스캔을 획득한 후, N-13 암모니아 20 mCi를 30초간 정맥주사 하였다. 부하상태의 검사는 디피리다몰(dipyridamole)을 분당 0.142 mg/kg의 비율로 4분간 주사하여 심근 혈류량을 증가시킨 후, 4분 후에 N-13 암모

니아를 주사하여 시행하였다.

N-13 암모니아 주사와 동시에 영상획득을 시작하여, 23분 동안 16프레임(10초-12프레임, 20초-3프레임, 20분-1프레임)의 PET 동적영상을 얻었다. 연속해서 얻는 16프레임의 횡단면 영상을 여과후역투사(Hanning 여과기, 차단 주파수 0.9) 방법으로 재구성하여, 각 프레임당 두께가 4.25 mm인 35개 횡단면 영상을 얻었다. 재구성된 영상의 횡축 분해능은 약 10 mm FWHM 이었다.¹⁷⁾

3. 인자분석

인자분석에서 동적영상은 몇 가지 종류의 생물학적 또는 해부학적 조직으로 구성되어 있으며, 이 조직들은 각각의 생리학적 역학이나 함수로 나타낼 수 있다고 가정한다. PET과 같은 단층 영상에서는 서로 다른 해부학적 조직들의 공간적 중첩은 적지만 부분용적효과나 홀리넵침 현상 때문에 한 조직 방사능은 인접한 다른 조직 방사능의 영향을 받게된다. 그러므로 각 덩셀에서 측정된 신호는 각 조직의 특성을 나타내는 역학이나 함수(생리학적 시간-방사능 곡선)의 선형적 결합으로 나타낼 수 있다고 가정하며, 식 (1)과 같이 표현할 수 있다.

$$Y(p, t) = \sum_{k=1}^K I_k(p) \cdot C_k(t), \quad t=t_1, t_2, \dots, t_n \quad (1)$$

여기서 $Y(p, t)$ 는 시간 t 에 p 번째 화소에 기록된 신호이며, K 는 p 번째 화소에 포함된 조직의 수, $C_k(t)$ 는 k 번째 조직의 시간에 대한 역학이나 함수이고, $I_k(p)$ 는 p 번째 화소에 포함된 조직 k 에 대응되는 공간 분포를 나타낸다. 인자분석의 목적은 동적영상을 구성하는 덩셀을 이용하여 K 개의 함수(인자, $C_k(t)$)와 그들과 관계되는 공간 분포(인자영상, $I_k(p)$)를 구하는 것이다.

본 논문에서 사용한 인자분석 방법은 다음과 같은 4가지 단계를 거쳐 인자와 인자영상을 추출한다. 제1단계: 자료 전 처리단계로서 영상 자료를 3차원 행렬화 한다. 잡음에 대한 영향을 감소시키면서, 원 동적영상의 공간분해능을 유지하기 위해 부분영상을 추출하여 덩셀을 생성시키고 이를 규격화한다. 제2단계: 주대각성분분석 단계로서 덩셀과 인자간

의 상관관계를 나타내는 공분산행렬을 계산하고 인자의 수를 정한다. 또한, 공분산행렬의 고유값을 이용하여 인자부하량을 구하고, 초기 정점행렬을 결정한다. 제3단계: 양의 구속조건을 갖는 사각회전 단계로서 모든 인자부하량들이 양의 구속조건을 만족할 때까지 인자 축을 회전시키고, 반복계산을 실행하여 순수한 인자를 계산하는데 사용하는 최적의 정점행렬을 결정한다. 제4단계: 인자영상 계산 단계로서 우심실 혈액플, 좌심실 혈액플, 좌심근에 대한 인자영상을 생성하고, 각각의 인자영상에서 비율 보정 상수를 구하여 시간-방사능 곡선을 추출한다.

Fig. 1은 본 논문에서 사용한 인자분석 방법을 순서대로 나타낸 것이다. 원 동적영상은 심장 방사능 섭취 부분(관심영역)과 배후방사능 부분(잡음영역)으로 구분할 수 있다. N-13 암모니아 PET 동적영상 자체를 인자분석하면 배후방사능 부분에서 추출된 잡음 인자가 가장 큰 영향을 미치기 때문에 유효한

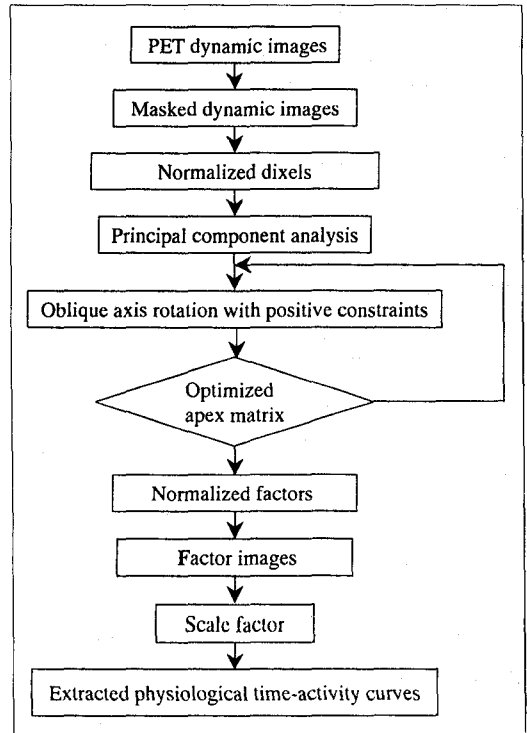


Fig. 1. Flow chart illustrates the factor analysis algorithm developed in this study.

