

[¹⁸F]FDG 소동물 PET과 CT를 이용한 폐 전이 종양 마우스 모델의 영상화

원자력의학원 핵의학연구소¹, 핵의학과²
김준엽¹ · 우상근¹ · 이태섭¹ · 김경민¹ · 강주현¹ · 우광선¹ · 정위섭¹ · 정재호¹ · 천기정^{1,2}
최창운^{1,2} · 임상무^{1,2}

Imaging of Lung Metastasis Tumor Mouse Model using [¹⁸F]FDG Small Animal PET and CT

June-Youp Kim, M.S.¹, Sang-Keun Woo, PhD.¹, Tae Sup Lee, PhD.¹, Kyeong Min Kim, PhD.¹,
Joo Hyun Kang, PhD.¹, Kwang Sun Woo¹, Wee Sup Chung¹, Jae Ho Jung, M.S.¹,
Gi Jeong Cheon, M.D.^{1,2}, Chang Woon Choi, M.D.^{1,2}, and Sang Moo Lim, M.D.^{1,2}

¹Laboratory of Nuclear Medicine, and ²Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study is to image metastatic lung melanoma model with optimal pre-conditions for animal handling by using [¹⁸F]FDG small animal PET and clinical CT. **Materials and Methods:** The pre-conditions for lung region tumor imaging were 16-22 h fasting and warming temperature at 30°C. Small animal PET image was obtained at 60 min postinjection of 7.4 MBq [¹⁸F]FDG and compared pattern of [¹⁸F]FDG uptake and glucose standard uptake value (SUVG) of lung region between Ketamine/Xylazine (Ke/Xy) and Isoflurane (Iso) anesthetized group in normal mice. Metastasis tumor mouse model to lung was established by intravenous injection of B16-F10 cells in C57BL/6 mice. In lung metastasis tumor model, [¹⁸F]FDG image was obtained and fused with anatomical clinical CT image. **Results:** Average blood glucose concentration in normal mice were 128.0±23.87 and 86.0±21.65 mg/dL in Ke/Xy group and Iso group, respectively. Ke/Xy group showed 1.5 fold higher blood glucose concentration than Iso group. Lung to Background ratio (L/B) in SUVG image was 8.6±0.48 and 12.1±0.63 in Ke/Xy group and Iso group, respectively. In tumor detection in lung region, [¹⁸F]FDG image of Iso group was better than that of Ke/Xy group, because of high L/B ratio. Metastatic tumor location in [¹⁸F]FDG small animal PET image was confirmed by fusion image using clinical CT. **Conclusion:** Tumor imaging in small animal lung region with [¹⁸F]FDG small animal PET should be considered pre-conditions which fasting, warming and an anesthesia during [¹⁸F]FDG uptake. Fused imaging with small animal PET and CT image could be useful for the detection of metastatic tumor in lung region. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(1):42-48)

Key Words: melanoma, lung metastatic tumor, [¹⁸F]FDG, small animal PET, clinical CT

서 론

양전자방출단층촬영기(positron emission tomography, PET)는 양전자를 방출하는 방사성 동위 원소를 사용하여 생체의

생물학적 정보를 포함한 기능영상을 제공한다. 또한 형태학적 영상 진단법인 전산화단층촬영(computered tomography, CT)이나 핵자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)과는 달리 종양의 형태학적 변화가 나타나기 이전에 발생하는 생화학적 변화를 영상화하는 것이 가능하다.¹⁾ 실험동물 마우스와 같은 소동물 영상화 연구에서 사용되는 소동물 PET은 고 민감도와 고 공간분해능을 가지므로, 새로운 추적자의 생물학적 동태 평가와 약물 개발 그리고 새로운 치료제 개발 연구를 위한 전임상시험 등에 유용하게 사용되고 있다.^{2,3)}

종양세포는 해당작용(glycolysis) 향진에 의해 정상세포에

- Received: 2006. 12. 28. • Accepted: 2007. 2. 14.
- Address for reprints: Gi Jeong Cheon, M.D & Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), 215-4 Gongleung-Dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Tel: 82-2-970-1273, Fax: 82-2-970-1341
E-mail: larry@kcch.re.kr
- ※ 본 연구는 과학재단의 원자력 연구개발사업의 일부 연구비 보조로 이루어졌음

비해 포도당 섭취가 증가하며, 이러한 현상은 빨리 성장하는 종양에 더욱 두드러진다.⁴⁾ 종양조직에서 무산소성 당 분해율이 증가되어 있다는 것이 알려진 이후, Som 등⁵⁾이 PET에서 포도당 유사체인 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose ([¹⁸F]FDG)를 종양 영상용 방사성의약품으로 처음 제안하였다. 이후 다양한 종양 조직에서 [¹⁸F]FDG 섭취가 증가되어 PET이 악성과 양성 종양을 감별하고 치료 후 추적 관찰하는데 유용하다는 것이 널리 알려져 있다.⁶⁾ 그러나 종양세포의 [¹⁸F]FDG 섭취 정도는 종양세포의 종류에 따라 현저한 차이가 있으며 흑색종, 버키트 림프암, 신세포암 등에서 특히 섭취가 높다.⁷⁾

