

종양 모델 연구를 위한 소동물 [¹⁸F]FDG PET 영상화

한국원자력연구원 방사선의학연구소 분자영상연구부
우상근 · 김경민 · 천기정

Small Animal [¹⁸F]FDG PET Imaging for Tumor Model Study

Sang-Keun Woo, Ph.D., Kyeong Min Kim, Ph.D., and Gi Jeong Cheon, M.D.

Molecular Imaging Research Center, Radiological and Medical Sciences Research Institute, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

PET allows non-invasive, quantitative and repetitive imaging of biological function in living animals. Small animal PET imaging with [¹⁸F]FDG has been successfully applied to investigation of metabolism, receptor - ligand interactions, gene expression, adoptive cell therapy and somatic gene therapy. Experimental condition of animal handling impacts on the biodistribution of [¹⁸F]FDG in small animal study. The small animal PET and CT images were registered using the hardware fiducial markers and small animal contour point. Tumor imaging in small animal with small animal [¹⁸F]FDG PET should be considered fasting, warming, and isoflurane anesthesia level. Registered imaging with small animal PET and CT image could be useful for the detection of tumor. Small animal experimental condition of animal handling and registration method will be of most importance for small lesion detection of metastases tumor model. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(1):1-7)

Key Words: small animal PET, [¹⁸F]FDG, clinical CT, experimental condition, fiducial marker, registration

서 론

PET은 생체내 구조물질에 친화적인 ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F와 같은 방사성동위원소들을 이용하여 생체 내에서 형태학적 변화가 나타나기 이전에 발생하는 생화학적 변화에 대한 정보를 비침습적인 방법으로 반복하여 정량적 정보를 획득할 수 있어 종양학, 심장학, 신경과학등의 분야에서 널리 사용되고 있다.^{1,2)} 이러한 PET 영상화 방법은 생쥐(mouse)나 쥐(rat)와 같은 소동물을 이용한 연구에서도 광범위하게 적용되어 왔으며, 최근에는 가장 광범위하게 종양생물학 분야에서 질환모델의 소동물 PET 영상화의 응용에 적용되고 있다.³⁻⁵⁾ 소동물 종양 모델연구에는 PET 이외에도 육안적 방법, 조직학적 방법, 광학 영상, MRI, CT와 같은 방법 등이

분석에 이용된다. 육안적 또는 조직학적 방법에 의한 평가 방법은 개체의 희생이 불가피 하므로 동일 개체에서 연속적인 평가가 어렵다.^{6,7)} CT나 MRI는 종양의 크기나 조직과 기관의 형태학적 정보 등을 제공해주며,^{8,9)} 광학영상은 발광과 형광(400-900 nm)을 이용하여 비침습적으로 세포와 유전자의 관찰이 가능하나 산란과 흡수에 큰 영향을 받기 때문에 체내 생체현상을 영상으로 정량화하여 평가하기 어렵다.^{10,11)}

신진대사나 세포증식의 연구에 가장 널리 사용되는 [¹⁸F]FDG는 포도당 운반체에 의해 세포 내로 이동되고 헥소키나아제(hexokinase)에 의해 인산화된 형태(FDG-6-phosphate)로 바뀌어 세포 내에 비가역적으로 축적되고 다른 방사성동위원소에 비하여 높은 해상도를 갖는 핵종의 물리적 특성에 의해 좋은 생체영상을 제공한다.¹²⁾ [¹⁸F]FDG는 다양한 종양 조직 내에서 섭취가 증가되어 악성과 양성 종양을 감별하고 치료 후 추적 관찰하는데 유용하게 사용되고 있으나,^{13,14)} 종양세포의 종류에 따라 [¹⁸F]FDG섭취 정도가 현저한 차이를 나타낸다.¹⁵⁾ 이와 같은 비침습적 신진대사 평가의 응용은 급격히 증가되는 추세이며, 유전적으로 개조된 동물을 포함하여 질환모델에서 분자 수준의 기능을 영상화할 수 있는 고민감도, 고분해능 소동물 PET 시스템은 생체조직에서 단백질 표적, 유전자 발현, 줄기세포 추적, 신경전달물질의 수용체 결합, 신생혈관 형성, 저산소증 및 세포고사(apoptosis) 등과

• Received: 2008. 2. 12. • Accepted: 2008. 2. 19.
• Address for reprints: Gi Jeong Cheon, M.D., Ph.D., Molecular Imaging Research Center, Radiological and Medical Sciences Research Institute, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea, 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

