

SPECT와 PET을 이용한 심장관류 및 기능의 정량화

서울대학교 의과대학 핵의학교실
이재성

Quantification of Myocardial Perfusion and Function Using SPECT and PET

Jae Sung Lee, Ph.D.

Departments of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Myocardial perfusion and function can be quantified using SPECT and PET. There was controversy over the usefulness of the correction techniques for physical artifacts, such as photon attenuation and scatter, in the quantification of myocardial perfusion using SPECT. However, the cumulated results of many investigations have led to the consensus on the usefulness of the correction procedures to improve the accuracy and specificity of the myocardial SPECT in the assessment of coronary artery diseases. Although the clinical value of the myocardial perfusion PET has not been proved yet, the absolute myocardial blood flow and perfusion reserve values quantified using myocardial PET are employed in many basic investigations. In this paper, the methods for the quantitative myocardial SPECT and PET will be reviewed. (Korean J Nucl Med 39(2):75-81, 2005)

Key Words: Myocardial perfusion, SPECT, PET, quantification

서 론

단일광자단층촬영(single photon emission computed tomography: SPECT)과 양전자단층촬영(positron emission tomography: PET)을 이용하여 심장관류와 기능을 평가하고 이를 정량화할 수 있다. SPECT의 경우 PET보다 고려해 주어야 할 물리적 왜곡 요소(physical artifact)가 많으나 원리상 이를 정확히 보정하기 어려운 면이 있어 심장관류 정량화에 도움을 주는 지에 대한 논란의 여지가 있었다. 그러나 과거 수년간의 많은 연구 결과들을 종합해 볼 때 산란보정(attenuation correction)을 포함한 물리적 왜곡의 보정이 SPECT에 심장관류 정량화의 정확성 및 특이성(specificity)을 높인다는 점은 확실한 것 같다.¹⁾ 심장관류 PET의 임상적 유용성은 여전히 의문이나 여러 기초연구 분야에서 PET을 이용한 정량화 결과를 이용하고 있다.²⁾ 이 논문에서는 SPECT와 PET을 이용한 심장관류 및 기능의 정량화 기법에 관하여 정리하고자 한다.

SPECT를 이용한 심장관류 정량화

정량적 SPECT를 위한 물리적 보정

PET과 비교해 볼 때 SPECT를 이용한 정량화에는 고려해 주어야 할 물리적 요인들이 상대적으로 많다.^{3,4)} 즉, 광자의 감쇠, 산란(scatter) 및 조준기(collimator)와의 거리에 따라 다른 조준기에 의한 분해능 저하(depth-dependent collimator response) 등이 주요인들로서 심장 SPECT 검사의 정확성을 저해한다. 그 중 생체 조직에 의한 광자의 감쇠는 영상 밝기에 직접적인 영향을 주며 심근내 위치, 성별, 환자의 체형에 따라 그 효과가 달라지는 등 가장 영향이 큰 물리적 요인이다. 남자에서는 횡경막, 여자에서는 유방에 의한 감쇠가 흔한데 횡경막에 의한 감쇠는 좌심실 하벽(inferior wall)의 계수(count)를 감소시켜 우측관상동맥(right coronary artery, RCA) 영역에 대한 영상 해석에 주로 영향을 주며, 유방에 의한 감쇠는 좌전하행동맥(left anterior descending artery, LAD) 및 좌회전동맥(left circumflex artery) 영역에 대한 해석에 영향을 준다.

이러한 광자 감쇠의 영향을 줄이기 위하여 환자를 엎드리게 하거나 여성의 경우 유방을 반창고로 바짝 붙여 주기도 하고 심전도 게이트 영상에서의 국소 벽운동을 참조해서 지속적 관류결손이 감쇠에 의한 물리적 왜곡인가를 판단하기도 하지만 직접적인 해결방법은 아니다. 따라서 보다 정확한 감쇠보정을 위해서는 외부 방사선원을 이용한 추가적인 투

• Received: 2005. 3. 8. • Accepted: 2005. 4. 10.

• Address for reprints: Jae Sung Lee, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, #28 Yungun-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-2938, Fax: 82-2-745-7690,
E-mail: joes@snu.ac.kr

*이 연구는 과학재단 특정기초(R01-2000-000-00100-0) 및 과학기술부 원자력기초공동 연구사업 보조로 수행되었음.

