

^{11}C -Acetate와 3차원 PET/CT를 이용한 심근의 산소 소모량 평가: 재순환 교정법 및 수정 단일구획 추적자 동적 모델 적용

가천의과대학교 의학전문대학원, 가천의과대학교 길병원 핵의학과¹, 가천의과대학교 뇌과학연구소², 한국원자력의학원 분자영상 연구부³, 서울대학교 의과대학 핵의학교실⁴, 지멘스 메디컬 솔루션⁵

천인국 · 황경훈¹ · 이상윤² · 김진수³ · 이재성⁴ · 신희원⁵ · 이민경¹ · 윤민기¹ · 최원식¹

Evaluation of Myocardial Oxygen Consumption with ^{11}C -Acetate and 3D PET/CT: By Applying Recirculation Correction Method and Modified One-Compartmental Tracer Kinetic Modeling

In-Kook Chun, BSc, Kyung-Hoon Hwang, MD, PhD¹, Sang-Yoon Lee, PhD², Jin-Su Kim, PhD³, Jae Sung Lee, PhD⁴, Hee-Won Shin⁵, Min-Kyung Lee, M.D.¹, Minki Yoon, M.D.¹, Wonsick Choe, MD, MPH¹

School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea;

¹Department of Nuclear Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea;

²Neuroscience Research Institute, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea;

³Molecular Imaging Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea;

⁴Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea;

⁵Siemens Medical Solution Systems Ltd., Korea

Purpose: We intended to evaluate myocardial oxygen consumption (MVO₂) by applying recirculation correction and modified one-compartment model to have a reference range of MVO₂ in normal young population and to reveal the effect of recirculation on time-activity curve (TAC). **Materials and Methods:** In nine normal male volunteers with mean age of 26.3±4.0, MVO₂ was estimated with 925 MBq (25mCi) of ^{11}C -Acetate (Neuroscience Research Institute, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea) and PET/CT (Biograph 6, Siemens Medical Solution, Germany). Analysis software such as MATLAB[®] v7.1 (Mathworks, Inc., United States), Excel[®] 2007 (Microsoft, United States), and SPSS[®] v12.0 (Apache Software Foundation, United States) were used. Twenty three frames were of 12×10, 5×60, 3×120, 2×300's duration, respectively. The modified one-compartmental model and the recirculation correction method were applied. Statistical analysis was performed by using Test of Normality, ANOVA and Post-Hoc (Scheffé's) analysis, and *p*-value less than 0.05 was considered as significant. **Results:** The normal reference ranges of MVO₂ were presented as 3.18-4.64 ×10⁴ ml/g/sec, 1.91-3.94 ×10⁴ ml/g/sec, 4.31-6.40 ×10⁴ ml/g/sec, 2.84-4.53 ×10⁴ ml/g/sec and 3.42-5.00 ×10⁴ ml/g/sec in the septum, the inferior wall, the lateral wall, the anterior wall and the entire wall, respectively. In addition, it was noted that the dual exponentiality of the clearance curve is due to the recirculation effect and that the characteristic of the curve is essentially mono-exponential. **Conclusion:** ^{11}C -Acetate is a radiotracer worthwhile to assess MVO₂. Re-circulated ^{11}C can influence TAC of ^{11}C in myocardia and so the recirculation correction must be considered when measuring MVO₂. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(4):275-284)

Key Words: carbon-11 acetate, positron emission tomography, computed tomography, recirculation, one-compartmental model

• Received: 2008. 3. 24. • Accepted: 2008. 6. 26.

• Address for reprints: Kyung-Hoon Hwang, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Gachon University of Medicine and Science, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-3312, Fax: 82-32-460-3313

E-mail: forrest88@hanmail.net

※본 연구는 2006년도 대한핵의학회 학술연구지원에 의해 이루어졌음을 밝힙니다. 연구를 수행하는 데 도움을 준 가천의과대학교 길병원 핵의학과 이우철, 구찬모 선생과 지멘스 메디컬 솔루션의 최준봉 대리에게 감사사를 드립니다.