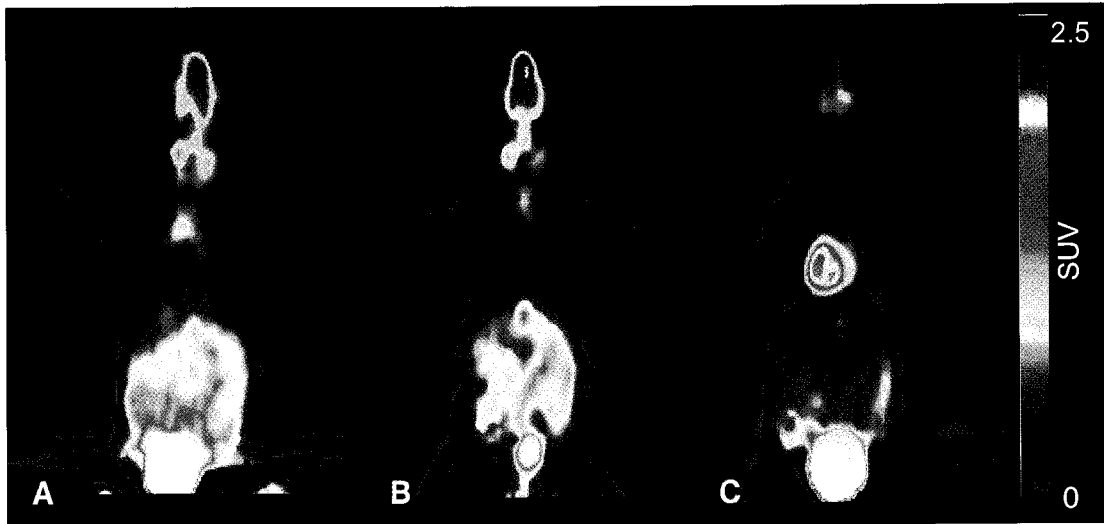


Figure 1. [^{18}F]FDG PET images for various anesthesia conditions in normal mice. There are coronal views of various anesthesia conditions. (A) Ketamine/xylazine anesthesia, (B) 0.5% isoflurane anesthesia, (C) 2% isoflurane anesthesia

같은 다양한 종양생물학 분야에 응용되고 있으며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 또한 항암치료 및 유전자 치료시 치료반응을 관찰하기 위한 분야에도 유용하게 사용되고 있다.^{19,20)}

이러한 기능영상의 정보에 영상의 재구성시 또는 재구성 후 해부학적인 정보를 제공하면 기능영상의 감쇠와 산란정도, 부분용적보정, 방출영상의 개선에 도움을 주어 PET 영상의 정량적 해석을 향상시키는 장점을 제공한다.^{21,22)} 두 영상의 장점을 이용하여 생체정보를 분석하기 위하여 하드웨어적으로 통합된 기기를 이용하여 같은 시간에 영상을 획득하거나, 서로 분리된 각 기기를 이용하여 영상을 순차적으로 획득한다.²³⁻²⁵⁾ 이와 같이 다중영상을 제공하기 위하여 하드웨어를 정합(PET/CT, PET/MRI)하거나 소프트웨어를 이용하여 융합(fusion) 및 정합(registration)을 수행한다.²⁶⁻²⁸⁾ 종양모델에 필요한 소동물의 PET영상 획득에는 정확도와 재현성 높은 소동물 영상법이 필요하며, 이러한 영상법은 화학, 생물, 영상물리 분야의 많은 과정들이 함께 고려되어야 한다. 이에 본 논문에서는 종양의 소동물 [^{18}F]FDG PET 영상획득시 고려되어야 할 조건들을 살펴보고, 서로 다른 장비에서 획득된 영상의 융합 및 정합을 통하여 진단 성능을 향상시킬 수 있는 방법에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 영상획득 전처리 과정

종양세포의 [^{18}F]FDG섭취 정도는 종양세포의 종류에 따라 현저한 차이가 있으며, 흑색종 HTB63, 버키트림프암 RAJI, 신세포암 UMRC3등의 종양 세포에서 높은 섭취를 보

인다.¹⁵⁾ Winkelmann 등은 정맥 주사하여 전이 종양모델의 제조시 세포 개수에 의해 전이 종양의 분포와 흑색종 B16-F10 세포를 이식한 폐전이 종양 마우스 모델에서 폐전이 종양의 [^{18}F]FDG 섭취 특성에 대하여¹¹⁾, Fueger 등은 소동물 PET 영상에서 해당 작용 항진에 의한 정상 조직과 종양 조직의 [^{18}F]FDG 섭취 차이를 보고하였다.²⁹⁾ 임상 및 실험동물 연구에서 [^{18}F]FDG의 생체 분포는 혈액내의 포도당과 인슐린의 농도에 따라 영향을 받으며,^{30,31)} 종양뿐만 아니라 뇌, 심근 등의 정상 조직에서도 높은 섭취를 나타내고 여러 가지 환경적인 요인들로 인하여 정상조직에서의 섭취가 달라진다.²⁹⁾ 따라서 종양 영상화에 있어서 전처리 조건의 개선으로 정상 조직과의 대조도를 높일 필요성이 있다.