흑색종은 2005년 한 해 동안 미국에서만 연간 약 7,770명의 사망자를 내는 암으로서 대부분의 사망자는 흑색종의 전이와 관련된 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 이에 흑색종 전이와 관련하여 마우스 및 인간 유래의 흑색종을 이용한 동물 모델을 제작하여 흑색종의 전이 과정과 관련된 기전 연구 및 진행성 흑색종의 치료를 위한 새로운 치료제를 개발하고자 하는 연구가 진행되어 왔다. 이러한 전이성 흑색종의 마우스 모델들은 육안적 방법,^{9,10)} 조직학적 방법, 광학 영상,¹¹⁻¹³⁾ MRI,¹⁴⁾ CT¹⁵⁾와 같은 방법 등으로 분석되고 있다. 그러나 육안적 또는 조직학적 방법에 의한 평가 방법은 개체를 희생해야 실험 결과를 얻을 수 있으며, 동일 개체에서의 연속적인 평가가 어려운 단점을 가진다. 또한 광학 영상의 경우에는 공간 분해능이 낮아 효율적인 평가에 어려움이 있다.

[¹⁸F]FDG는 종양 뿐만 아니라 뇌, 심근 등의 정상 조직에서도 [¹⁸F]FDG 섭취가 나타난다. 폐 전이 종양을 영상화하는데 있어 심근과 폐 주변 조직의 [¹⁸F]FDG 섭취를 최소화할 필요성이 있다. [¹⁸F]FDG의 섭취는 소동물에 대한 여러 가지 환경적인 요건들로 인해서 정상조직에서의 섭취가 달라진다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 따라서 폐전이 종양 영상화에 있어서 전처리 조건의 개선으로 정상 조직과 종양 조직의 [¹⁸F]FDG 섭취의 대조도를 높여 영상화는 것이 필요하다. 또한 소동물에서의 미세 전이된 종양과 같은 고 민감도와 고 분해능이 요구되는 분야에서 해부학적인 영상만으로는 종양의 정확한 위치 및 유무를 확인하기 어려워 소동물 PET의 대사영상을 병행하여 비교 평가한 보고가 있다.¹⁵⁾ 이에 본 연구에서는 정상마우스에서 소동물의 전처리 조건을 개선하여 폐 부위의 대조도를 높이고자 하였으며, 흑색종 B16-F10 세포를 꼬리정맥 내에 투여하여 생성한 폐 전이 종양 마우스에서 개선된 [¹⁸F]FDG 영상을 위한 전처리 조건을 이용하여 폐 전이 종양의 영상을 획득하고, 임상용으로 사용되고 있는 CT를 이용하여 종양의 해부학적 위치를 확인하고자 하였다.

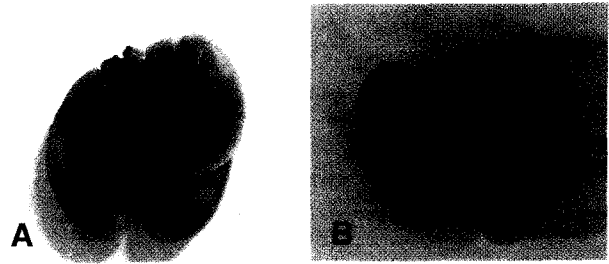


Fig. 1. The photographs of normal lung and lung metastasis tumor in C57BL/6 mice. (A) normal lung (B) lung metastasis tumor produced by B16-F10 cell intravenous injection.

재료 및 방법

1. 기기 및 재료

마우스 유래의 흑색종 B16-F10 세포주는 ATCC (American Type Culture Collection, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 세포는 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, Gibco, USA), Antibiotic-antimycotic (Gibco, USA), FBS (fetal bovine serum, JRH Biosciences)등을 구입하여 배양하였다. 실험동물용 마취제는 Ketamine (ketalar, hydrocholride 50mg/ml, 유한양행)/Xylazine (Rompun, hydrocholride, Bayer, US)과 Isoflurane (Forane Solution, 중외제약)을 사용하였고 실험동물은 16~19 g의 생후 6주령 암컷 C57BL/6 Cr Slc 마우스(Japan SLC Inc.)를 일주일 동안 20~26°C, 40~60%, 12 시간점·소동주기를 유지하며 예비 사육한 후 실험에 사용하였다.

2. 폐 전이 종양 마우스 모델

흑색종 B16-F10 세포주는 DMEM 배지에 10% FBS과 1% Antibiotic-Antimycotic을 넣어 37°C, 5% CO₂ 세포 배양기에서 배양하였으며, 세포수와 세포 생존율은 hemocytometer를 이용하여 측정하였다. 흑색종 B16-F10 세포를 2×10⁶ 개/ml로 희석하여 30 1/2 게이지 바늘을 이용하여 C57BL/6 마우스의 꼬리정맥 내에 0.1 ml를 주사하였다. 종양세포 주입 후 13 일째 마우스를 해부하여 폐전이 종양 마우스 모델을 확립하였다.(Fig. 1)

3. 영상획득 전 처리 조건

C57BL/6 정상 마우스는 영상 획득시 정상 조직에서의 비특이적인 섭취를 감소시키기 위하여 [¹⁸F]FDG 영상 획득 전 16~22 시간 음수 조건하에서 금식하였다. [¹⁸F]FDG 주사 30 분전부터 섭취 되는 60 분 동안에는 water pad와 적외선등을 이용하였으며 소동물 PET 영상 획득시에는 carbon 재질의 pad를 이용하여 30°C를 유지하였다.(Fig. 2) [¹⁸F]FDG