사스캔(transmission scan)을 이용하는 것이 필요하다. 일반적으로 투사영상을 이용한 광자의 감쇠보정은 SPECT에서 어려운 것으로 알려져 있었으나 최근 들어 반복연산에 의한 영상재구성(iterative image reconstruction)^{5,6)}을 이용한 감쇠보정이 가능해져 SPECT를 이용한 정량화를 한층 수월하게 해 주고 있다.^{7,8)} 투사영상을 위한 외부 방사선원으로는 ¹⁵³Gd(반감기=240일, 에너지=100 keV)이 가장 흔하게 쓰이며, ⁵⁷Co(272일, 122 keV), ¹³³Ba(10.5년, 360 keV), ²⁴¹Am(432년, 60 keV), ^{99m}Tc(6시간, 140 keV) 등도 사용되고 SPECT-CT에서는 x-ray가 사용된다. 여러 가지 형태의 외부 선원이 연구되었으나 그 중에서 가장 널리 쓰이는 것은 조준된 두 개의 선선원을 이용하는 것으로 이들을 직각으로 놓인 두 개 검출기와 각각 평행하게 움직이며 방출스캔을 얻는다. 이때 검출기에서 마주보는 선선원이 지나가는 위치에서만 방출선원에 의한 신호가 검출되게 하는 전기적 윈도우(electric window)방법을 사용하면 방사성동위원소를 투여한 후에도 방출스캔이 가능하고 (post-injection transmission scan) 방출스캔과 투과스캔을 동시(simultaneous emission and transmission scan)에 할 수도 있다.

감쇠보정과 더불어 산란보정(scatter correction)도 중요하다. 심근 SPECT 검사에 쓰이는 ²⁰¹Tl과 ^{99m}Tc에서 방출되는 광자의 산란은 에너지를 일부 잃으면서 방향이 바뀌는 콤프턴 산란이 대부분이다. 적절한 에너지 윈도우를 사용해서 상당한 양의 산란된 광자의 효과를 제거할 수 있으나 NaI (Tl) 섬광검출기가 10%이상의 에너지 분해능을 가지므로 하나의 에너지 윈도우만으로 완전한 콤프턴 산란을 제거하는 것은 불가능하다. 광자의 콤프턴 산란이 일어나면 원래 방출된 곳과 다른 위치에서 방출된 것으로 인식되므로 일반적으로 결과 영상에 주는 영향은 공간 분해능(spatial resolution)과 대조도(contrast)의 저하인데 심근 섬취 평가에 있어서는 이들에 의한 정량적 수치의 과소 또는 과대평가(under or overestimation)가 일어날 수 있다. ^{99m}Tc을 표지한 ^{99m}Tc-sestamibi 또는 ^{99m}Tc-tetrafosmin의 경우 간 등 횡경막하 구조물에 섬취율이 높아 이들 구조물에서 발생했지만 산란된 광자에 의하여 심근 하벽에 대한 섬취가 과대평가될 수 있으며, ²⁰¹Tl의 경우 횡경막하 구조물에 대한 섬취율은 높지 않으나 에너지가 낮아 산란된 광자의 비율이 ^{99m}Tc 화합물에 비해 전반적으로 높다. 산란보정을 위해서는 다수의 에너지 창을 이용하여 산란되어 들어온 계수를 빼주는 방법⁹⁻¹¹⁾이 보편적으로 쓰이고 있으며, 몬테칼룰로 시뮬레이션 등을 이용하여 영상재구성 과정에 포함해서 보정하는 방법 등이 연구되고 있다.^{12,13)}

서로 에너지가 다른 동위원소와 이들 각각에 대한 에너지

창을 이용하여 동시에 서로 다른 여러 영상을 얻는 것이 가능하며 심근 SPECT의 경우 감쇠보정을 위한 방출 및 투과 동시 스캔과 ²⁰¹Tl과 ^{99m}Tc 화합물 동시 영상에 이용될 수 있다. 두 방법 모두 SPECT 카메라의 사용시간을 단축시켜 주는 장점이 있는데, 이때는 혼선 보정(crosstalk correction)이 중요하다. 즉, 높은 에너지의 광자가 콤프턴 산란 등에 의해 낮은 에너지 창으로 들어오는 것을 제거해 주어야 한다. 이 역시 주로 에너지 창을 이용한 방법^{14,15)}이 보편적이나 인자 분석(factor analysis)이나 인공신경회로망(artificial neural network)을 이용한 보정법에 관한 연구도 시도되고 있다.^{16,17)} 휴식기 ²⁰¹Tl과 부하기 ^{99m}Tc 화합물 동시 스캔의 경우 심장 부하에 의한 ²⁰¹Tl의 재분포가 가속될 가능성이 있어 실제로 이용되기 위해서는 ²⁰¹Tl과 ^{99m}Tc 화합물의 투여 순서를 바꾸는 등의 추가적인 연구와 시도가 필요한 실정이다.^{18,19)}

선원과 조준기(collimator)의 거리에 따라 공간적으로 일정하지 않은 조준기에 의한 분해능 저하(depth-dependent collimator response)도 고려해야 하는 요인 중 하나인데 역 필터(inverse filter)를 통한 푸리에(Fourier) 보정 방법이 일반적으로 사용된다.^{20,21)} SPECT의 공간분해능 한계에 의한 부분체적효과(partial volume effect)는 특히 크기가 작은 구조의 계수를 저하시키고 관심영역(region of interest, ROI) 내의 비균질성(heterogeneity)을 증가시키므로 정량화 결과에 결정적인 영향을 주는 요인이라 할 수 있다.²²⁾ CT나 MRI를 이용한 보정방법²³⁾과 추적자동력학(tracer kinetics) 모델에 이러한 영향을 나타내는 변수를 추가하여 보정하는 방법²⁴⁾ 등이 있으나 심근 SPECT에서의 이용은 보편적이지 않다.