[^{18}F]FDG와 포도당은 세포내 수송과 인산화작용에 있어서 경쟁적으로 작용하여 종양내 섭취를 감소시키고, 인슐린은 골격근과 심근의 [^{18}F]FDG 섭취를 현저하게 증가시킨다. 따라서 금식상태(낮은 인슐린과 포도당 수치)가 식이상태(높은 인슐린과 포도당 수치)보다 종양의 [^{18}F]FDG 섭취와 영상의 대조도가 높게 나타난다. 따라서 소동물 PET 영상 획득전 18 시간 이상의 금식이 필요하다.²⁹⁾

최근 소동물 영상화 연구에서는 온도에 따라 소동물의 [^{18}F]FDG 생체분포가 달라지며,²⁹⁾ 실온(21°C)에서는 체온을 안정하게 유지하기 위해서 근육 활동이나 갈색지방조직의 활성을 필요로 하게 되지만, 30~34°C에서는 체온을 유지하기 위한 능동적인 과정이 필요 없는 것으로 알려져 있다.³²⁾ 그러므로 [^{18}F]FDG 섭취 전 및 영상 획득 전 과정에서 소동물의 체온을 37~37.2°C로 유지할 필요가 있다.

소동물에 대하여 방사성동위원소의 주사 및 영상획득시



Figure 2. Contrast enhanced CT image of mouse. This image was acquired by Siemens PET/CT scanner. (A) Coronal view (B) Sagittal view

마취제의 사용은 불가피하며, 이러한 마취제의 사용은 [¹⁸F]FDG의 생체분포 양상이 크게 차이 나는 것으로 보고되고 있다. Toyama 등은 Ketamine/Xylazine(Ke/Xy)과 Isoflurane을 이용하여 뇌와 심장에 대한 [¹⁸F]FDG 섭취 양상을 비교하였을 때 뇌와 심장에 대하여 Ke/Xy으로 마취하였을 경우 Isoflurane으로 마취하였을 때 보다 낮은 [¹⁸F]FDG 섭취경향을 보였다.³³⁾ Fueger 등은 심장의 경우에는 Ke/Xy이 Isoflurane보다 낮았으나, 뇌의 경우에는 Ke/Xy이 Isoflurane보다 높은 섭취 경향을 보였다.²⁹⁾ 본 그룹에서 확인한 결과 Fig. 1과 같이 Ke/Xy으로 마취하였을 때 뇌, 갈색지방, 복강의 [¹⁸F]FDG 섭취가 Isoflurane으로 마취한 경우보다 높은 경향을 보였으며, 높은 Isoflurane의 농도(2%)에서는 심장에 높은 [¹⁸F]FDG 섭취를 보였으나, 낮은 Isoflurane의 농도(0.5%)에서는 Ke/Xy보다 더 낮은 심장의 [¹⁸F]FDG 섭취를 보였다.³⁴⁾ 혈중 포도당 농도는 Ke/Xy으로 마취하였을 때(128.0±23.87 mg/dL) Isoflurane으로 마취한 그룹(86.0±21.65 mg/dL)보다 1.5배 높은 혈중 포도당 농도를 나타내어 Ke/Xy에 의한 혈중 포도당의 유의한 증가를 본 그룹에서 확인하였다.^{29,34)} 표준 섭취 계수화된 영상에서 폐 영역과 주변조직과의 비를 확인하였을 때 Isoflurane으로 마취한 그룹(12.1±0.63)이 Ke/Xy으로 마취한 그룹(8.6±0.48) 보다 높은 대조도를 보였다. 이와 같이 폐전이 중앙의 영상화에서는 주변조직의 섭취가 높은 Ke/Xy보다 Isoflurane으로 마취하는 것이 폐전이 중앙을 진단하기에 더욱더 용이할 것으로 보인다.³⁴⁾