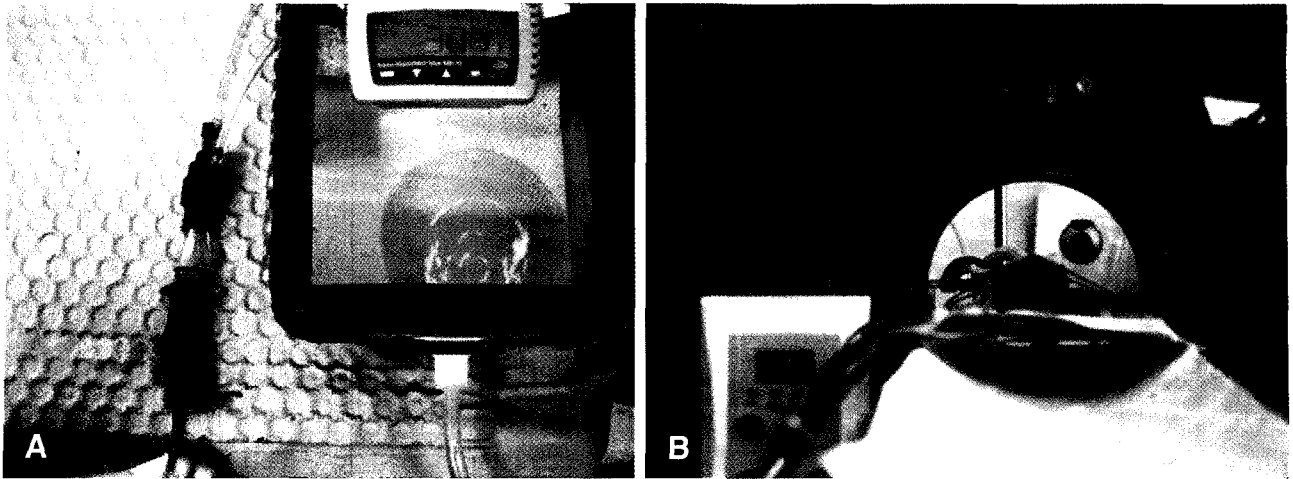


Fig. 2. The anesthesia and temperature control setup. (A) The heating pad is a plastic chamber filled with water, mouse anesthetized using Isoflurane for ^{18}F FDG injection, and temperature maintained at 30°C . (B) The heating pad is a carbon pad and mouse anesthetized by Isoflurane, and temperature maintained at 30°C .

주사시 Isoflurane (Iso)으로 호흡 마취한 후 마우스의 꼬리 정맥에 7.4 MBq 의 ^{18}F FDG를 주사하였다. ^{18}F FDG 주사 후 60 분 섭취 동안 마취제(Ketamine/Xylazine, Ke/Xy 과 Iso)에 따른 ^{18}F FDG 섭취 양상을 비교하기 위하여 첫번째 군($n=4$)은 ketamine 80 mg/kg 과 xylazine 7 mg/kg 을 복강에 주사하여 마취하였으며, 두번째 군($n=4$)은 Iso로 호흡 마취하여 유지하였다. 폐 전이 종양 마우스 모델에서의 ^{18}F FDG 영상 획득 시에도 동일한 금식 조건과 온도 및 마취제를 사용하여 시행하였다.

4. ^{18}F FDG 소동물 PET 및 임상 CT 영상 획득

마우스에 ^{18}F FDG 주사 후 60 분후부터 20 분간의 ^{18}F FDG 정적 영상은 Lutetium Oxyorthosilicate (LSO) 섬광결정을 가지고 있는 microPET R4 (Concorde Microsystems, Knoxville TN) 스캐너를 이용하여 $350\sim 750 \text{ keV}$ 에너지 창과 6 nS 시간 창으로 설정하여 3 span 과 31 ring difference로 획득하였다. 획득된 리스트모드(list-mode) 데이터는 Fourier Rebinning (FRB) 방법을 사용하여 사이노그램으로 변환 후 4 번의 반복횟수를 가지는 Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) 알고리즘으로 재구성하여 ASIpro (Concorde Microsystems Inc, Knoxville, TN)를 이용하여 분석하였다.

^{18}F FDG 소동물 PET 영상을 정상 혈중 포도당 농도로 정규화하기 위하여 ^{18}F FDG 소동물 PET 영상 획득 후 마우스의 혈액을 채취하여 포도당 농도를 측정하였으며, 관심영역(region of Interest, ROI)의 포도당 표준 섭취 계수(glucose standard uptake value, SUV_G)는 획득된 영상에서

다음과 같은 식으로 획득하였다.

$$\text{SUV}_G = \frac{\text{SUV} \times \text{blood glucose (mmol/L)}}{5.55 \text{ mmol/L}}$$

$$\text{SUV} = \frac{\text{tissue concentration (MBq/mL)}}{\text{injected dose (MBq)/body weight (g)}}$$

여기서 SUV_G 는 5.55 mmol/L (100 mg/dL)의 정상 혈중 포도당 농도로 정규화하였다.¹⁷⁾ 관심영역 대 배경비(lung to background ratio, L/B)는 SUV_G 영상에 대하여 연부조직의 방사능 섭취 농도에 오른쪽 폐 영역에 대한 섭취 농도를 각각 0.2 cm^3 의 ROI를 설정하여 얻은 값으로 나누어 계산하였다.