인자함수와 인자영상을 얻지 못한다. 본 논문에서는 신호 대 잡음비를 개선하고, 원 동적영상의 공간분해능을 유지하기 위하여 영상 마스크 방법으로 추출한 부분영상을 사용하였다. 추출된 부분영상은 디셀로 변환되어 영상획득 시간으로 보정되며 규격화된다. 규격화된 디셀은 주대각성분분석과 양의 구속조건을 갖는 사각회전 방법을 이용하여 최적의 정점행렬과 규격화된 인자함수를 추출하는데 사용한다. 인자함수를 얻은 다음, 인자영상은 원 동적영상의 모든 디셀에 인자를 투사하여 구할 수 있으며, 다음과 같이 행렬 표지로 나타낼 수 있다.

$$[Y] = [C][I] \quad (2)$$

여기서 $[Y]$ 는 원 디셀, $[C]$ 는 인자 시간-방사능 곡선의 행렬, $[I]$ 는 인자영상을 만드는 각 인자와 관계된 계수들이다.

여기서 구한 인자들은 규격화된 단위를 사용하기 때문에 실제 혈액 시간-방사능 곡선의 크기에 맞추기 위한 보정상수 계산이 필요하다. 보정상수를 구하기 위해서 혈액 인자영상의 중심 근처에 있는 가장 큰 계수를 사용하였으며, PET 영상의 잡음 효과를 최소화하기 위해서 계수의 히스토그램으로부터 계수 최대치의 90% 이상 평균값을 보정상수로 사용하였다. 보정상수를 규격화된 혈액 인자함수에 곱하여 비율이 보정된 혈액 시간-방사능 곡선을 구하였다.

4. PET 영상 분석

N-13 암모니아 PET 동적영상과 부분용적효과를 보정하는 2구획 모형¹⁸⁾을 이용하여 심근 혈류량을 정량화하였다. 2구획 모형에 사용되는 좌심실 혈액 입력함수와 좌심근 조직함수는 인자분석과 관심영역 설정 방법을 이용하여 다음과 같이 각각 구하였다.

인자분석으로 얻은 입력함수와 조직함수: 총 20개 단층영상면(안정상태: 10개, 부하상태: 10개)에 대한 N-13 암모니아 PET 동적영상에 대하여 인자분석을 시행하였다. 인자분석으로 얻은 좌심근 인자영상과 좌심실 혈액 인자영상에서 보정상수를 구

하고, 각 보정상수를 규격화된 좌심근 인자함수와 좌심실 혈액 인자함수에 각각 곱하여 좌심근 조직함수와 좌심실 혈액 입력함수를 구하였다.

관심영역 설정 방법으로 얻은 조직함수와 입력함수: 인자분석을 시행한 동일한 환자 동적영상에 총 20개의 관심영역(10개: 안정상태, 10개: 부하상태)을 좌심근에 설정하여 각각의 심근 조직함수를 얻었다. 좌심근 조직 관심영역 위치와 크기는 좌심근 인자영상에서 보이는 좌심근 위치와 크기에 맞도록 설정하였다. 좌심실 혈액 입력함수를 구하기 위해 중심실의 혈액 영상에 타원형 관심영역(면적: $0.7 \pm 0.3 \text{ cm}^2$, $31.3 \pm 9.3 \text{ pixels}$)을 설정하였다. 이렇게 그려진 좌심근 조직과 좌심실 혈액 관심영역들을 같은 횡단면 영상에 대한 총 23분간의 시간에 따른 동적영상(16개 프레임 영상)에 복사하여, 좌심근 조직 방사능 농도를 나타내는 조직함수와 좌심실 혈액 방사능 농도를 나타내는 혈액 입력함수를 구하였다.

5. 부분용적 효과를 보정한 N-13 암모니아 2구획 모형

주사된 N-13 암모니아는 혈액에서 NH_4^+ 나 NH_3 형태로 존재하며 운반이나 확산에 의해 능동적으로 모세혈관막과 세포막을 통과하여 세포 조직에 섭취된다. 섭취된 NH_4^+ 나 NH_3 는 glutamate-glutamine 반응에 의해 N-13 glutamine 형태로 대사되어 세포 조직 내에 포획된다.¹⁸⁻²⁰⁾ 이러한 심근의 N-13 암모니아 운반과 포획 메커니즘을 기초로 하여, 심근 혈류량을 비침습적으로 정량화하는 2구획 모형이 제시되어 사용되고 있다. Fig. 2는 심근 조직의 암모니아 추적자 역학을 나타내는 2구획 모형을 도식화한 것이다. MBF는 심근 혈류량이며, Q_1 과 Q_2 는 각각 자유공간과 포획공간의 N-13 방사능 농도이고, C_a 는 동맥혈 N-13 암모니아 방사능 농도이며, V 는 심근에서 N-13 암모니아가 분포된 체적을 나타낸다. K_1 과 k_2 는 순방향과 역방향의 속도상수이고, SP_{in} 는 좌심실 혈액에서 심근으로의 방사능 흘러넘침 분획이다. 이 모형에서 V 는 0.8 ml/g로 고정시켰다.³⁾ k_2 는 포획된 N-13 방사능의 제거 반감기가 길기 때문에(100분 이상), 추적자 주사 후 처음 2분 동안은