2. 소동물 [¹⁸F]FDG PET 과 CT 영상 획득

전신용 임상 PET 영상은 5-8 mm의 해상도를 가지고 있

으며 이보다 좋은 성능을 가지는 뇌전용 기기 또한 2.5-3 mm의 해상도를 가지므로 인체에 비해 매우 작은 크기의 소동물을 영상화하기에는 분해능의 한계가 있다. 예를 들어 사람의 뇌와 기타 다른 장기를 영상화하기에는 5-10 mm FWHM은 충분하다. 그러나 사람의 장기와 비교해 보았을 때 10배나 작은 소동물에서는 0.5-1.0 mm의 해상도를 요구한다. 따라서 다양한 소동물 질환모델에서 생물학적 평가에 적당한 2 mm 이하의 해상도를 갖는 소동물 PET 기기들이 개발되어 사용되고 있으며,^{35,36)} 최근에는 1 mm 이하의 분해능을 갖는 소동물 영상기기의 개발이 활발히 추진되고 있다.³⁷⁾

소동물 [¹⁸F]FDG PET 영상을 획득하기 위해서는 0.2-4 mCi를 정맥이나 복강 내 주사하고 포도당의 소비를 반영할 수 있는 시간(20-60분) 동안 격리된 공간에서 동물의 체온을 유지하면서 기다린다. 그러나 영상 획득 시에는 기기의 온도유지를 위하여 낮은 온도(20-23°C)를 유지해야 하기 때문에 동물의 체온을 유지하기가 더욱 힘들다. 따라서 방사선 계측에 영향을 최소화하며 소동물의 체온을 유지할 수 있도록 얇은 구리를 사용하거나, carbon 재질의 온열판을 사용하여 체온유지를 도와야 하며, 영상 획득후 마취에서 회복되는 시간 또한 1시간 정도 온열판을 이용하여 체온을 유지하며 마취에서 회복되는 것을 도와야 한다.

영상 획득 시간은 소동물에서 방출되는 방사능의 양과 기기의 특성을 고려하여 일정시간동안 영상을 획득한다. 예를 들어 소동물 영상화에 사용되는 microPET[®] R4 (Concorde Microsystems, Knoxville TN)시스템의 경우 7.8 cm의 종축 시야(FOV)에 0.56%의 시스템 민감도와 중앙 20 mm 이내에서 2.5 mm 보다 나은 횡적 공간해상도를 보인다.³⁶⁾ 마우스 [¹⁸F]FDG PET 영상의 경우 본 그룹에서는 이 장비를 이용하여 [¹⁸F]FDG를 200 μCi 주사후 60분간 대기 한 후 20분 동안 PET 데이터를 획득하였다. 획득된 데이터는 위치정보와 시간정보를 가지는 리스트모드(list-mode)데이터이며 마우스와 같이 크기가 작은 경우에는 산란과 감쇠보정 없이 4번의 반복횟수를 가지는 Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) 알고리즘으로 영상을 재구성하여 각각의 단면(slice)영상을 획득하였다.³⁸⁾ 이때 획득된 영상의 크기는 128×128×63이며 복셀(voxel)의 크기는 0.845×0.845×1.2115 mm 이다. 소동물 [¹⁸F]FDG PET 영상은 방사성핵종이 축적된 부분의 해부학적 정보를 충분히 제공하지 못하여 추가적으로 CT 영상을 획득하여 해부학적 정보를 얻을 수 있다. 소동물에서 사용되는 전용 CT 기기는 적은양의 방사능(3-45 cGy)을 이용하여 정상조직과 다른 중앙조직에 대한 혈관형성과 전이의 양을 측정할 수 있고, 호흡기와 골격