폐 전이 종양으로 의심되는 마우스는 GE Discovery LS PET/CT 스캐너의 CT를 이용하여 $9.6 \text{ Field of View (FOV)}$ 에서 80 kV , 60 mA , 1.2115 mm 간격으로 샘플링하여 획득 후 detail 필터¹⁸⁾를 사용하여 영상을 재구성하였다. 재구성된 CT 영상에서 폐 영역을 표현하기 위한 임계값은 -200 HU 에서 200 HU 로 표현 하였으며, ^{18}F FDG 소동물 PET 영상 획득 전 FOV를 벗어나지 않는 범위내 마우스에 투여한 ^{18}F FDG 방사능 양의 1%를 주입한 4개의 기준점을 이용하여 AMIDE (Amide's a Medical Image Data Examiner)에서 소동물 PET 영상과 임상 CT 영상을 융합하였다.(Fig. 3)

5. 통계

실험은 군당 개체수를 네 마리로 하여 평균값을 \pm 표준편차로 나타내었으며, 통계처리 방법은 unpaired t-test를 사용

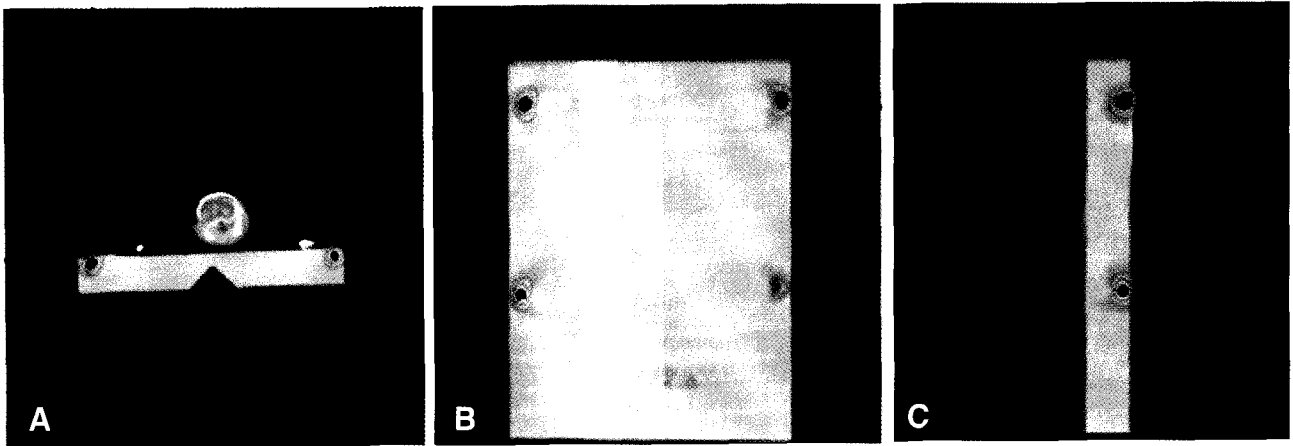


Fig. 3. [¹⁸F]FDG small animal PET and clinical CT fusion image using four fiducial marker. (A) tranverse view, (B) coronal view, (C) sagittal view.

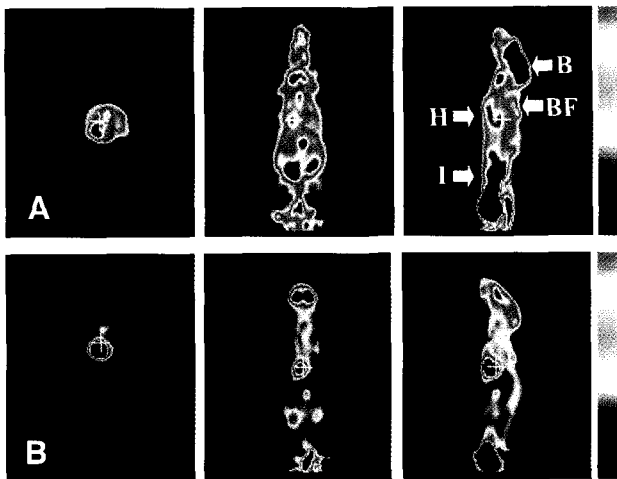


Fig. 4. [¹⁸F]FDG small animal PET images in normal C57BL/6 mice. (A) Ketamine/Xylazine anesthesia, (B) Isoflurane anesthesia. B: brain, H: heart, BF: brown fat, I: intestine.