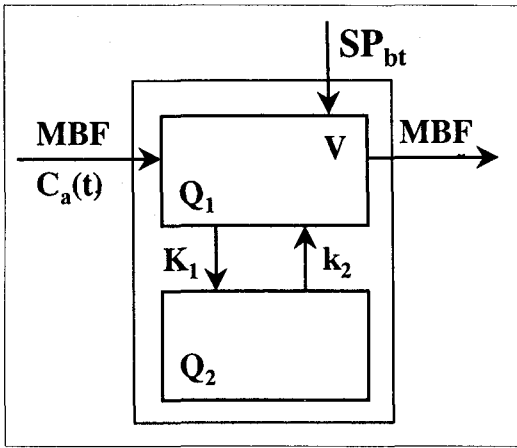


Fig. 2. Two-compartment model represents the kinetics of N-13 ammonia in the myocardium. Q₁ and Q₂ represent N-13 radioactivities in free and trapped spaces, respectively. V is the distribution volume of free N-13 ammonia in the myocardium. K₁ and k₂ are forward and reverse rate constant, respectively. SP_{bt} is the spillover fraction of activity from myocardial blood pool to myocardium. C_a(t) is N-13 ammonia concentration in arterial blood.

0으로 가정하였다. 심근 혈류량 값은 추적자 주사 후 처음 2분간의 데이터를 이용하여 측정하였다.

추적자 주사 후 시간 t에 심근 관심영역 N-13 방사능(Q_i(t))은 자유구획과 포획 구획 안의 방사능 농도의 합과 좌심실 혈액풀 방사능(AB(t))에서 심근 방사능으로의 홀리넘침을 합한 것과 같으며, 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다.

$$Q_i(t) = SP_{bt} \cdot AB(t) + (1.0 - SP_{bt})(Q_1(t) + Q_2(t)) \quad (3)$$

여기서 자유구획과 포획구획 방사능의 시간 변화율 dQ₁(t)/dt, dQ₂(t)/dt는

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = - \frac{K_1 + MBF}{V} Q_1(t) + k_2 Q_2(t) + MBF \cdot C_a(t) \quad (4)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = \frac{K_1}{V} Q_1(t) - k_2 Q_2(t) \quad (5)$$

로 주어진다. N-13 암모니아 PET 동적영상 분석으

로 얻어진 시간-방사능 곡선에 부분용적 효과를 보정한 N-13 암모니아 2구획 모형, 식(3),을 비선형최소제곱법(nonlinear least square method)을 이용하여 수학적으로 합치시켜 MBF와 SP_{bt} 값을 구하였다.

6. 통계분석

인자분석 방법과 관심영역 설정 방법으로 구한 두 입력함수의 정확도를 비교하기 위하여 두 방법으로 구한 입력함수의 시간대별 곡선 아래 면적(area under curve, AUC)을 비교하였으며, 통계적 검사는 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon Signed Rank Test)을 시행하였다. 또한 두 가지 방법으로 구한 입력함수와 조직함수에 암모니아 2구획 모형을 수학적으로 합치시켜 구한 심근혈류량의 상관관계를 산란곡선(scatter plot)과 선형회귀분석 방법을 이용하여 비교하였으며, 홀리넘침 분획의 차이를 판별하기 위하여 윌콕슨 순위합 검정을 시행하였다. p<0.05일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

Fig. 3은 심장 N-13 암모니아 PET 동적영상으로 추적자 주입 후 일정 시간간격으로 획득한 16프레임 단층영상을 나타낸다. 주입된 N-13 암모니아가 우심실에서 좌심실로 이동하여 심근에 섭취되는 양상을 관찰할 수 있다. 각 단층영상 아래에 있는 시간은 영상 획득 중간 시간을 나타낸다.

Fig. 4는 인자분석을 이용하여 얻은 각 조직의 인자영상들이다. Fig. 4(a)는 우심실 혈액풀 인자영상, Fig. 4(b)는 좌심실 혈액풀 인자영상, Fig. 4(c)는 좌심근 인자영상이다. 각 인자영상에서 보정상수를 구하고, 이를 이용하여 각 영상에 대한 시간-방사능 곡선을 구하였다.

Table 1은 인자분석 방법과 관심영역 설정 방법으로 구한 두 입력함수의 시간대별 곡선 아래면적(AUC)을 나타낸다. 환자의 안정상태와 부하상태에서 얻은 총 40개의 입력함수(관심영역 설정 방법: 20개, 인자분석 방법: 20개)의 AUC를 구하였다. AUC는 0~1분, 0~2분, 1~2분간의 면적을 나타내며, 각 시간별 평균 AUC의 비, (FA로 구한 AUC)÷(ROI