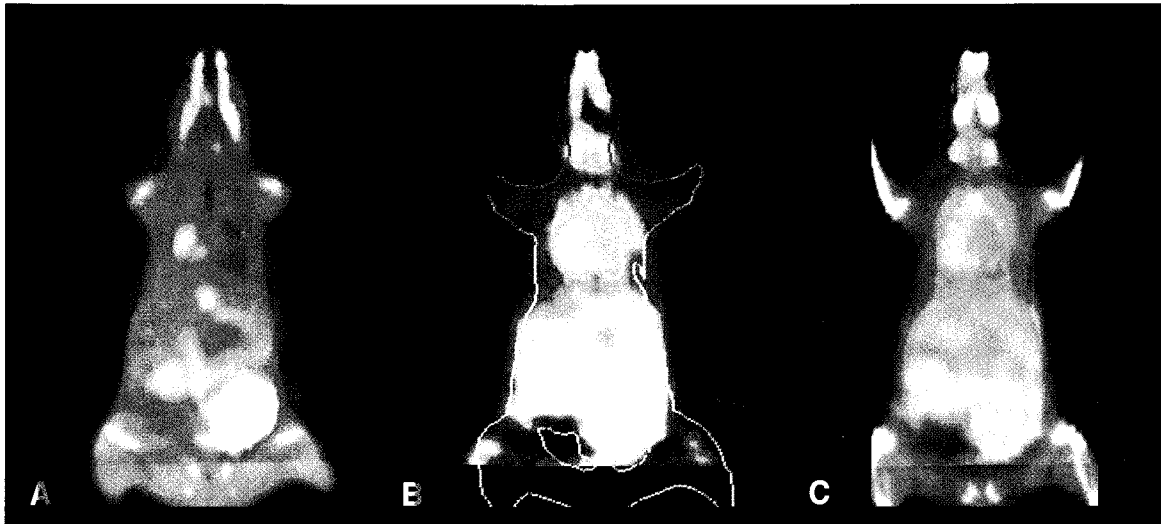


Figure 3. Registration of PET and CT images. (A) Fusion image of small animal PET and CT image using hardware fiducial marker, (B) Fusion image of small animal PET and extracted animal contour point from CT image, (C) Registration image of small animal PET and CT image using animal contour and lung region point value

의 해부학적 특성을 영상화하는데 유용하다. 소동물 전용 CT 영상은 일반적으로 500 μ A, 80 kV 으로 조사하며,³⁹⁾ 조사시간은 스캐너와 영상의 해상도에 따라 다르겠지만 180-720°에 대하여 영상을 획득하였을 때 10분 이상의 영상 획득시간을 필요로 한다.

소동물 전용 CT외에도 실험동물 연구의 목적에 따라 임상에서 사용되는 CT를 사용할 수도 있다. 실례로 임상에서 사용되고 있는 PET/CT((Biograph6-Hirez, Siemens, Germany)의 CT 스캐너(Siemens Symbia T6)에서 80 kV, 60 mA, 1.2115 mm 간격으로 샘플링 하여 획득하였을 때 15 초의 영상획득 시간이 필요하였다. 재구성된 CT 영상의 횡적 FOV가 9.5 cm일 경우 영상의 크기는 512×512×76이고, 복셀의 크기는 0.0187×0.0187×0.125 mm이며, 이 크기는 소동물의 체내 장기를 구분할 만한 영상 해상도를 제공할 수 있다. CT 영상의 정보를 개선하기 위하여 barium이나 iodine을 포함하고 있는 조영제를 사용하여 CT 영상의 대조도를 향상시킬 수 있다. 혈관을 조영하기 위해서는 Fenestra VC (Alerion Biomedical, San Diego, CA)와 같은 조영제를 소동물에 50 mg iodine/mL을 0.4 mL/25g 정맥주사하여 영상을 획득하고, 복부의 간을 조영하기 위해서는 Fenestra VC와 같은 조영제를 사용하여 간과 간 내의 종양의 대조도를 향상시킬 수 있다. Fig 2에서는 정상 마우스에서 Siemens PET/CT 스캐너의 Symbia T6를 이용하여 Omnipaque를 주사하고 바로 이어서 CT를 획득한 영상이다.

3. 하드웨어 영상 융합

PET/CT 영상은 다른 시간에 순차적으로 영상을 획득하나 하드웨어적으로 통합되어 있기 때문에 고정된 구조를 가지고 있어 PET과 CT영상의 정합이 용이하며, 정확하게 맞추어야 하는 미세한 조정도 회전과 변환만으로 융합이 가능한 장점이 있다. 그러나 서로 다른 기기에서 획득한 영상의 융합 시에는 각기 다른 영상좌표에서 데이터를 획득하고, 영상획득 시간차에서 오는 대상체의 변화로 인하여 영상 융합의 정확도를 높이기 위한 기준이 되는 마크를 필요로 한다. 따라서 영상획득에 영향을 주지 않는 재질(아크릴 등)을 선택하여 소동물 가이드 역할을 할 수 있는 보조 장치를 이용하여 영상을 획득하여야 하며, 이러한 보조 장비를 위한 제품 및 연구결과물들이 발표되어 사용되었다. Jan 등은 통합된 SPECT/CT 장비에서 하드웨어적인 정합의 구현에 대하여 소개하였으며,²⁴⁾ Chow 등은 다기종간의 영상을 획득할 때 동일한 위치의 정보를 획득하기 위해서는 각 양쪽의 앞발과 뒷발, 몸통 그리고 머리를 고정하였다.²³⁾ Fig. 2의 관상면(coronal) 영상과 같이 소동물의 각 장기의 위치를 반듯이 정렬하는 것이 영상분석에 도움을 준다. 또한 소동물 PET 영상 획득 시에는 영상기기의 획득 범위를 벗어나지 않는 가장자리 부분에 영상에 표현될 수 있는 기준마크를 두어야 하며, 이때 고려해야 할 것은 소동물 [18 F]FDG PET 영상에 영향을 주지 않는 방사능을 가지고 소동물 영상과 다른 단면에 위치하게 하는 것이 좋다. 기준마크는 3차원 융합에 사용하기 위하여 4개 이상의 기준마크를 사용하는 것이 용이하고, 획득된 4개의 기준마크를 이용하여 영상 융합 기능을 제공하는 AMIDE (Amide's a Medical Image Data Examiner)⁴⁰⁾