서론

지금까지 많은 연구들을 통해 ^{11}C -Acetate가 심근의 산소 소모량(myocardial oxygen consumption, 이하 MVO₂)을 비침습적으로 평가하는 데 사용할 수 있는 훌륭한 방사능추적자임이 알려져 왔다. MVO₂를 평가하는 데 있어서 ^{11}C -Acetate의 청소율(clearance rate)을 계산하는 것이

가장 중요한데, Walsh²⁾와 Buxton³⁾ 두 그룹의 연구를 통해 이미 MVO₂와 ¹¹C-Acetate의 청소율이 직접적으로 연관되어 있음이 밝혀졌다.

그런데 지금까지의 여러 연구들을 살펴보면 ¹¹C-Acetate의 청소율에 관하여 두 가지의 다른 견해들이 존재한다. 즉, ¹¹C-Acetate의 청소율이 단일 지수함수형태를 띤다고 설명하는 그룹들^{2,9)}이 있는 반면, 이중 지수함수형태를 띤다고 설명하는 그룹들^{1,4,5)}이 있다. 이렇게 ¹¹C-Acetate 청소율에 관한 이중적 견해는 청소율에 대한 명확한 이해를 어렵게 만들고 따라서 심근의 산화적 대사와 관련된 특성을 이해하는 데 걸림돌이 될 수 있다.

특히 이중 지수함수형태를 띤다고 주장하는 그룹의 연구들에서는 ¹¹C-Acetate의 청소율을 시간-방사능 곡선(time-activity curve, 이하 TAC) 중에서 후기부분은 제외시킨 채 초기부분만을 고려하여 적합시킨 결과를 이용하고 있기 때문에 후기부분이 지니는 의미를 간과할 수 있는 문제를 내포하고 있다.

다행스럽게도 몇몇 연구그룹들^{6,7,10,11)}을 통해서 ¹¹C-Acetate의 청소율이 안정상태(resting state)에서는 단일 지수함수형태에 더 가깝지만 자극을 받은 상태(stressed state)에서는 이중 지수함수형태에 더 가깝게 된다는 것이 보고된 바 있다. 이는 단일 지수함수형태와 이중 지수함수형태를 결정하는 생리학적 또는 병리학적 연결고리가 존재한다는 것을 암시해 준다고 볼 수 있다. 또한 Chin 등⁸⁾의 연구에서도 ¹¹C-Acetate를 이용해 심근의 산소 소모량을 측정할 때 단일 지수함수형태로 청소율을 평가하는 것이 유용한 방법이나 재순환된 ¹¹C에 의한 영향을 고려해야 한다고 밝히고 있다.

본 연구에서는 이러한 두 가지 지수함수형태 중 어느 하나로 결정되게 만드는 요인이 안정상태와 자극을 받은 상태로 대별되는 혈류역학적 상태에 의해 변하게 되는 ¹¹C-Acetate의 재순환이라고 가정하고 이것이 실제로 ¹¹C-Acetate의 TAC에 어떻게 영향을 미치는지 알아보고, 실제 심근에서 순수하게 소모되는 산소의 양만을 측정할 수 있도록 재순환되는 ¹¹C-Acetate의 양을 추정하는 방법을 수학적 추론을 통해 제시하고자 하였다. 아울러 이 방법을 통해 얻어진 정상 심근에서의 산소 소모량값이 기존의 도출된 값들과 비교하여 어느 정도 정확한지 판단해 보기로 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

임상적으로 심혈관 질환의 과거력이나 현재의 진단 또

는 관련증상이 없는 13명(ID: 1-13)의 남자 지원자들(평균연령 26.3±4.0세)을 대상으로 하였다. 이들 중 2명(ID: 3, 13)은 PET/CT 촬영과정에서의 오류 때문에 부분적으로 자료가 손실되었고 다른 2명(ID: 4, 6)은 밝혀지지 않은 원인에 의해 영상재구성(reconstruction)이 불가능하여 결과적으로 9명의 데이터만이 본 연구의 데이터로 활용되었다.

2. 재료 및 장비

방사성화합물로 925MBq의 ¹¹C-Acetate (가천의과대학고교 뇌과학연구소), 측정장비로 3차원 PET/CT (Biograph[®], 지멘스 메디컬 솔루션, 독일), 분석 소프트웨어로 재순환 교정법을 적용한 최적의 TAC를 계산하기 위해 MATLAB[®] v7.1 (Mathworks, 미국), 표 그리기 및 자료처리를 위해 EXCEL[®] 2007 (Microsoft, 미국), 자료의 통계처리를 위해 윈도우용 SPSS 15.0[®] (Apache Software Foundation, 미국) 등이 사용되었다.