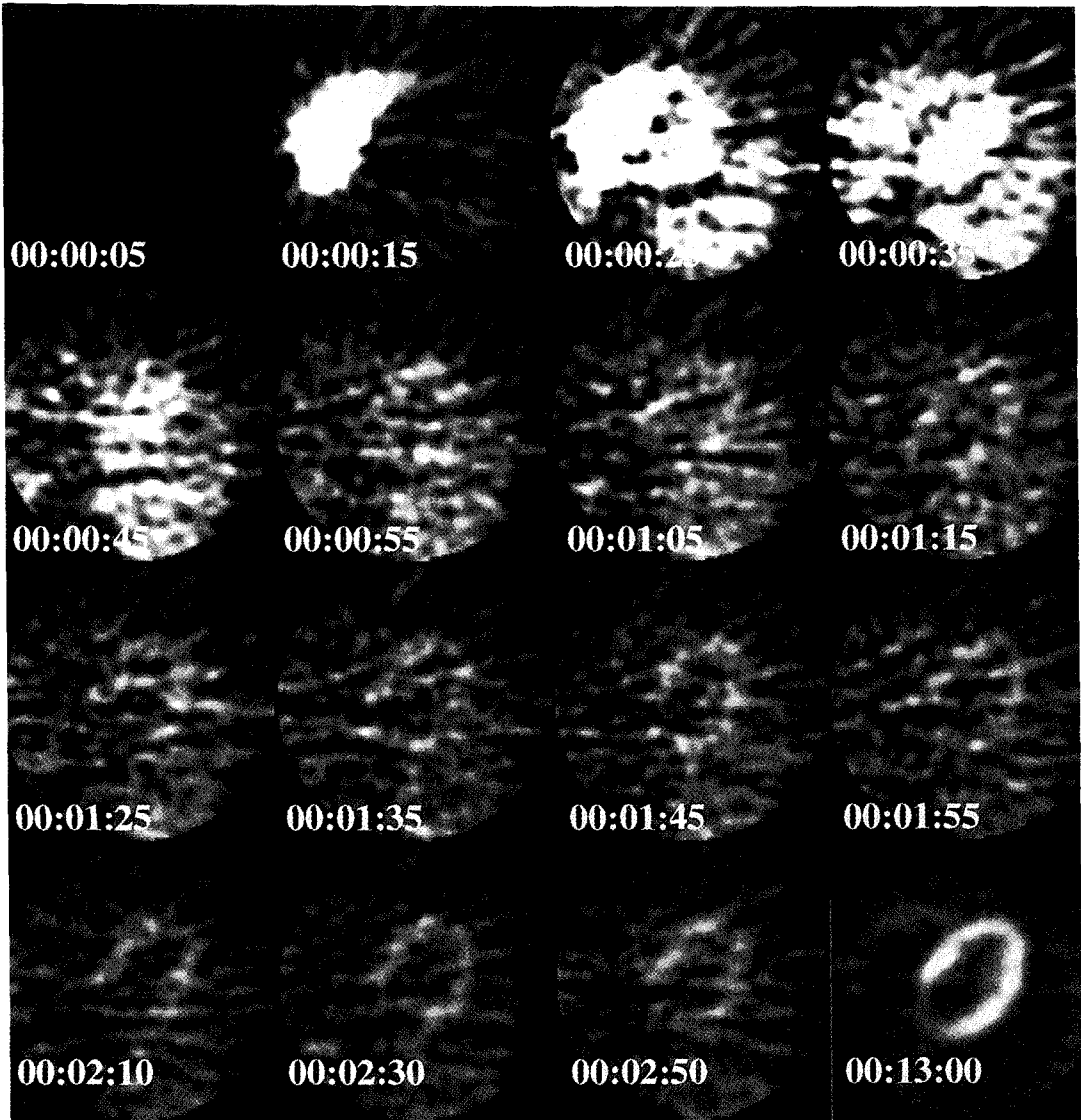


Fig. 3. This figure shows N-13 ammonia activity distribution during a dynamic sequence of 16 time frames. The time below each image denotes the middle of image acquisition time.

로 구한 AUC)는 각각 1.02, 0.98, 0.86으로, 통계적으로 유의한 차이 없이 비교적 잘 일치되었다.

Fig. 5는 안정상태 환자의 심장 N-13 암모니아 PET 동적영상에서 인자분석과 관심영역 설정 방법으로 얻은 입력함수와 조직함수에 부분용적 효과를 보정한 2구획 모형을 합치한 곡선을 나타낸다. Fig. 5(a)는 인자분석으로 구한 입력함수와 조직함수에 모형을 합치한 곡선(FA/FA MBF), Fig. 5(b)는 인자

분석 방법으로 구한 입력함수와 관심영역 설정 방법으로 구한 조직함수에 모형을 합치한 곡선이다(FA/ROI MBF). Fig. 5(c)는 관심영역 설정 방법으로 구한 입력함수와 조직함수에 모형을 합치한 곡선(ROI/ROI MBF)이다. 각 그래프 상단에 모형 합치로 구해진 심근 혈류량(MBF)과 홀러넘침 분석을 나타내었다.

Fig. 6은 FA/FA MBF, ROI/ROI MBF, FA/ROI

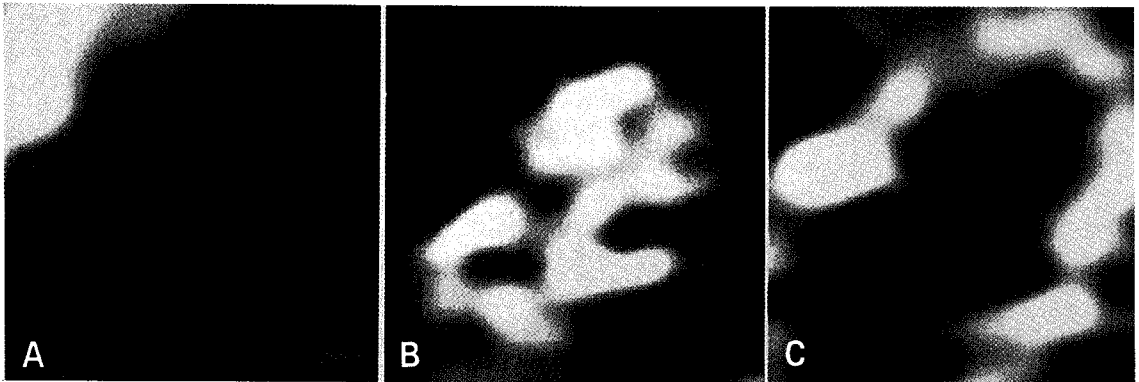


Fig. 4. These figures show three factor images obtained using the N-13 ammonia PET illustrated in Figure 3 and factor analysis. (a) Factor image of right ventricular blood pool, (b) factor image of left ventricular blood pool, (c) factor image of myocardium.