나 ASIpro (Concorde Microsystems Inc, Knoxville, TN) 등의 소프트웨어를 이용하여 Fig. 3의 A와 같이 융합할 수 있다. 상용화된 소프트웨어를 이용하여 영상 융합시 각 영상의 서로 다른 복셀 크기를 가지므로 영상 융합 전 각 영상의 복셀 크기를 맞추어 변환하는 과정을 거쳐야 한다. 이렇게 하드웨어 융합을 위한 소동물 가이드 정보만으로도 Fig. 3A와 같이 서로 다른 기기에서 획득된 영상의 융합에 많은 도움을 준다. 또한, 영상획득시 사용되는 영상가이드 외에도 소프트웨어를 이용한 추가적인 영상처리를 통해 두 영상의 정합 일치도를 좀 더 개선할 수 있다.

4. PET과 CT 영상 소프트웨어 정합

소동물의 변형되는 모든 부분에 대하여는 하드웨어 융합 방법만으로 영상을 정합하기에 상당히 어려움이 있다. 하드웨어 정합 후 각 객체의 오차를 이용하여 다기중간(multi-modality)의 영상을 정합하기 위한 연구가 최근 많이 진행되고 있다.³¹⁻³³⁾ Maintz 등은 간단하게 시각적으로 영상을 검사하여 정합을 구현하려 하였으며,²⁶⁾ Lavelly 등은 기준점과 목표물 오차를 계산하여 정합을 수행하였으며,²⁷⁾ Chow 등은 마취상태에서 각각의 장비를 이동할 수 있게 소동물용 가이드를 제작하여 하드웨어적인 정합을 수행하고 소프트웨어적인 방법을 이용하여 다기중간의 영상을 정합하고자 하였다.²³⁾ 이와 같이 다기중간에 획득된 영상에서 정합의 정확도를 향상시키기 위하여 하드웨어 융합후 각 영상에서 특징을 추출하여 얻은 정보를 정합에 필요한 변환 값으로 이용할 수 있다. CT영상은 해부학적 정보를 제공하기 때문에 Fig. 3B와 같이 대조도가 높은 부분에 대하여 임계값(threshold)을 이용하여 명확히 구분할 수 있다. PET 영상에서는 CT 영상과 달리 각 영역의 경계가 모호하기 때문에 CT와 같이 정확한 영역을 구분하기에 쉽지 않으나, 재구성 방법의 개선으로 인하여 배경의 잡음이 많이 개선되고 대조도가 향상되어 소동물 PET 영상의 특징을 분석하여 비교적 쉬운 폐 영역과 윤곽선 부분의 추출이 가능하다.⁴¹⁾ 추출된 PET과 CT 영상의 폐 영역과 윤곽선의 위치 정보를 이용하여 Fig. 3C와 같이 해부학적인 정보를 가지는 영상과의 정합을 통하여 소동물 PET의 영역을 명확히 구분할 수 있다.