심근관류 및 기능 정량화

동적 심근 SPECT를 얻고 추적자동력학(tracer kinetics) 기법을 적용하여 심근관류의 절대치를 추정하는 엄밀한 의미의 정량화는 세혈관 질환(three-vessel disease) 평가 등에 유용할 것이라 생각되나 SPECT의 민감도, 공간 및 시간 분해능, 물리적 왜곡 요소 보정 등의 한계 때문에 거의 이용되고 있지 않다.^{25,26)} 따라서 심근 SPECT에서 심근관류 정량화라고 함은 주로 최대 계수 또는 정상 데이터베이스에 대한 상대적인 평가를 의미한다. 심장학의학 교과서에 SPECT의 심근관류 및 기능 정량화에 대한 자세한 소개가 있으므로 이 논문에서는 자세히 다루지는 않고 간단한 소개로 대신하고자 한다. 현재 많이 사용되고 있는 심근관류 정량화 알고리즘 및 프로그램은 Cedars-Sinai 의료센터와 에모리 대학 팀에 의해서 공동 개발된 CEqual (Cedars-Emory quantitative

analysis) 패키지로 심관류의 정량화의 모든 과정을 거의 자동으로 처리할 수 있어 객관성 및 재현성이 매우 높은 것으로 알려져 있다.²⁷⁻²⁹⁾ CEqual에서는 심근영역을 자동으로 추출하여 좌심실 단축영상을 재구성하고 좌심실의 심첨부는 반구로 나머지 심근은 원통형으로 가정하여 쌓아 올린 단축영상에서 일정 각도로 각 심근영역을 직각으로 가로지르는 계수 프로파일을 추출한다. 이들 프로파일 각각의 최대 계수를 계산하여 최대 계수 분포를 만들고 이를 극성지도(polar map or bulls-eye) 또는 3차원 좌심실 모형에 투사하여 나타내며 정규화된 휴식기 및 부하기 영상간의 %변화를 가역성 지도(reversibility map)로 표현하기도 한다. 또한 정상 데이터베이스의 정상평균값 및 표준편차를 이용한 경중도지도(severity map)도 활용된다.

게이트 심근 SPECT를 통한 좌심실 수축기능의 정량적 평가 또한 가능하다.^{30,31)} Cedars-Sinai 의료센터에서 개발한 QGS 프로그램과 에모리 대학에서 개발한 ECTb (Emory Cardiac Toolbox)가 가장 널리 쓰이는데 이들을 이용하여 확장기말 및 수축기말 용적과 이를 이용한 좌심실 박출계수(ejection fraction) 및 국소 벽운동(wall motion), 벽두께(wall thickning) 등을 구할 수 있다.³²⁻³⁴⁾ 이러한 정량적 파라미터들을 얻기 위해서는 심근의 정확한 경계를 구하는 것이 필수적이다. QGS 프로그램에서는 심근을 직교하는 계수 프로파일을 비대칭적인 가우시안 함수에 곡선정합해서 경계점을 찾는 방법을 사용한다.³²⁾ 반면 ECTb 프로그램에서는 좌심실이 확장되어 심근이 얇아질수록 부분체적효과에 의해 영상 밝기가 낮아지는 관계를 이용하여 경계점을 찾는다.^{33,34)}

PET을 이용한 심관류 정량화

동적 PET과 추적자 동력학을 이용하여 생리학적 대사과정을 정량화할 수 있다. 즉, 동적 심근 PET 영상을 얻고, PET 영상에서 구한 조직 내 시간-방사능 곡선과 동맥혈의 시간-방사능곡선(입력함수)과의 관계를 나타내는 추적자 동력학의 수학적 모델을 이용하여 국소 심관류를 정량적으로 구할 수 있다. 심근 SPECT에 비해서 검사 비용이 비싼 PET을 굳이 시행하는 이유는 심관류 및 혈류예비능 절대치를 구하기 위함이므로 각 추적자의 동력학 모델 및 정량화 방법을 이해하는 것이 중요하다.