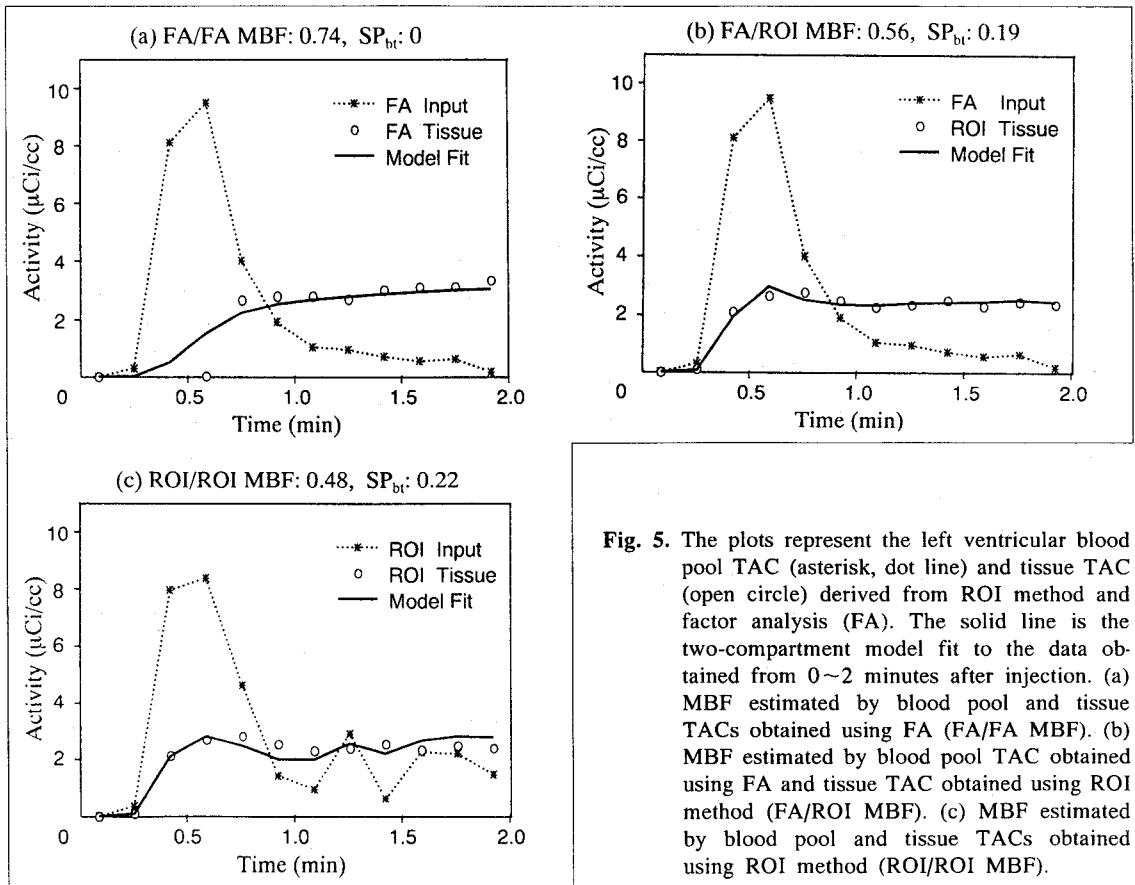


Fig. 5. The plots represent the left ventricular blood pool TAC (asterisk, dot line) and tissue TAC (open circle) derived from ROI method and factor analysis (FA). The solid line is the two-compartment model fit to the data obtained from 0~2 minutes after injection. (a) MBF estimated by blood pool and tissue TACs obtained using FA (FA/FA MBF). (b) MBF estimated by blood pool TAC obtained using FA and tissue TAC obtained using ROI method (FA/ROI MBF). (c) MBF estimated by blood pool and tissue TACs obtained using ROI method (ROI/ROI MBF).

MBF를 각각 선형 회귀분석한 곡선이다. Fig. 6(a)는 ROI/ROI MBF와 FA/FA MBF 회귀곡선을 나타

내며, 곡선의 기울기는 0.84이고, 상관계수는 0.77이었다. Fig. 6(b)는 ROI/ROI MBF와 FA/ROI MBF

Table 1. Area Under Curve (AUC) of Input Function Obtained Using ROI and Factor Analysis (FA) Methods

	AUC by ROI			AUC by FA		
	0~1 (min)	0~2 (min)	1~2 (min)	0~1 (min)	0~2 (min)	1~2 (min)
Avg (n=10)	2.54	3.40	0.87	2.58	3.32	0.75
s.d.	0.82	1.05	0.35	0.88	0.98	0.35
AUC ratio (FA/ROI)	1.02	0.98	0.86	-	-	-