하여 $P < 0.05$ 로서 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 정상 마우스 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상

마취제에 따른 [¹⁸F]FDG 섭취 양상을 확인하기 위하여 Ke/Xy와 Iso로 구분하여 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상을 획득하였다.(Fig. 4) Ke/Xy으로 마취한 군의 평균 혈중 포도당 농도는 128.0 ± 23.87 mg/dL이었으며 Iso로 마취한 군의 평균 혈중 포도당 농도는 86.0 ± 21.65 mg/dL로서, Ke/Xy으로 마취한 군이 Iso로 마취한 군 보다 1.5배 높은 혈중 포도당 농도를 나타내어 Ke/Xy에 의한 혈중 포도당의 증가를 확인하였다.($P < 0.05$)

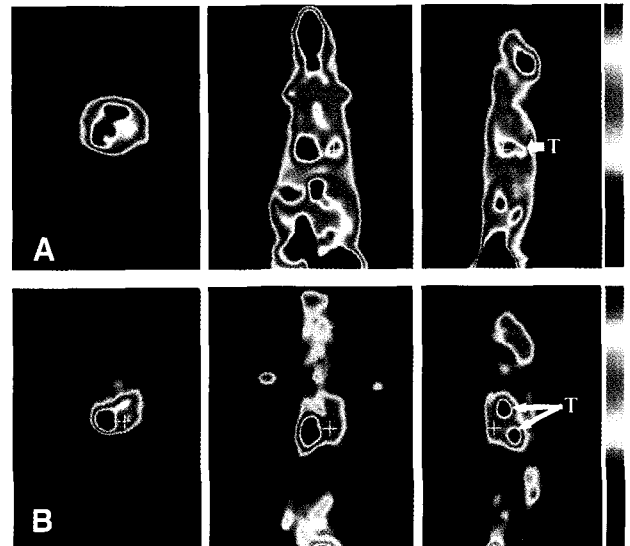


Fig. 5. [¹⁸F]FDG small animal PET image in C57BL/6 mice bearing lung metastasis tumor. (A) Ketamine/Xylazine anesthesia, (B) Isoflurane anesthesia. T: B16-F10 lung metastasis tumor.

Ke/Xy으로 마취한 군에서는 뇌, 갈색지방, 복강의 [¹⁸F]FDG 섭취가 Iso으로 마취한 군보다 높은 경향을 보였으나, 심장의 경우에는 반대의 양상을 나타내었다. 포도당 표준 섭취 계수화된 영상에서 Ke/Xy으로 마취한 군은 L/B가 8.6 ± 0.48 이었으며 Iso로 마취한 군은 L/B가 12.1 ± 0.63 로서, Iso로 마취한 군이 Ke/Xy으로 마취한 군 보다 폐 부위에서 주변 정상조직과의 대조도가 높은 경향을 보였다. ($P = 0.063$)

2. 폐 전이 종양 마우스 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상

C57BL/6 마우스에 B16-F10 세포를 주사하여 각각 13일

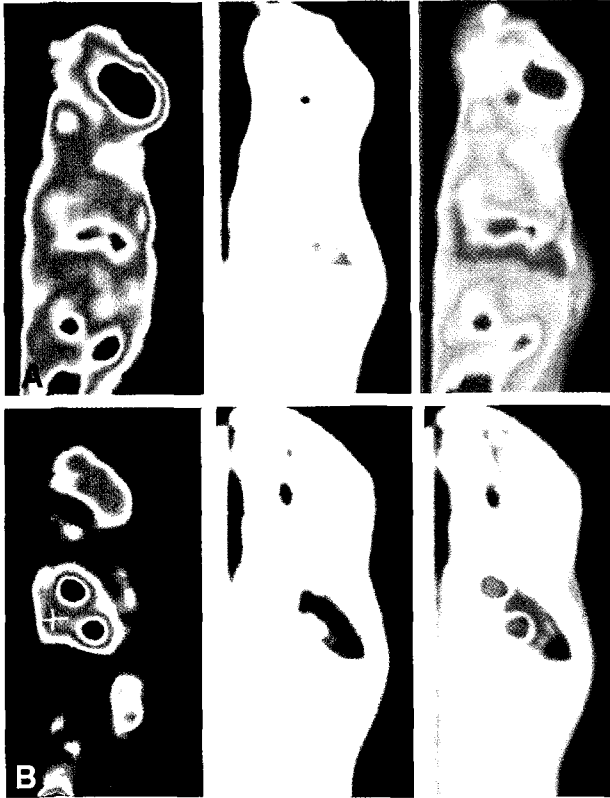


Fig. 6. [¹⁸F]FDG small animal PET/clinical CT fusion images in C57BL/6 mice with lung metastasis tumor. (A) Ketamine/Xylazine anesthesia, (B) Isoflurane anesthesia. Left panel: [¹⁸F]FDG small animal PET image, Middle panel: Clinical CT image, Right panel: [¹⁸F]FDG small animal PET/clinical CT fusion image.

과 17일째 정상마우스와 동일한 전처리 조건하에서 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상을 획득하였고 폐전이 종양 마우스 모델에서도 정상마우스에서와 유사한 [¹⁸F]FDG 섭취양상을 보였다.(Fig. 5)

Ke/Xy로 마취한 Fig. 5A에서는 오른쪽 폐 부위에서 종양을 영상화 할 수 있었으나, 주변조직에서의 [¹⁸F]FDG 섭취가 높아 종양으로 진단하기에 어려움이 있었다. Iso로 마취한 Fig. 5B에서는 오른쪽 폐 부위의 상단과 하단에서 두 개의 폐 전이 종양의 영상을 얻을 수 있었으며 Ke/Xy로 마취한 군의 [¹⁸F]FDG 영상보다는 주변조직의 [¹⁸F]FDG 섭취가 낮았다.