1. H₂¹⁵O PET

¹⁵O을 표지한 방사성 물(H₂¹⁵O)은 PET을 이용한 뇌 및 심관류 측정에 널리 쓰이고 있는 추적자다. 정맥 주사 후에 관상동맥을 통해 심근에 도달하는 H₂¹⁵O는 혈류 흐름에

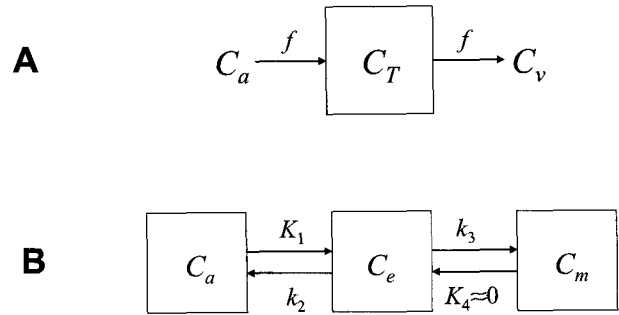


Fig. 1. PET compartment models for (A) H₂¹⁵O and (B) ¹³NH₃ in myocardium.

따라 자유로이 확산되므로 대사 이상에 영향을 받지 않고 심관류를 직접적으로 반영하는 이상적인 추적자다. 또한 ¹⁵O의 반감기가 2분으로 매우 짧아 휴식기와 부하기 심관류를 연속적으로 측정하여 혈류예비능을 평가하거나 ¹⁸F-FDG 등의 PET 영상을 이어서 얻을 수 있는 장점이 있다.³⁵⁻³⁸⁾

H₂¹⁵O의 추적자 동력학은 Fick 원리에 기반한 Kety-Schmidt 모델을 이용하여 기술할 수 있다. Fick 원리에 의하면 모든 추적자는 어떤 시스템 안에 들어갔을 때 질량보존의 법칙을 받는다. 따라서 추적자의 장기 내에서의 변화 비율이 추적자의 입력과 출력의 차이와 동일하다. Kety는 Fick의 원리를 세포막에 대해서 자유롭게 확산되는 추적자 동력학에 적용하여 장기의 혈류량을 측정하는데 적용하였다.^{39,40)} Fick의 원리에 따르면, 다음 식과 같이 조직내 H₂¹⁵O의 농도의 변화 비율은 조직 내로 들어오는 H₂¹⁵O의 양과 조직에서 나가는 H₂¹⁵O의 차이와 동일하다.

$$\frac{dC_T}{dt} = fC_a(t) - fC_v(t) \quad \text{식 1}$$

위식과 Fig. 1(A)에서 C_T(t)는 조직내 H₂¹⁵O의 농도(μCi/g)이고, C_a(t)는 동맥내 H₂¹⁵O의 농도(μCi/ml)이다. C_v(t)는 정맥내 H₂¹⁵O의 농도(μCi/ml)이고 f(ml/min/g)는 심근 조직당 혈류량이다.

만약 물이 조직내에서 자유롭게 확산된다면 분포는 바로 평형상태에 도달한다. 따라서, 정맥 농도와 조직 농도는 다음과 같은 관계를 갖는다.

$$C_v(t) = \frac{1}{p} C_T(t) \quad \text{식 2}$$

위 식에서 p는 조직/혈액의 부분계수(ml/g) 또는 분포용적으로 평형상태에서 조직과 혈관내의 물의 성분비를 나타내는 데 심근의 경우 0.91로 고정된 값을 사용한다.^{35,41)}

식 2를 식 1에 대입하여

$$\frac{dC_T}{dt} = fC_a(t) - \frac{f}{p} C_T(t) \quad \text{식 3}$$

$C_T(t)$ 에 대한 식 3의 미분방정식을 풀면 다음과 같다.

$$C_T(t) = f \int_0^t C_a(\tau) e^{-\frac{f}{p}(t-\tau)} d\tau = fC_a(t) \otimes e^{-\frac{f}{p}t} \quad \text{식 4}$$

여기서 $C_T(t=0)=0$ 이라 가정하였으며, \otimes 은 convolution integral이다.

심근의 시간-방사능 곡선은 심근 벽의 두께가 PET 해상력에 비해 얇고 촬영하는 동안 심장이 움직임에 따라 생기는 부분체적 효과(partial volume effect)와 좌심실 입력함수가 심근에 흘러 넘쳐서 보이는 방사능 흘러넘침(spillover)의 영향을 받으므로 이들을 보정하기 위한 파라미터들(a : recovery coefficient 또는 perfusable tissue fraction, PTF, g/ml; V_a : arterial blood volume fraction, ml/ml)이 아래와 같이 모델에 추가되어야 한다.^{41,42)}