3. 방법

기존의 단일구획모델을 변형시킨 수정 단일구획모델(modified one compartmental model)을 이용하고 재순환되는 ¹¹C를 제거하기 위한 재순환 교정법(recirculation correction)을 적용하였으며 TAC로부터 청소율 계산 시 단일 지수함수곡선으로 적합시켰다. 통계적 분석법으로 각 심장벽에서 얻어진 clearance rate에 대해서 정규성 검정(test of normality), 분산분석(ANOVA)을 시행하였으며 분산분석 결과 평균값에서 유의한 차이가 보이는 경우에는 그 원인을 밝혀내기 위해 사후분석(Post-Hoc, Scheffe's analysis)을 추가적으로 적용하였다. 전체 통계적 분석에서 사용된 *p*값은 0.05로 하였다.

1) 수정 단일구획모델(modified one compartmental model)

그림5A와 같은 단일구획모델은 그 단순함과 사용상의 용이성 때문에 많은 연구들에서 이미 오랫동안 사용되어 왔다.¹²⁻¹⁴⁾ 그러나 이 모델은 본래의 TAC가 단일 지수함수형태를 띤 경우에는 쉽게 이용이 가능하지만 이중 지수함수형태를 띤 경우에는 후반으로 갈수록 실제 TAC와 차이가 생기기 때문에 모든 경우에 일반적으로 사용하기 어려운 단점을 가지고 있었다.

이 단점을 극복하기 위하여 기존의 단일구획모델을 약간 수정하여 그림5B와 같이 수정 단일구획모델을 상정하였다. 식1은 이 수정 단일구획모델에서의 미분방정식이고 식2-A와 식2-B는 이 미분방정식의 일반해이다. 여기서 A, B와 C, D는 각각 K_1 과 k_2 또는 K_1 , k_2 , $4k_2$ 에 의해 결정

되는 상수이다.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - \kappa C_1(t) \quad \kappa = \begin{cases} k_2 & (t < \tau_0) \\ k_2 + \Delta k_2 & (t \geq \tau_0) \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} C_1(t) &= \exp[-\kappa t] \cdot \left[C_1(0) + K_1 \cdot \int_0^t C_a(s) \exp(\kappa s) ds \right] \quad \text{for } t < \tau_0 \\ &= \exp[-k_2 t] \cdot \left[C_1(0) + K_1 \cdot \int_0^t C_a(s) \exp(k_2 s) ds \right] \\ &= A(K_1, k_2) \cdot \exp[-k_2 t] + B(K_1, k_2) \end{aligned} \quad (2-A)$$

$$\begin{aligned} C_1(t) &= \exp[-\kappa t] \cdot \left[C_1(0) + K_1 \cdot \int_0^t C_a(s) \exp(\kappa s) ds \right] \quad \text{for } t \geq \tau_0 \\ &= \exp[-(k_2 + \Delta k_2) t] \cdot \left[C_1(0) + K_1 \cdot \int_0^{\tau_0} C_a(s) \exp(k_2 s) ds + K_1 \cdot \int_{\tau_0}^t C_a(s) \exp[(k_2 + \Delta k_2) s] ds \right] \\ &= \exp[-(k_2 + \Delta k_2) t] \cdot \left[C + K_1 \cdot \int_0^{\tau_0} C_a(s) \exp[(k_2 + \Delta k_2) s] ds \right] \\ &= C(K_1, k_2, \Delta k_2) \cdot \exp[-(k_2 + \Delta k_2) t] + D(K_1, k_2, \Delta k_2) \end{aligned} \quad (2-B)$$

(2) 재순환 함수(recirculation function)

수정 단일구획모델에서 얻은 결과를 적용하여 ¹¹C-Acetate의 청소율을 구하기 위해서는 재순환된 ¹¹C-Acetate 및 ¹¹C-Acetate 대사물(이하 재순환 ¹¹C)에 의해 심근 내에서 증가된 방사능을 보정해 줄 필요가 있다. 그런데 실제 재순환 ¹¹C의 양은 침습적인 방법에 의하지 않고는 알아내기가 거의 불가능하다. 침습적 방법을 사용한다고 하더라도 처음 투여된 ¹¹C-Acetate와 재순환 ¹¹C를 구별하는 것 또한 간단한 일이 아니다.