5. 소동물 PET 영상 분석

영상을 분석하기 위해서는 영상 정보를 충분히 사용할 수 있는 소프트웨어(AMIDE, MRICro 등)를 이용하여 영상의 해더정보를 읽어 각각의 단면(Transaxial slice (x-y plane), Coronal slice (x-z plane), Sagittal Slice (y-z plane))에 대하여 표현할 수 있다. 각 영상의 표준섭취계수(Standard

Uptake Value, SUV)를 얻기 위해서는 소동물 영상획득시 소동물 몸무게, 주사된 방사능의 양, 주사된 시간, 영상획득 시작시간, 영상획득시간을 이용하여 표준 영상을 획득할 수 있다. 실험동물 연구에서 [¹⁸F]FDG의 생체분포를 확인하기 위하여 많이 사용되는 %ID/g으로 영상화하기 위해서는 획득된 SUV값을 이용하여 식 2)와 같이 변환하여 비교분석할 수도 있다.⁴²⁾ 림프종(lymphoma)의 등급판정(grading)과 같이 획득된 표준섭취계수에 대하여 혈중 포도당 농도로 정규화하기 위해서는 영상획득시 소동물에서 포도당 농도를 측정하여 다음과 같이 포도당표준섭취계수(glucose standard uptake value, SUV_G)를 획득할 수 있다.^{43,44)}

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

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

$$\%ID/g = \frac{SUV}{\text{body weight (g)}} \times 100\% \quad (2)$$

식 2)와 같은 과정을 통하여 표준화된 영상으로 표현할 수 있으며, 획득된 영상의 관심영역에 대하여 표준화된 값을 획득할 수 있다.

고 찰

소동물 종양 모델의 [¹⁸F]FDG PET 영상획득시 정상조직에서의 [¹⁸F]FDG 섭취로 인한 영향을 고려하여야 할 때 [¹⁸F]FDG 섭취에 영향을 미치는 요소들 즉, 낮은 포도당 수치를 위한 금식, 영상 획득 전후 전 과정에서의 체온을 유지하기 위한 능동적인 과정이 필요없는 온도유지, 격리된 공간에서의 섭취시간 유지, 마취제의 선정과 농도와 같은 전처리 조건들을 고려하여야 할 것이다. 소동물 PET 영상획득시에는 체온을 계속 유지하며 가능한 수평을 유지할 수 있도록 위치시켜 소동물의 장기가 잘 정렬되어 영상 분석에 도움을 주어야 할 것이다. 또한, 재구성방법과 같이 영상의 질에 직접적인 영향을 주는 요소들을 고려하여 영상을 획득할 필요성이 있다.

하드웨어 융합 방법은 소동물 [¹⁸F]FDG 영상과 해부학적 영상을 융합하여 종양의 위치를 확인하기 용이하며, 영상 융합을 위해 사용된 가이드와 기준마크는 소동물 PET 영상에 영향을 주지 않는 범위 내에서 표현되어 소동물의 영상에 영향을 주지 않고 각 단면의 영상을 융합할 수 있어야 한다. 영상의 불일치 부분을 개선하기 위한 소프트웨어 정합 방법은 하드웨어 융합으로 개선하지 못하는 부분에 대하여 정합의

정확도를 향상시킬 수 있는 좋은 방법이다. 일체형시스템의 개발이 가속화되면서 두 영상간의 융합 및 정합 기술은 더욱 더 중요한 요소로 작용될 것이며, 융합된 소동물 영상은 진단 성능을 향상시켜 종양생물학 및 종양치료연구등 전임상 연구를 필요로 하는 모든 분야에서 다양하게 사용될 것으로 기대된다.