3. [¹⁸F]FDG 소동물 PET 과 임상 CT 영상 융합

마취제에 따라서 두가지 군으로 구분한 폐 전이 종양 마우스 모델에서 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상과 해부학적인 정보를 가지는 임상 CT 영상을 획득하여 서로 융합하여 나타내었다.(Fig. 6) Ke/Xy로 마취한 첫 번째 군의 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상에 9.6 FOV로 획득한 CT 영상을 융합하

여 13일 경과된 폐 전이 종양이 폐 부위에 위치하고 있음을 확인할 수 있었다.(Fig. 6A) Iso로 마취한 두 번째 군의 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상에 임상 CT 영상을 융합하여 17일 경과된 폐 전이 종양이 폐 부위의 상단과 하단에 각각 위치하고 있음을 확인할 수 있었다.(Fig. 6B)

고 찰

이 연구에서는 C57BL/6 마우스에 흑색종 B16-F10 세포를 투여하여 폐 전이 종양 모델을 제작하고 폐 전이 종양 마우스 모델에서 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상 획득시 폐 부위와 정상 조직에서의 비 특이적인 [¹⁸F]FDG 섭취의 영향을 최소화하는 전처리 조건을 선정하여 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상화의 가능성을 확인하고 종양의 정확한 위치를 파악하기 위하여 현재 임상에서 사용되고 있는 CT를 이용하여 획득한 해부학적 영상과 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상과 융합하여 종양의 위치를 확인하였다.

폐 전이 종양 마우스 모델은 흑색종 B16 세포를 C57BL/6 마우스에 정맥내 주사하여 폐 전이 종양을 유도하는 방법¹³⁾과 Arguello 등¹⁹⁾이 수행한 B16세포를 심장 내부에 주사하여 폐 전이 종양을 유도한 방법 그리고 Fidler²⁰⁾가 마우스의 피부나 발 바닥에 흑색종 세포를 주입하여 전이 종양을 유도한 방법 등이 있다. 정맥 주사에 의한 전이 종양의 모델을 제조하는 경우에는 세포 개수에 의해 전이 종양의 분포에 차이가 있으며, 주사기 바늘에 의해서도 전이 종양의 분포에 차이가 있다.¹⁵⁾ 이 연구에서는 흑색종 B16-F10 세포를 2×10⁵ 개의 세포수로 C57BL/6 마우스에 30 1/2 게이지 바늘로 정맥내 주사하여 폐 전이 종양 마우스 모델을 제작하였으며, 폐전이 종양을 확인한 결과 20마리 가운데 20마리 모두 폐전이 종양이 만들어진 것을 확인하였다.

소동물에서 폐 전이 종양의 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상에서는 종양 조직뿐만 아니라 정상 조직에서도 [¹⁸F]FDG가 섭취됨으로써 폐전이 종양을 영상화함에 있어서 어려움이 있다.

임상 및 실험동물 연구에서 [¹⁸F]FDG의 생체 분포는 혈액내의 포도당과 인슐린의 농도에 따라 영향을 받는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²³⁾ [¹⁸F]FDG와 포도당은 세포내 수송과 인산화작용에 있어서 경쟁적으로 작용하여 종양 [¹⁸F]FDG 섭취를 감소시키며, 더욱이 인슐린은 골격근과 심근의 [¹⁸F]FDG 섭취를 현저하게 증가시킨다. 그러므로 종양의 [¹⁸F]FDG 섭취와 영상의 대조도는 식이 상태(높은 인슐린과 당 수치)보다 금식한 상태(낮은 인슐린과 당 수치)에서 더 높게 나타난다.¹⁶⁾ 따라서 본 연구에서는 [¹⁸F]FDG 영상 획득 전 16~22

시간을 금식한 조건을 사용하였다.

실온(21°C)에서는 체온을 안정하게 유지하기 위해서 근육 활동이나 갈색지방조직의 활성을 필요로 하게 된다. 최근의 연구에서는 온도에 따라서 마우스의 [¹⁸F]FDG 생체분포에 주요한 영향을 주는 보고가 있었으며,¹⁶⁾ 30~34°C의 zone of thermoneutrality에서는 체온을 유지하기 위한 능동적인 과정이 필요 없는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 그러므로 이 연구에서는 [¹⁸F]FDG 섭취 전 및 영상 획득시 마우스의 체온을 유지하기 위하여 water pad와 적외선 등(lamp) 및 carbon pad를 이용하여 30°C를 유지하였다.

또한 마취제에 따라서 [¹⁸F]FDG의 생체분포 양상이 다르다는 보고가 있다. Lee 등²⁵⁾ 은 Ke/Xy과 Pentobarbital을 비교한 결과 20시간 금식한 경우에는 혈중 포도당 농도의 차이가 없었으며, Fueger 등¹⁶⁾ 은 Ke/Xy을 사용한 경우 혈중 포도당 농도가 현저히 증가하여 Iso를 사용한 경우가 마우스의 종양 영상에 보다 적합한 마취제로 보고하였다. 본 연구에서는 16~22 시간 금식하여 Ke/Xy과 Iso를 사용한 결과 혈중 포도당 농도가 Ke/Xy을 사용한 군에서는 Iso를 사용한 군에서 보다 1.5배 높아 Lee 등의 연구결과와 상이하였으며, Fueger 등의 결과와는 일치하는 양상을 보였다.