$$C_T(t) = afC_a(t) \otimes e^{-\frac{f}{p}t} + V_a C_a(t) \quad \text{식 5}$$

식 5에 정의된 3개의 변수들(f , a , V_a)을 구하기 위하여 일반적으로 nonlinear least squares (NLS) 방법을 사용한다. 즉, 측정된 조직의 시간 방사능 곡선과 현재 추정된 변수에 의해서 추정된 시간방사능곡선의 차이자승의 총합(비용함수, cost function)이 최소가 될 때까지 반복적으로 변수 값을 추정하여 구하는 것으로 최적의 변수를 찾기 위한 Gaussian-Newton이나 Levenberg-Marquardt 알고리즘 등이 사용된다. 심근에 넓은 ROI를 그려서 노이즈가 거의 없는 시간-방사능 곡선을 얻어 이들 3개의 변수들을 추정할 때는 NLS 방법을 사용하는 것이 정확하다. 그러나 이와 같은 변수들을 각 화소마다 구해야 하는데 파라미터 영상 구성에는 NLS 방법이 효과적이지 않다. 각 화소에 포함되는 방사능의 양은 매우 적으므로 이들의 시간-방사능 곡선은 노이즈의 영향이 심하며 이 경우 최종적으로 얻어지는 변수들의 추정치들은 초기 값에 의존적이고 적절하지 않은 초기 값이 주어질 때는 비용함수가 국소 최소점(local minima)에 빠지거나 천천히 수렴한다. 그러므로 예러의 최소값과 변수들의 존재 범위를 미리 설정해야한다. 또한 NLS 방법은 계산하는데 시간이 오래 걸린다. 따라서 3개의 파라미터를 찾는 NLS 방법은 파라미터 영상 구성에는 적합하지 않다.

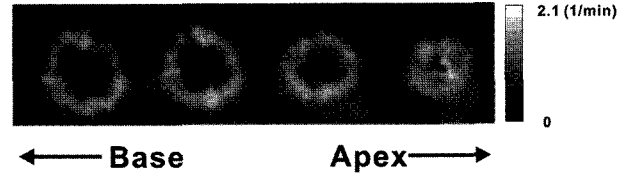


Fig. 2. Parametric image of myocardial blood flow obtained using $H_2^{15}O$ and linear least squares method.

동적 $H_2^{15}O$ 을 이용하여 심근관류 파라미터 영상을 만들고 가시화하는 기법은 아직 완전히 확립되어 있지 않으나 지금 까지 시도되고 있는 방법들을 소개하면 다음과 같다. 첫째, V_a 를 각 화소별로 추정하고 이를 이용하여 동맥혈에 의한 방사능 흘러넘침을 보정한 후 2개만의 파라미터를 추정하는 방법이다. 이를 위하여 $C^{15}O$ PET 영상을 추가로 얻은 후 이로부터 V_a 를 추정하여 그 영향을 빼주는 방법이 제안되었다.⁴³⁾ 그러나 $C^{15}O$ PET 영상은 동맥혈 뿐 아니라 정맥혈의 방사능도 포함하고 있으며 정맥혈의 비율이 일정하지 않아 정확한 V_a 추정이 불가능하다는 문제가 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 동적 PET 영상에 대한 인자분석을 통하여 우심실 및 좌심실의 동맥혈 분포의 시공간적 변화를 알아내고 이를 제거해 주는 방법이 제안되었다.⁴⁴⁾ 둘째는 부분체적 효과와 방사능 흘러넘침 효과에 대한 변수를 포함한 조직 시간-방사능 곡선과 입력함수의 관계를 선형식으로 변형하여 linear least squares (LLS) 방식으로 세 파라미터를 동시에 추정하는 방법으로 $C^{15}O$ PET이나 인자분석을 통해 V_a 를 추정하고 빼주는 방법에 비하여 분석이 간편하고 오차 요인이 적은 장점이 있다(Fig. 2).⁴⁵⁾

심근관류 추적자로서의 좋은 특성을 갖고 있음에도 불구하고 $H_2^{15}O$ PET이 어디서나 쉽게 이용되지 못하는 이유는 ^{15}O 이 반감기가 짧아 사이클로트론이 필수적인 점과 정맥 주사 후에 $H_2^{15}O$ 이 매우 빠르게 동맥혈과 심근 사이에 평형 상태에 도달하므로 추적자 동역학 적용을 위한 좌심실 입력함수의 시간-방사능 곡선을 얻기 어려운 점이다. $C^{15}O$ PET을 이용하여 입력함수를 얻을 수 있으나 최근에는 인자분석, 독립성분 분석 등의 영상처리 기법들을 이용한 방법들이 제안되었고 선호된다.⁴⁶⁻⁵⁰⁾

2. $^{13}NH_3$ PET

^{13}N 을 표지한 암모니아($^{13}NH_3$)는 심근관류 추적자로서 $H_2^{15}O$ 보다 생리적인 특성은 나쁘나 영상처리 및 임상응용의 용이성 면에서는 우수한 특성을 가지고 있다. 정맥 주사된 $^{13}NH_3$ 는 혈류를 통하여 심근에 섭취된 후 글루탐산-글루타민 반응에 의해 ^{13}N -글루타민 형태로 대사되어 세포내에 포획되고 국소 심근관류에 비례하여 분포한다. 혈액내의 $^{13}NH_3$

및 대사물질의 양은 빠르게 감소하므로 심근 대 혈액의 방사능비가 높아 좌심실 및 심근에 ROI를 쉽게 정의할 수 있는 장점이 있다.⁵¹⁾ 또한 ¹³N의 반감기는 약 10분으로 20여분 정도 PET 스캔을 시행하면 우수한 심근관류 영상을 얻을 수 있다. 그러나 혈류예비능 측정을 위한 연속 스캔을 위해서는 ¹³N의 방사능이 충분히 사라질 때까지 최소 30분-1시간 기다려야 하며, 심근 대사 이상에 영향을 받을 수 있다는 단점이 있다.