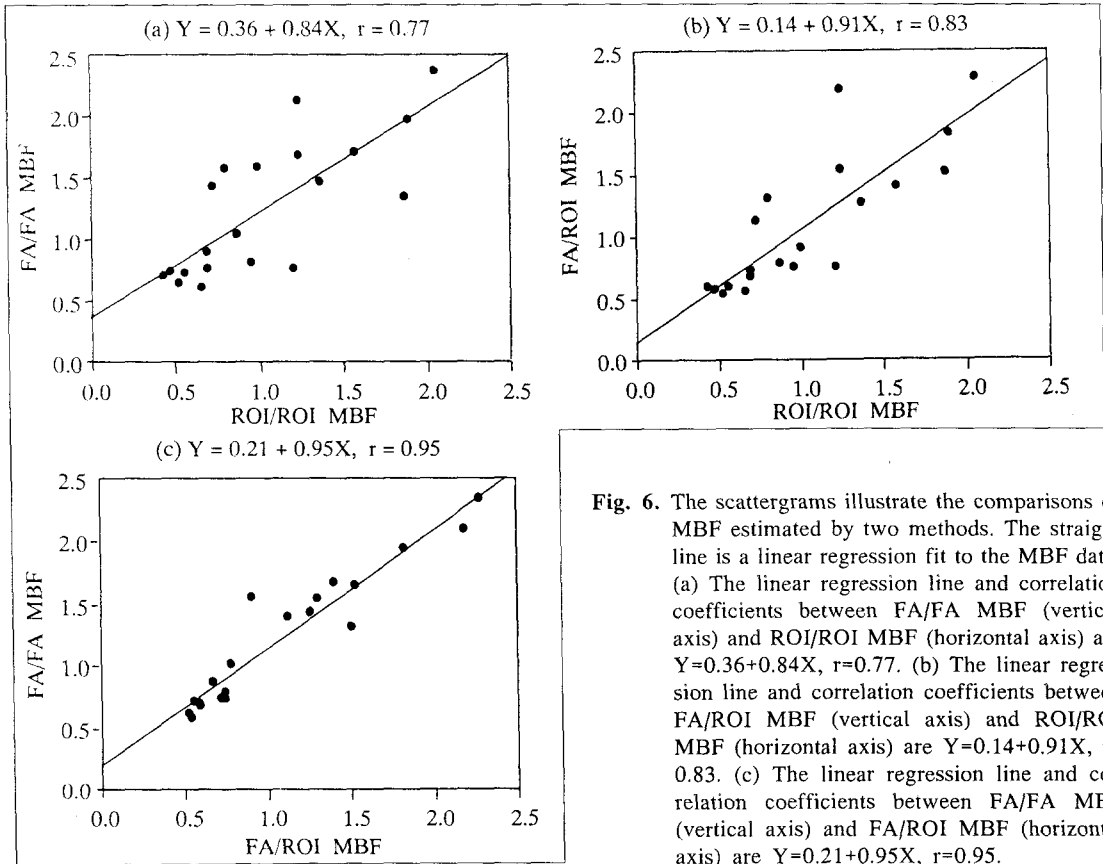


Fig. 6. The scattergrams illustrate the comparisons of MBF estimated by two methods. The straight line is a linear regression fit to the MBF data. (a) The linear regression line and correlation coefficients between FA/FA MBF (vertical axis) and ROI/ROI MBF (horizontal axis) are $Y=0.36+0.84X$, $r=0.77$. (b) The linear regression line and correlation coefficients between FA/ROI MBF (vertical axis) and ROI/ROI MBF (horizontal axis) are $Y=0.14+0.91X$, $r=0.83$. (c) The linear regression line and correlation coefficients between FA/FA MBF (vertical axis) and FA/ROI MBF (horizontal axis) are $Y=0.21+0.95X$, $r=0.95$.

회귀곡선을 나타내며, 곡선의 기울기는 0.91이고, 상관계수는 0.82였다. FA/ROI MBF와 FA/FA MBF 회귀곡선을 나타내며, 곡선의 기울기는 0.95이고, 상관계수는 0.95였다.

고 찰

핵의학 영상을 분석하는데 인자분석을 사용하는

중요한 목적은 정확한 입력함수와 조직함수를 추출하여 추적자 역학 분석 방법과 같은 영상분석 방법을 이용하여 생리학적 현상을 나타내는 매개변수를 구하는 것이다. 과거 20여 년 동안 꾸준히 연구되어 인자분석 방법의 활용은 제한되었는데, 그 이유는 주대각성분분석으로 구한 생리학적 인자들의 일부가 음의 값으로 표현되어 순수한 생리학적 시간-방사능 곡선과 일치되지 않기 때문이었고, 컴퓨터 자

료 처리 속도의 한계로 인하여 인자를 계산하는 시간이 너무 오래 걸리기 때문이었다. 본 연구에서는 자료 전처리 단계인 부분영상 추출과정을 개선하여 잡음 효과를 줄이고 사용자가 편리하도록 하였으며, 양의 구속조건을 갖는 사각회전 방법을 추가하여 주 대각성분분석에서 구한 생리학적 인자들이 양의 값을 갖도록 만들어 순수한 생리학적 인자들과 일치하도록 하였다. 또한, 인자분석 결과의 정확성을 높이기 위하여 규격화된 픽셀에 스캔 지속 시간으로 무게합을 주어 사용하였다. 한 영상면의 동적영상을 인자분석 하는데 걸리는 시간은 약 3분 정도였다.