Toyama 등²⁶⁾ 은 서로 다른 마취제 Ke/Xy과 Iso를 사용하여 뇌와 심장의 [¹⁸F]FDG 섭취 비교실험에서 심장의 경우에는 Ke/Xy이 Iso보다 낮았고 뇌의 경우에는 Ke/Xy보다 Iso가 높았으며, Fueger 등은 심장의 경우에는 Ke/Xy이 Iso보다 낮았으며 뇌의 경우에는 Ke/Xy이 Iso보다 높은 경향을 보였다. 본 연구에서는 Ke/Xy으로 마취한 군에서 뇌, 갈색 지방, 복강의 [¹⁸F]FDG 섭취가 Iso로 마취한 군보다 높은 경향을 보였으나, 심장의 경우에는 반대의 양상을 나타내었다. 심장의 경우는 Toyama 등과 Fueger 등과 같이 Ke/Xy이 Iso를 사용한 경우보다 낮았고²⁷⁾ 뇌의 경우에는 Fueger 등과 같은 결과를 나타내었으며 Toyama 등과는 상이하였다. 이러한 결과는 포도당 표준 섭취 계수화된 영상에서 Ke/Xy으로 마취한 군은 L/B가 8.6 ± 0.48 이었으며 Iso로 마취한 군은 L/B가 12.1 ± 0.63 으로서, Iso로 마취한 군이 Ke/Xy으로 마취한 군 보다 폐 부위에서 주변 정상조직과의 대조도가 높은 경향을 보였다.($P=0.063$)

임상 CT와 소동물 PET 영상 융합을 위하여 사용된 4 개 기준점은 폐 전이 종양 마우스에 투여된 방사능 양의 1%를 3 mm 구멍에 주입함으로써, 폐 전이 종양 마우스 영상에 영향을 주지 않고 FOV내에 표현되어 각 단면의 영상을 융합하는데 사용할 수 있었다. 서로 다른 voxel 크기를 가지는 CT 영상과 소동물 PET 영상을 서로 맞추어 융합하였다. CT 영상만을 이용한 폐 전이 모델의 분석은 폐 영역의 경계

부분을 선명하게 나타내기 위하여 연부조직을 나타내는 -200 HU에서 200 HU 임계값으로 폐 영역을 표현하여 Fig 5 와 Fig 6에서와 같이 폐 부위에 종양이 위치함을 확인할 수 있었다.

B16-F10 세포주는 마우스 피부에서 유래된 흑색종으로서 성장 분열 속도가 빠르며 [¹⁸F]FDG 섭취가 정상세포보다 높다.²⁸⁾ 폐와 뼈 등은 방사선에 의한 높은 대비로 인해 CT 영상화가 용이하다.¹⁵⁾ 이와 같은 특성으로 인하여 PET과 CT를 이용한 폐전이 종양 영상화에 있어서는 최적화된 모델로써 향후 흑색종의 치료 약물 개발과 치료 효능 평가 그리고 흑색종의 폐 전이 종양에 관련된 연구 등에 유용할 것으로 기대된다.

이 연구에서는 흑색종의 폐 전이 종양 모델을 제작하여 [¹⁸F]FDG를 이용한 소동물 PET 영상에서 종양을 영상화하는데 있어서 소동물의 전처리 조건중 금식상태, 온도유지, 마취제의 선정이 중요하며, 이 연구에서는 16 시간 이상 금식하고 30°C로 유지하며 Iso를 사용한 경우가 폐 부위의 종양을 영상화하는데 유용한 것으로 확인되었다. 또한 [¹⁸F]FDG 영상과 해부학적 영상의 융합을 통하여 폐 부위에서 종양의 위치를 확인하는데 유용하였다.

요 약

목적: 이 연구에서는 폐 전이 종양을 영상화하기 위하여 흑색종의 폐 전이 종양 마우스 모델을 제작하고 영상 획득 전처리 조건을 개선하여 폐 전이 종양의 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상을 획득하고자 하였으며, 임상 CT를 이용하여 폐 전이 종양의 해부학적 위치를 확인하고자 하였다. **대상 및 방법:** 정상 마우스의 [¹⁸F]FDG 영상 획득 전 조건은 16~22 시간 금식 하고 30°C의 온도를 유지하며 [¹⁸F]FDG (7.4 MBq) 정맥 주사 후 서로 다른 마취제(Ketamine/Xylazine, Ke/Xy과 Isoflurane, Iso)로 [¹⁸F]FDG 섭취 60분 동안 유지한 후 20분간 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상을 획득하였다. 혈중 포도당 농도를 보정한 포도당 표준 섭취 계수 영상을 이용하여 관심영역 대 배경비(lung to background ratio, L/B)를 구하여 평가하였다. C57BL/6 마우스에 B16-F10 세포를 정맥내 주사하여 제작한 폐전이 종양 마우스 모델은 정상 마우스의 영상 획득 조건과 동일한 조건에서 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상을 획득하였으며, 임상 CT를 이용하여 획득된 해부학적 영상으로 폐 부위의 종양 위치를 확인하였다. **결과:** 정상 마우스의 평균 혈중 포도당 농도는 Ke/Xy으로 마취한 군에서 128.0 ± 23.87 mg/dL이었으며 Iso으로 마취한