심근에서 ¹³NH₃의 추적자 동력학은 일반적으로 그림 1(B)에서와 같이 3구획모델을 따른다.⁵²⁾ C_a(t)는 동맥내 ¹³NH₃의 농도(μCi/ml)이며 C_e(t)는 조직 내의 대사되지 않은 ¹³NH₃ 농도(μCi/ml)이고 C_m(t)는 조직 내의 ¹³NH₃ 대사산물의 농도이며 K₁-k₃는 이들 구획간 물질이동의 속도상수인데 k₃는 0으로 가정하는 것이 일반적이다. 이들 속도상수와 심근관류를 추정하는 방법은 심근관류와 이들 속도상수와의 관계에 대한 가정과 부분체적효과 및 방사능 홀러넘침 보정 방법에 따라 다양하나 부분체적효과 및 방사능 홀러넘침을 보정할 수 있는 다음의 두 가지 방법을 사용하는 것이 일반적이다. 첫 번째 방법은 K₁을 심근관류(f)라 하고, 심근관류와 다른 두 속도상수의 관계를

$$k_2 = f/V_d, k_3 = f[1.65e^{(1.25/f)} - 1] \quad \text{식 6}$$

이라 설정하고(V_d는 ¹³NH₃의 분포용적으로 0.8 ml/g으로 고정) ROI 내에서 측정된 심근의 시간-방사능 곡선은 부분체적효과 및 방사능 홀러넘침을 고려하여 다음과 같다고 가정하여 f와 V_d를 동시에 추정하는 방식이다.⁵³⁻⁵⁵⁾

$$\overline{C_T}(t) = (1 - V_d)C_T(t) + V_d C_a(t) \quad \text{식 7}$$

두 번째 방법은 K₁, k₂, k₃간의 관계에 대한 아무런 제한을 주지 않고 V_d까지 4개의 파라미터를 추정하는 방식이다.^{56,57)} 이 경우 추정해야 하는 파라미터의 수가 많으므로 보통 초기 10분 정도의 PET 데이터를 사용해야 하는데 정맥 주사 수분 후부터 혈액 내 ¹³NH₃의 대사산물 비율이 상당하므로 이를 보정해주어야 정확한 심근관류를 구할 수 있다. 따라서 실제 혈액 채취 없이 PET 영상만으로 심근관류를 정량화하고자 한다면 첫 번째 방법이 보다 적합할 것이다.⁵²⁾

¹³NH₃은 심근에 비가역적으로 섭취되므로 비구획모델로 Gjedde-Patlak 도표분석법(graphical analysis)을 이용하여 심근관류를 계산할 수도 있다. 즉, 다음과 같은 선형관계식을 유도하고

$$\frac{C_T(t)}{C_a(t)} = K \frac{\int_0^t C_a(\tau) d\tau}{C_a(t)} + \frac{f^2 V_d}{(f + k_3)^2} + V_d \quad \text{식 8}$$

이 식의 기울기 K를 선형회귀 분석법으로 추정한 후 K와 심근관류 사이의 다음 관계식으로부터 심근관류를 계산할 수 있다.⁵⁴⁾

$$K = f[1 - 0.607e^{(-1.25/f)}] \quad \text{식 9}$$

선형회귀 분석을 이용한 이러한 도표분석법은 계산양이 많은 파라미터영상 구성을 위해 주로 이용되나 부분체적효과 및 방사능 홀러넘침이 보정되지 않은 심근관류 값을 제공하므로 다른 방법에 의해 이들이 보정되지 않는다면 국소 혈류에 대한 엄밀한 평가에는 적합하지 않다.

3. ⁸²Rb PET

⁸²Rb는 반감기(76 sec)가 짧아 휴식기/부하기 심근관류를 연속적으로 관찰하는 데 유용하며 사이클로트론이 없이 ⁸²Sr/⁸²Rb 발생기(generator)로부터 생산할 수 있다는 장점을 가지고 있다(⁸²Sr 반감기=25일).⁵⁸⁾ 그러나 ⁸²Sr/⁸²Rb 발생기의 가격이 상대적으로 고가이며 반감기가 짧아 충분한 계수를 얻기 위해서는 40-60 mCi의 많은 ⁸²Rb를 주사해야 하고, ⁸²Rb에서 방출되는 양전자의 비정거리가 길어 영상의 해상도가 나쁜 단점도 가지고 있어 널리 쓰이지는 않고 있는 실정이다.