$$C_{re}(t) = \frac{FR \cdot I_0 \cdot t_{1/2}}{\ln 2} \left[1 - \exp\left[-\frac{(t - ATR) \ln 2}{t_{1/2}}\right] \right] \times f_{sup}(t - ATR) \quad (3)$$

본 연구에서는 이러한 어려움을 피하고 비침습적 방법으로 진행하기 위해 재순환 ¹¹C에 의한 방사능 증가를 나타내는 가상함수를 식3과 같이 도입하였다. 여기서 *I*₀는 ¹¹C-Acetate의 초기 투여속도, *FR* (fraction of recirculation)은 처음 투여된 ¹¹C-Acetate에 대한 재순환 ¹¹C의 비율, *ATR* (arrival time of recirculation)은 재순환 ¹¹C이 심근에 도달하는 시각을 의미한다. 이 함수는 재순환 ¹¹C이 심근에 도달하기 시작한 이후(t) > *ATR*)에는 연속적이고 일정하게 계속 도달한다는 것을 가정하였으며 좀더 자세한 유도과정은 부록을 참고하기 바란다.

3) 재순환 교정법(recirculation correction)

순수하게 심근에서 소모되는 ¹¹C-Acetate에 의한 청소

율을 알아내기 위해서는 재순환 ¹¹C의 정확한 양을 추정하여 교정하는 것이 가장 중요하다. 여기서는 재순환 ¹¹C가 제외된 순수한 ¹¹C-Acetate의 심근 내 청소율은 단일 지수 함수형태를 띤다는 것으로 가정하고 PET/CT 영상으로부터 얻은 TAC에서 재순환 ¹¹C에 의한 영향을 교정한 뒤 가장 단일 지수함수형태에 가까운 결과를 나타내는 재순환 함수 및 재순환 교정 후의 TAC를 이용하여 MVO₂를 계산하고자 하였다.

이를 위해 변수 *FR*을 0.0001에서부터 0.1까지 0.0001만큼씩 증가시키고 변수 *ATR*을 45초에서 1375초까지 5초 간격으로 증가시켜서 각 TAC당 1000×267 = 267000개의 재순환 함수들을 만들어 낸 뒤, 이들을 PET/CT 영상으로부터 얻은 TAC에서 뺀다. 이렇게 재순환 ¹¹C가 교정된 TAC들 중에서 단일 지수함수로 적합시켰을 때 MSE (mean square of errors)가 가장 작은 값을 가지는 경우의 재순환 함수를 실제 재순환 ¹¹C와 가장 가까운 것으로 간주하고 이 때의 재순환 함수와 TAC로부터 ¹¹C-Acetate의 청소율을 계산하였다.

4) 청소율(clearance rate, *k*₂)과 MVO₂ 사이의 관계

여러 연구들에서 ¹¹C-Acetate의 청소율과 MVO₂ 사이에는 선형적으로 연관되어 있다고 알려져 왔다. 이들 대부분은 동물실험을 통하여 동정맥 도자술로 실제 산소 소모량을 측정하여 이 둘의 관계를 찾아내었다.

$$k_2 = 0.036 \times MVO_2 + 0.021 \quad (4)$$

본 연구에서는 식4에서 표현된 것과 같이 1989년 Walsh¹⁾에 의해 제시된 ¹¹C-Acetate 청소율과 MVO₂ 사이의 관계식을 이용하여 ¹¹C-Acetate 청소율로부터 직접 MVO₂를 계산하였다.

5) 실험 절차

① 실험을 시작하기 전에 미리 지원자에게 실험내용에 대한 상세한 설명을 한 후 사전동의(informed consent)를 받는다. ② 지원자를 PET/CT 테이블 위에 눕히고 촬영준비를 한다. ③ 손목의 정맥을 통하여 ¹¹C-Acetate를 약 15초간 일정한 속도로 투여한 후 10 ml 정도의 생리식염수를 주입하여 주사기에 남은 ¹¹C-Acetate를 씻어낸다. ④ ¹¹C-Acetate를 투여하는 순간부터 24분 간 PET/CT 촬영을 한다. ⑤ 촬영 data로부터 iterative 방식으로 영상재구성을 한다. ⑥ 10초마다 12장, 이후 60초 마다 5장, 이후 120초 마다 3장, 그리고 이후 300초 마다 2장의 영상을 추