N-13 암모니아 PET 동적영상을 이용하여 심근 혈류량을 정량화 하는 경우 종래에는 혈액플 입력함수 또는 심근 조직함수를 얻기 위하여 침습적인 혈액 채취 방법이나 관심영역 설정 방법을 이용하였지만, 이 방법들은 불편하거나 심근과 혈액플 사이의 양방향 홀러넘침 방사능을 보정해야 하는 복잡성을 포함하고 있다. 이 연구에서는 N-13 암모니아 PET 동적영상과 인자분석을 이용하여 순수한 생리학적 인자들과 각 인자에 대응하는 인자영상을 얻고, 심근 혈류량을 구하여 인자분석의 유용성과 정확성을 고찰하였다. 개발된 방법을 이용하여 좌심근, 우심실 혈액플, 좌심실 혈액플 인자영상을 성공적으로 분리하였으며(Fig. 4), 각 인자영상에서 생리적 시간-방사능 곡선을 추출하였다. 인자분석 방법으로 구한 좌심실 혈액플 시간-방사능 곡선의 모양은 관심영역 설정 방법으로 구한 곡선과 유사하지만, 잡음과 홀러넘침 효과가 보정된 것을 관찰할 수 있었다(Table 1, Fig. 5). Fig. 5(a)와 5(b)의 조직함수를 비교해 보면, 추적자 주사 후 초기시간(0~1분)의 시간-방사능 곡선에서 좌심실 혈액플에서 좌심근으로의 홀러넘침 현상이 보정되어 심근 방사능 농도가 낮게 관찰되는 것을 알 수 있다. 이것은 인자분석 방법이 좌심실 혈액플 입력함수와 좌심근 조직함수 모양을 왜곡시키는 홀러넘침 효과를 보정한 것을 보여주는 것이다. 또한 FA/FA 방법에 의한 홀러넘침 분획 평균값(0.00 ± 0.00)이 ROI/ROI 방법에 의한 홀러넘침 분획 평균값(0.26 ± 0.08)과 FA/ROI 방법에 의한 홀러넘침 분획 평균값(0.21 ± 0.07)보다 유의하게 낮아($p < 0.01$) 홀러넘침 보정이 이루어졌다는 것

을 알 수 있었다.

이 연구에서는 미소립자를 이용한 동물실험을 통하여 얻을 수 있는 기준 혈류량은 구하지 않았으므로 측정된 혈류량의 정확도를 직접적으로 검증할 수는 없으나, 관심영역 설정 방법의 정확성은 동물실험 등을 통하여 보고되어있는 바,^{1,3)} 관심영역 설정 방법에 의한 정량적 매개변수 값을 표준 자료로 활용하여 인자분석 방법에 의한 혈류량의 정확도를 평가하였다. Fig. 6에서 알 수 있듯이, 인자분석과 관심영역 설정 방법으로 각각 구한 심근 혈류량은 서로 좋은 상관관계를 보였다.

입력함수를 인자분석으로 추출하는 방법은 N-13 암모니아 PET 동적영상에서 관찰되는 심근 혈액플 시간-방사능 곡선의 잡음을 개선시킬 수 있어 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 개발된 인자분석 방법은 사용자에게 따라 발생할 수 있는 시간-방사능 곡선의 정확도와 재현성의 한계를 개선시키며, 홀러넘침 효과 보정을 자동으로 해주는 장점이 관찰되었다. 또한 관심영역 설정 방법이 가지고 있는 절차상의 복잡함도 인자분석 방법으로 개선시킬 수 있었다. 그러나 너무 작은 생리학적 구조물(마우스나 원숭이의 심장 또는 사람의 경동맥 등)을 인자분석하기에는 잡음의 영향이 너무 커 인자분석에 어려움이 있어, 앞으로는 이러한 문제점을 해결할 수 있는 새로운 인자분석 방법 개발이 필요하다.

이 연구에서는 N-13 암모니아 PET 동적영상을 인자분석 하는 방법을 구현하여, 각 조직 인자영상과 이에 대응하는 시간-방사능 곡선을 추출하여, 인자분석과 관심영역 설정 방법으로 얻은 혈액플 입력함수가 서로 잘 일치됨을 검증하였다. 또한, 인자분석 방법과 관심영역 설정 방법으로 얻은 시간-방사능 곡선으로 구한 심근 혈류량 값들이 서로 좋은 상관관계를 나타내는 것으로 관찰되어 인자분석 방법으로 추출된 혈액플 입력함수와 심근 조직함수가 순수한 생리적 함수들과 잘 일치된다고 판단할 수 있었다. 그러므로 N-13 암모니아 PET과 인자분석 방법을 이용하면 혈액 채취, 관심영역 설정, 홀러넘침 보정없이 심근 혈류량을 비침습적으로 간단하고 정확하게 정량화할 수 있다.