References

- Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, DePuey EG, Garcia EV, Bateman TM. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol* 2002;9:135-43.
- Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2005;46:75-88.
- Tsui BM, Frey EC, LaCroix KJ, Lalush DS, McCartney WH, King MA, et al. Quantitative myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:507-22.
- El Fakhri G, Buvat I, Benali H, Todd-Pokropek A, Di Paola R. Relative impact of scatter, collimator response, attenuation, and finite spatial resolution corrections in cardiac SPECT. *J Nucl Med* 2000;41:1400-8.
- Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 1994;13:601-9.
- Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging* 1982;1:113-22.
- Tsui BM, Gullberg GT, Edgerton ER, Ballard JG, Perry JR,

- McCartney WH, et al. Correction of nonuniform attenuation in cardiac SPECT imaging. *J Nucl Med* 1989;30:497-507.
8. Tung C-H, Gullberg GT, Zeng GL, Christian PE, Datz FL, Morgan HT. Nonuniform attenuation correction using simultaneous transmission and emission converging tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1992;39:1134-43.
 9. Jaszczak RJ, Greer KL, Floyd CE, Harris CC, Coleman RE. Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons. *J Nucl Med* 1984;25:893-900.
 10. Koral KF, Swailem FM, Buchbinder S, Clinthorne NH, Rogers WL, Tsui BMW. SPECT dual-energy-window Compton correction: scatter multiplier required for quantification. *J Nucl Med* 1990;31:90-8.
 11. Buvat I, Villafuerte MR, Pokropek AT, Benali H, Paola RD. Comparative assessment for nine scatter correction methods based on spectral analysis using Monte Carlo simulations. *J Nucl Med* 1995;36:1476-88.
 12. King MA, deVries DJ, Pan T-S, Pretorius PH, Case JA. An investigation of the filtering of TEW scatter estimates used to compensate for scatter with ordered subset reconstructions. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997;44:1140-5.
 13. Beekman FJ, de Jong HW, Slijpen ET. Efficient SPECT scatter calculation in non-uniform media using correlated Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol* 1999;44:N183-92.
 14. Ivanovic M, Weber DA, Locaric S, Franceschi D. Feasibility of dual radionuclide brain imaging with I-123 and Tc-99m. *Med Phys* 1994;21:667-75.
 15. Knesaurek, Machac J. Three-window transformation cross-talk correction for simultaneous dual-isotope imaging. *J Nucl Med* 1997;38:1992-8.
 16. Buvat I, Rodriguez-Villafuerte M, Todd-Pokropek A, Benali H, Di Paola R. Comparative assessment of nine scatter correction methods based on spectral analysis using Monte Carlo simulations. *J Nucl Med* 1995;36:1476-88.
 17. Maksud P, Fertil B, Rica C, El Fakhri G, Aurengo A. Artificial neural network as a tool to compensate for scatter and attenuation in radionuclide imaging. *J Nucl Med* 1998;39:735-45.
 18. Nakamura M, Takeda K, Ichihara T, Motomura N, Shimizu H, Saito Y, et al. Feasibility of simultaneous stress 99mTc-sestamibi/rest 201TI dual-isotope myocardial perfusion SPECT in the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1999;40:895-903.
 19. Weinmann P, Faraggi M, Moretti JL, Hannequin P. Clinical validation of simultaneous dual-isotope myocardial scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:25-31.
 20. Xia W, Lewitt RM, Edholm PR. Fourier correction for spatially variant collimator blurring in SPECT. *IEEE Trans Med Imaging* 1995;14:100-15.
 21. van Elmbt L, Warland S. Simultaneous correction of attenuation and distance-dependent resolution in SPECT. *Phys Med Biol* 1993;38:1207-17.
 22. Kojima A, Matsumoto M, Takahashi M, Hirota Y, Yoshida H. Effect of spatial resolution on SPECT quantification values. *J Nucl Med* 1989;30:508-14.
 23. Weckesser M, Hufnagel A, Ziemons K, Griessmeier M, Sonnenberg F, Hacklander T, et al. Effect of partial volume correction on muscarinic cholinergic receptor imaging with single-photon emission tomography in patients with temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1156-61.
 24. Iida H, Law I, Pakkenberg B, Krarup-Hansen A, Eberl S, Holm S, 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.
 25. Iida H, Eberl S. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:313-31.
 26. Smith AM, Gullberg GT, Christian PE, Datz FL. Kinetic modeling of teboroxime using dynamic SPECT imaging of a canine model. *J Nucl Med* 1994;35:484-95.
 27. Garcia EV, Cooke CD, Van Train KF, Folks R, Peifer J, DePuey EG, et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 1990;66:23E-31E.
 28. Germano G, Kavanagh PB, Chen J, Waechter P, Su HT, Kiat H, et al. Operator-less processing of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 1995;36:2127-32.
 29. Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, Areeda J, Cooke CD, Kiat H, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms. *J Nucl Med* 1994;35:609-18.
 30. Meine TJ, Hanson MW, Borges-Neto S. The additive value of combined assessment of myocardial perfusion and ventricular function studies. *J Nucl Med* 2004;45:1721-4.
 31. Go V, Bhatt MR, Hendel RC. The diagnostic and prognostic value of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2004;45:912-21.
 32. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:2138-47.
 33. Smith WH, Kastner RJ, Calnon DA, Segalla D, Beller GA, Watson DD. Quantitative gated single photon emission computed tomography imaging: a counts-based method for display and measurement of regional and global ventricular systolic function. *J Nucl Cardiol* 1997;4:451-63.
 34. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, DePuey EG, et al. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. *J Nucl Med* 1999;40:650-9.
 35. Bergmann SR, Fox KAA, Rand AL, et al. Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H₂¹⁵O. *Circulation* 1984;70:724-33.
 36. Araujo LI, Lammertsma AA, Rhodes CG, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography. *Circulation* 1991;83:875-85.
 37. Lammertsma AA, De 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.
 38. Bol A, Melin JA, Vanoverschelde J-L, et al. Direct comparison of [¹⁵N] ammonia and [¹⁵O] water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation* 1993;87:512-25.
 39. Kety SS. The theory and application of the exchange inert gas at the lung and tissues. *Pharmacol Rev* 1951;3:1-41.
 40. Kety SS. Measurement of local blood flow by the exchange of an inert, diffusible substance. *Methods Med Res* 1960;8:228-36.
 41. Iida H, Kanno I, Takahashi A, et al. Measurement of absolute myocardial blood flow with H₂¹⁵O and dynamic positron-emission tomography: strategy for quantification in relation to the partial-volume effect. *Circulation* 1988;78:104-15.
 42. Herrero P, Markham J, Myears DW, Weiheimer CJ, Bergmann SR. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography: correction for count spillover and partial volume effects. *Math Comput Model* 1988;11:807-12.
 43. Iida H, Tamura Y, Kitamura K, et al. Histochemical correlates of ¹⁵O-water-perfusible tissue fraction in experimental canine studies with old myocardial infarction. *J Nucl Med* 2000;41:1737-45.
 44. Lee JS, Ahn JY, Lee DS, Seo K, Park KS. Application of factor and cluster analysis for the parametric image of myocardial blood