References

- Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9226-33.
- Gambhir SS, Herschman HR, Cherry SR, Barrio JR, Satyamurthy S, Toyokuni T, et al. Imaging transgene expression with radionuclide imaging technologies. *Neoplasia* 2000;2:118-38.
- Chatziioannou AF, Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, Meadors K, Farquhar TH, et al. Performance evaluation of microPET: a high-resolution lutetium oxyorthosilicate PETscanner for animal imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1164-75.
- Waber S, Bauer A. Small animal PET: aspects of performance assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1545-55.
- Tai YC, Chatziioannou A, Siegel S, Young J, Newport D, Goble RN, et al. Performance evaluation of the microPET P4: a PET system dedicated to animal imaging. *Phys Med Biol* 2001;46:1845-62.
- 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.
- Vantghem SA, Postenka CO, Chambers AF. Estrous cycle influences organ-specific metastasis of B16F10 melanoma cells. *Cancer Res* 2003;63:4763-5.
- 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.
- Contag CH, Bachmann MH: Advances in In vivo bioluminescence imaging of gene expression. *Annu Rev Biomed Eng* 2002;4:235-60.
- 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.
- 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.
- Rouze NC, Schmand M, Siegal S, Hutchins GD. Design of a Small Animal PET Imaging System with 1 microliter Volume Resolution. *IEEE Trans Nucl Sci* 2004;51:757-63.
- 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;67:1544-50.
- MacLaren DC, Gambhir SS, Satyamurthy N, Barrio JR, Sharfstein S, Toyokuni T, et al. Repetitive, Non-invasive Imaging of the Dopamine D2 Receptor as a Reporter Gene in Living Animals. *Gene Therapy* 1999;6:785-91.
- Gambhir SS, Barrio JR, Herschman HR, Phelps ME. Assays for Non-Invasive Imaging of Reporter Gene Expression. *Nuclear Medicine and Biology* 1999;26: 481-90.
- Herschman HR, Barrio JR, Satyamurthy N, Liang Q, MacLaren DC, Yaghoubi S, et al. Monitoring gene therapy by positron emission tomography. In Vector Targeting for Therapeutic Gene Delivery. *New York: Wiley-Liss* 2002;661-85.
- Waber S, Bauer A. Small animal PET: aspects of performance assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1545-55.
- Herschman HR, Micro-PET imaging and small animal models of disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15:378-84.
- Chow PL, Rannou FR and Chatziioannou AF. Attenuation correction for small PET tomographs. *Phys Med Biol* 2005;50:1837-50.
- Zaidi H and Hasegawa B. Determination of the attenuation map in emission tomography. *J Nucl Med* 2003;44:291-315.
- Chow PL, Rannou FR and Chatziioannou AF. Attenuation correction for a 3D small animal PET tomograph, using x-ray microCT. *Molecular Imaging and Biology* 2002;4:S17.
- Jan ML, Chuang KS, Chen GW, Ni YC, Chen S, Chang CH, et al. A three-dimensional registration method for automated fusion of micro PET-CT-SPECT whole-body images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2005;24:886-93.
- Tatsumi M, Nakamoto Y, Traughber B, Marshall LT, Geschwind JF, Wahl RL. Initial experience in small animal tumor imaging with a clinical positron emission tomography/computed tomography scanner using 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Can Res* 2003;63:6252-7.
- Maintz BA, Elsen PA and Veirgever MA. 3D multimodality medical image registration using morphological tools. *Image Vis. Comput* 2001;19:53-62.
- Lavelly WC, Scarfone C, Cevikalp H, Li R, Byrne DW, Cmelak AJ, Dawant B, et al. Phantom validation of coregistration of PET and CT for image-guided radiotherapy. *Med, Phys* 2004;31:1083-92.
- Chow, PL, Stout, DB, Komisopoulou. E and Chatziioannou, AF. A method of image registration for small animal, multi-modality imaging. *Phys. Med. Biol* 2006;51:379-90.
- 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.
- 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.
- Gordon C. Temperature Regulation in Laboratory Rodents. *New York: NY*; 1993.
- 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;31:251-6.
- Woo SK, Lee TS, Kim KM, Kim JY, Jung JH, Kang JH, et al. Anesthesia condition for (18)F-FDG imaging of lung metastasis tumors using small animal PET. *Nucl Med Biol* 2008;35:143-50.
- Chatziioannou AF, Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, Meadors K, Farquhar TH, et al. Performance evaluation of microPET: A high resolution LSO PET scanner for animal imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1164-75.

36. Knoess C, Siegel S, Smith A, Newport D, Richerzhagen N, Winkeler A, et al. Performance evaluation of the microPET R4 PET scanner for rodents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:737-47.
37. Chatziioannou A, Tai YC, Doshi N, Cherry SR. Detector development formicroPET II: a 1 micro resolution PET scanner for small animal imaging. *Phys Med Biol* 2001;46:2899-910.
38. Hudson HM and Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Trans Med Imag* 1994;13:601-9.
39. Seemann MD, Beck R, Ziegler S. In vivo tumor imaging in mice using a state-of-the-art clinical PET/CT in comparison with a small animal PET and a small animal CT. *Technol Cancer Res Treat*. 2006 Oct;5(5):537-42.
40. Loening AM and Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging* 2003;2:131-7.
41. Woo SK, KM Kim, Lee TS, Kim JY, Jung JH, Woo KS, et al. Experimental condition and registration method for the tumor detection of lung metastasis small animal PET and CT whole body images. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference* 2007;5:3372-5.
42. LinksIshiwata K, Mizuno M, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, et al. Potential of [¹¹C]TMSX for the evaluation of adenosine A2A receptors in the skeletal muscle by positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2004;31:949-56.
43. 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.
44. Wong CY, Thie J, Parling-Lynch KJ, Zakalik D, Margolis JH, Gaskill M, et al. Glucose-normalized standardized uptake value from (18)F-FDG PET in classifying lymphomas. *J Nucl Med* 2005;46:1659-63.