요 약

목적: N-13 암모니아 PET 동적영상에 포함된 순수한 혈액플 입력함수와 심근 조직함수를 추출하며 각 조직 인자영상을 생성하는 인자분석 방법을 개발하고자 하였다. 또한 인자분석 방법으로 추출된 입력함수와 조직함수를 사용하여 혈류량을 측정하여 구현한 인자분석 방법의 정확도와 유용성을 고찰하였다. **대상 및 방법:** 다섯 명의 관상동맥질환 환자에 20 mCi N-13 암모니아를 안정상태와 부하상태에서 주사한 후, 23분간 26프레임의 PET 동적영상을 얻었다. 인자분석을 수행하기 위해 첫째, N-13 암모니아 PET 동적영상을 3차원 행렬화 한 후, 부분영상을 추출하여 덱셀을 생성, 규격화하였다. 두 번째 주대각성분분석 단계에서는 공분산행렬을 계산하여 인자부하량을 구하며, 세 번째 단계에서는 인자부하량이 양의 구속조건을 만족할 때까지 인자함수를 사각 회전시켰다. 네 번째 단계에서는 인자영상과 시간-방사능 곡선을 추출하였다. 인자분석 방법의 효율성과 정확성을 검증하고자 인자분석과 관심영역 설정 방법으로 구한 혈액플 입력함수의 곡선 아래 면적을 비교하고, 두 가지 방법으로 구한 입력함수와 조직함수를 이용하여 심근 혈류량을 측정하여 선형 회귀분석하였다. **결과:** 관심영역 설정 방법과 개발된 인자분석 방법을 이용하여 구한 혈액플 입력함수의 0~1분 사이의 평균 곡선 아래 면적 비는 1.02, 0~2분 사이는 0.98, 1~2분 사이는 0.86이었다. 또한 인자분석과 관심영역 설정 방법으로 얻은 입력함수와 관심영역 설정 방법으로 얻은 조직함수로 구한 심근 혈류량의 선형 회귀곡선 기울기는 0.91, 상관계수는 0.82로 서로 잘 일치하였다. **결론:** N-13 암모니아 PET 동적영상을 인자분석 하는 방법을 구현하여 각 조직 인자영상과 이에 대응하는 시간-방사능 곡선을 추출하였으며, 인자분석과 관심영역 설정 방법으로 얻은 혈액플 입력함수가 서로 잘 일치됨을 검증하였다. 또한, 인자분석 방법과 관심영역 설정 방법으로 얻은 시간-방사능 곡선으로 구한 심근 혈류량 값들이 서로 좋은 상관관계를 나타내는 것으로 관찰되어 인자분석 방법으로 추출된 혈액플 입력함

수와 심근 조직함수가 순수한 생리적 함수들과 잘 일치된다고 판단할 수 있었다. 그러므로 N-13 암모니아 PET과 인자분석 방법을 이용하면 혈액 채취, 관심영역 설정, 홀러넘침 보정없이 심근 혈류량을 비침습적으로 간단하고 정확하게 정량화할 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) 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.
- 2) Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kule DE, et al. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1032-42.
- 3) Kuhle WG, Poreta G, Huang SC, Buxton D, Gambhir SS, Hansen H, et al. Quantification of regional myocardial blood flow using N-13 ammonia and reoriented dynamic positron emission tomographic imaging. *Circulation* 1992;86:1004-17.
- 4) Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hawkins RA, Hansen HW, Robert MJ, et al. Nitrogen-13-ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteer: quantitation of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1989;80:1328-37.
- 5) Bellina CR, Parodi O, Camici P, Salvadori PA, Taddei L, Fusani L, et al. Simultaneous *in vitro* and *in vivo* validation of nitrogen-13-ammonia for the assessment of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1990;31:1335-43.
- 6) Lammertsma AA, Silva R, Araujo LI, Jones T. Measurement of regional myocardial blood flow using C15O2 and positron emission tomography: comparison of tracer models. *Clin Phys Physiol Meas* 1992;13:1-20.
- 7) Choi Y, Hakins RA, Huang SC, Gambhir SS, Brunken RC, Phelps ME, et al. Parametric images of myocardial metabolic rate of glucose generated from dynamic cardiac PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-d-glucose studies. *J Nucl Med* 1991;32:

- 733-8.
- 8) Hutchins GD, Caraher JM, Raylman RR. A region of interest strategy for minimizing resolution distortions in quantitative myocardial PET studies. *J Nucl Med* 1992;33:1243-50.
 - 9) Henze E, Huang SC, Ratib O, Hoffman E, Phelps ME, Schelbert HR. Measurements of regional tissue and blood-pool radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart. *J Nucl Med* 1983;24:987-96.
 - 10) Barber DC. The use of principal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies. *Phys Med Biol* 1980;25:283-92.
 - 11) Di Paola R, Bazin JP, Aubry F, Aurengo A, Cavailloles F, Herry JY, et al. Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. *IEEE Trans Nucl Sci* 1982;NS29:1310-21.
 - 12) Wu HM, Hoh CK, Choi Y, Schelbert HR, Hawkins RA, Phelps ME, et al. Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies. *J Nucl Med* 1995;36:1714-22.
 - 13) Wu HM, Hoh CK, Buxton DB, Kuhle WG, Schelbert HR, Choi Y, et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic nitrogen-13-ammonia PET studies and factor analysis of dynamic structures. *J Nucl Med* 1995;36:2087-93.
 - 14) Petras S, Aurengo A, Le D, Paola M, Jeanuilanume C, Galle P. Factor analysis in successive hepatobiliary imaging of native and transplant livers. *J Nucl Med* 1996;37:847-51.
 - 15) Houston AS, Sampson WFD. A quantitative comparison of some FADS methods in renal dynamic studies using simulated and phantom data. *Phys Med Biol* 1997;42:199-217.
 - 16) Samal M, Nimmon CC, Britton KE, Bergmann H. Relative renal uptake and transit time measurements using functional factor images and fuzzy regions of interest. *Eur J Nucl Med* 1998;25:48-54.
 - 17) Lee JR, Choi Y, Choe YS, Lee KH, Kim SE, Shin SA, et al. Performance measurements of positron emission tomography: An investigation using general electric advanceTM. *Korean J Nucl Med* 1996;30:548-59.
 - 18) Kim JY, Choi Y, Lee KH, Kim SE, Choe YS, Ju HK, et al. A refined method for quantification of myocardial blood flow using N-13 ammonia and dynamic PET. *Korean J Nucl Med* 1997;31:73-82.
 - 19) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, Macdonald NS, Hansen H, Selin C, et al. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 1981;63:1259-72.
 - 20) Henze E, Schelbert HR, Barrio JR. Evaluation of myocardial metabolism with N-13 and C-11-labeled amino acids and positron computed tomography. *J Nucl Med* 1982;23:671-81.