- flow using $H_2^{15}O$ and dynamic PET. *Proc IEEE Nucl Sci Symp Med Imag Conf* 2000.
45. Lee JS, Lee DS, Ahn JY, Yeo JS, Cheon GJ, Kim S-K, et al. Generation of parametric image of regional myocardial blood flow using $H_2^{15}O$ dynamic PET and linear least squares method. *J Nucl Med* In revision.
 46. Hermansen F, Ashburner J, Spinks TJ, et al. Generation of myocardial factor images directly from the dynamic oxygen-15-water scan without use of an oxygen-15-carbon monoxide blood-pool scan. *J Nucl Med* 1998;39:1696-1702.
 47. Ahn JY, Lee DS, Lee JS, et al. Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic $H_2^{15}O$ PET and factor analysis. *J Nucl Med* 2001;42:782-7.
 48. Lee JS, Lee DS, Ahn JY, et al. Blind separation of cardiac components and extraction of input function from $H_2^{15}O$ dynamic myocardial PET using independent component analysis. *J Nucl Med* 2001;42:938-43.
 49. Lee JS, Lee DD, Choi S, et al. Non-negative matrix factorization of dynamic images in nuclear medicine. *Proc IEEE Nucl Sci Symp Med Imag Conf* 2001.
 50. Lee BI, Lee JS, Lee DS, Kang WJ, Lee JJ, Kim SJ, et al. Development of quantification methods for the myocardial blood flow using ensemble independent component analysis for dynamic $H_2^{15}O$ PET. *Korean J Nucl Med* 2004;38:486-91.
 51. 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.
 52. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kim JY, Kim BT, Hoh CK, et al. Quantification of myocardial blood flow using ^{13}N -ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med* 1999;40:1045-55.
 53. Kuhle WG, Porenta G, Huang SC, Buxton D, Gambhir SS, Hansen H, et al. Quantification of regional myocardial blood flow using ^{13}N -ammonia and reoriented dynamic positron emission tomographic imaging. *Circulation* 1992;86:1004-17.
 54. Choi Y, Huang S-C, Hawkins RA, 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.
 55. 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.
 56. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med* 1993;34:83-91.
 57. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. 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.
 58. Gould KL. Clinical cardiac PET using generator-produced Rb-82: a review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989;12:245-51.