Table 1. ¹¹C-Acetate Clearance Rates (*k₂*) in Five Cardiac Walls

ID	<i>k₂</i> (sec ⁻¹)					
	Septum	Inferior	Lateral	Anterior	Entire	LVBP
1	0.0007	0.0007	0.0011	0.0011	0.0010	0.0046
2	0.0010	0.0008	0.0012	0.0008	0.0011	0.0055
5	0.0011	0.0009	0.0014	0.0008	0.0009	0.0052
7	0.0009	0.0008	0.0012	0.0008	0.0008	0.0052
8	0.0008	0.0006	0.0012	0.0009	0.0010	0.0055
9	0.0011	0.0006	0.0010	0.0007	0.0007	0.0057
10	0.0008	0.0006	0.0011	0.0012	0.0010	0.0051
11	0.0010	0.0012	0.0013	0.0009	0.0012	0.0061
12	0.0009	0.0008	0.0007	0.0008	0.0010	0.0052
AVR	0.0009	0.0008	0.0011	0.0009	0.0010	0.0053
SD	0.0001	0.0002	0.0002	0.0002	0.0002	0.0004

Table 2. Fraction of Recirculated ¹¹C (*FR*)

ID	<i>FR</i> (%)					
	Septum	Inferior	Lateral	Anterior	Entire	LVBP
1	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.68
2	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	2.11
5	0.01	0.01	2.98	0.01	0.01	0.35
7	0.01	0.01	5.05	0.01	0.01	0.63
8	0.01	0.01	0.12	1.84	0.01	0.50
9	0.24	0.01	0.01	0.01	2.99	0.49
10	0.01	0.01	0.01	0.09	0.01	0.38
11	0.01	0.69	0.01	0.01	0.01	0.28
12	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.55
AVR	0.04	0.09	0.91	0.22	0.34	0.66
SD	0.08	0.23	1.83	0.61	0.99	0.56

Table 3. Arrival Time of Recirculated ¹¹C (*ATR*)

ID	<i>ATR</i> (sec)					
	Septum	Inferior	Lateral	Anterior	Entire	LVBP
1	1375	1375	1375	1375	1375	125
2	1375	1375	1330	1375	1375	1205
5	1375	1375	1375	1375	1375	485
7	1375	1375	1370	1375	70	285
8	1375	1375	1000	1375	1375	700
9	110	1375	1375	1375	60	535
10	1375	1375	1375	360	1375	155
11	1375	1365	1375	1375	1375	785
12	110	1375	1375	1375	1375	705

출해 낸다. ⑦ 추출된 영상들 중에서 단축면상(short axis view)에 중격, 아래벽, 가쪽벽, 앞벽, 그리고 심실 내에 각각 사각형 모양의 관심영역(region of interest, 이하 ROI)을 잡고 심근 전체의 가운데 부분을 잇는 띠 모양의 ROI를 추가하여 잡은 뒤, TAC를 얻은 후 이로부터 ¹¹C-Acetate 청소율과 MVO₂를 계산한다.

결 과

Table 1에 나타낸 바와 같이 중격, 아래벽, 가쪽벽, 앞

벽, 전체벽 등 5개의 벽에 그린 ROI로부터 얻은 ¹¹C-Acetate 청소율은 각각 0.0009±0.0001 sec⁻¹, 0.0008±0.0002 sec⁻¹, 0.0011±0.0002 sec⁻¹, 0.0009±0.0002 sec⁻¹, 0.0010±0.0002 sec⁻¹이었다.

Table 2에 재순환 함수에 포함된 변수 *FR*의 최적화된 값을 나타내었다. *FR*은 가장 큰 값이 5.05%이나 대부분은 3.00% 미만이었다. 특히, *FR*이 0.01%인 경우는 재순환 ¹¹C가 TAC에 거의 아무런 영향을 주지 않았음을 의미한다고 볼 수 있다.