군에서는 86.0 ± 21.65 mg/dL로, Ke/Xy으로 마취한 군이 Iso로 마취한 군 보다 1.5 배 높은 혈중 포도당 농도를 나타내었다. 포도당 표준 섭취 계수 영상에서의 L/B는 Ke/Xy으로 마취한 군에서 8.6 ± 0.48 이었으며 Iso으로 마취한 군에서는 12.1 ± 0.63 로, Iso로 마취한 군이 Ke/Xy으로 마취한 군 보다 주변 정상조직과의 대조도가 높은 경향을 보였다. 폐 전이 종양 마우스에서는 Iso로 마취한 군이 Ke/Xy으로 마취한 군의 [¹⁸F]FDG 소동물 PET 영상보다 주변 조직의 [¹⁸F]FDG 섭취가 낮았다. 또한 해부학적 종양의 위치를 확인하기 위하여 입상 CT 영상과 융합한 결과 폐 전이 종양이 폐 부위에 위치함을 확인하였다. 결론: 마우스와 같은 소동물에서의 폐 부위 종양을 [¹⁸F]FDG로 영상화하는데 있어서 금식, 온도유지, [¹⁸F]FDG 섭취 시간 동안의 마취제 조건 등을 고려하여야 하며, [¹⁸F]FDG 소동물 PET과 CT 영상의 융합은 폐 부위의 전이 종양을 확인하는데 유용할 것으로 기대된다.

References

- Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology*. 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997. p. 674-9.
- Waber S, Bauer A. Small animal PET: aspects of performance assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1545-55.
- Knoess C, Siegel S, Smith A, Newport D, Richerzhagen N, Winkler A, et al. Performance evaluation of the microPET R4 PET scanner for rodents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:737-47.
- Weber G. Enzymology of cancer cells (first of two parts). *N Engl J Med* 1997;296:486-92.
- Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose(F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670-5.
- Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991;32:623-48.
- Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossman HB, Fisher S. ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. *Cancer* 1991;67:1554-50.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Cameron MD, Schmidt EE, Kerkvliet N, Nadkarni KV, Morris VL, Groom AC, et al. Temporal progression of metastasis in lung: Cell survival, dormancy, and location dependence of metastatic inefficiency. *Cancer Res* 2000;60:2541-6.
- Vantuyghem SA, Postenka CO, Chambers AF. Estrous cycle influences organ-specific metastasis of B16F10 melanoma cells. *Cancer Res* 2003;63:4763-5.
- Yang M, Jiang P, An Z, Baranov E, Li L, Hasegawa S, et al. Genetically fluorescent melanoma bone and organ metastasis models. *Clin Cancer Res* 1999;5:3549-59.
- Yang M, Baranov E, Jiang P, Sun FX, Li XM, Li L, et al. Whole-body optical imaging of green fluorescent protein-expressing tumors and metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1206-11.
- Moore A, Sergeev N, Bredow S, Weissleder R. A model system to quantitate tumor burden in locoregional lymph nodes during cancer spread. *Invasion Metastasis* 1998;18:192-7.
- Wunderbaldinger P, Josephson L, Bremer C, Moore A, Weissleder R. Detection of lymph node metastases by contrast enhanced MRI in experimental model. *Magn Reson Med* 2002;47:292-7.
- Winkelmann CT, Figueroa SD, Rold TL, Volkert WA, Hoffman TJ. Microimaging characterization of a B16-F10 melanoma metastasis mouse model. *Mol Imaging* 2006;5:105-14.
- Fueger BJ, Czernin J, Hildebrandt I, Tran C, Halpern BS, Stout D, et al. Impact of animal handling on the results of 18F-FDG PET studies in mice. *J Nucl Med* 2006;47:999-1006.
- Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med* 2004;45:784-8.
- Brooks RA, Di Chiro G. Theory of image reconstruction in computed tomography. *Radiology* 1975;117:561-72.
- Arguello F, Baggs RB, Frantz CN. A murine model of experimental metastasis to bone and bone marrow. *Cancer Res* 1998;48:6876-81.
- Fidler IJ. Therapy of spontaneous metastases by intravenous injection of liposomes containing lymphokines. *Science* 1980;208:1469-71.
- Torizuka T, Clavo AC, Wahl RL. Effect of hyperglycemia on in vitro tumor uptake of tritiated FDG, thymidine, L-methionine and L-leucine. *J Nucl Med* 1997;38:382-6.
- Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med* 1993;34:355-9.
- Wahl RL, Henry CA, Ethier SP. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. *Radiology* 1992;183:643-7.
- Gordon C. *Temperature Regulation in Laboratory Rodents*. New York: NY; 1993.
- Lee KH, Ko BH, Paik JY, Jung KH, Choe YS, Choi Y, et al. Effects of anesthetic agents and fasting duration on 18F-FDG biodistribution and insulin levels in tumor-bearing mice. *J Nucl Med* 2005;46:1531-6.
- Toyama H, Ichise M, Liow JS, Mines DC, Seneca NM, Modell KJ et al. Evaluation of anesthesia effects on [¹⁸F]FDG uptake in mouse brain and heart using small animal PET. *Nucl Med Biol* 2004;31(2):251-6.
- Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, Yamakage M, Bosnjak ZJ. Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. *Anesthesiology* 2001;95:1435-40.
- Monteil J, Dutour A, Akla B, Chianea T, Le Brun V, Grossin L, et al. In vivo follow-up of rat tumor models with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose/dual-head coincidence gamma camera imaging. *Mol Imaging Biol* 2005;7:220-8.