Table 3에 재순환 함수에 포함된 다른 변수인 *ATR*의

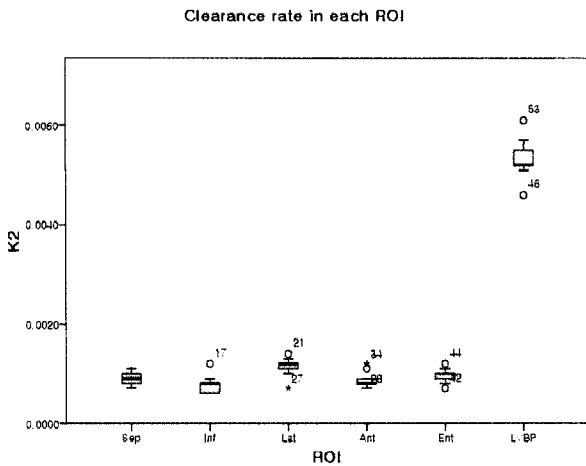


Figure 1. ^{11}C -Acetate clearance rates (k_{2s}) in five cardiac walls are around 0.0010 sec^{-1} and five times less than that in left ventricular blood pool (LVBP). ^{11}C -Acetate clearance rate in LVBP is greater because there is no absorption and metabolic process like in myocardium and so ^{11}C -Acetate escapes the left ventricle without any delay.

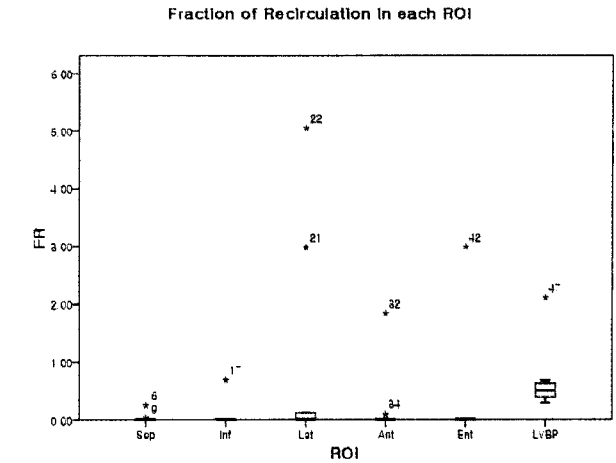


Figure 2. Fractions of recirculated ^{11}C (FR) are all less than 1.00% of total amount of the initially injected ^{11}C -Acetate except some outlying data points such as points with the index of 21, 22, 32, 34, 42 and 47, which means FR is very small.

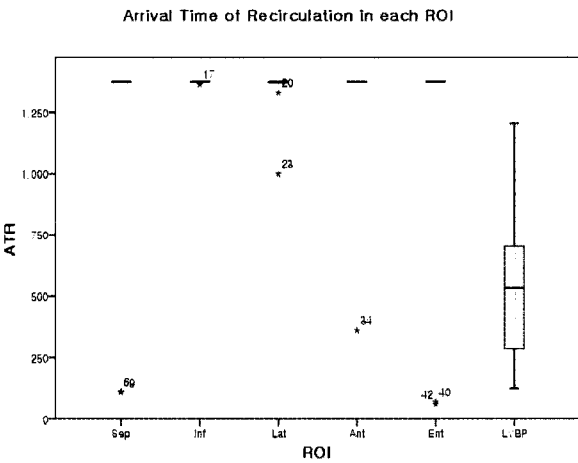


Figure 3. Most of arrival time of recirculated ^{11}C (ATR) are at 1375 sec except some outlying data points such as points with the index of 6, 9, 17, 20, 23, 34, 40 and 42, and appear greater than that of LVBP. This means recirculations do not show up in the middle of the observation time period, 45-1375 sec.

최적화된 값을 나타내었다. 대부분은 전체 촬영시간범위에서 가장 나중인 1375초로 나왔다($1264.4 \pm 335.2 \text{ sec}$). 이는 PET/CT 촬영 중에 재순환 ^{11}C 가 실제로 심근에 도달하지 않았음을 의미한다고 할 수 있다. Fig 1, 2, 3에 Table 1, 2, 3에 나타낸 결과들을 상자그림으로 나타내었다.

Table 4에는 앞에서 계산된 ^{11}C -Acetate 청소율로부터 얻은 MVO_2 의 값을 나타내었다. 5개의 심벽에서 각각 $3.18\text{-}4.64 \times 10^{-4} \text{ ml/g/sec}$, $1.91\text{-}3.94 \times 10^{-4} \text{ ml/g/sec}$, $4.31\text{-}6.40 \times 10^{-4} \text{ ml/g/sec}$, $2.84\text{-}4.53 \times 10^{-4} \text{ ml/g/sec}$,

$3.42\text{-}5.00 \times 10^{-4} \text{ ml/g/sec}$ 이었다.

가쪽벽의 MVO_2 가 다른 심벽의 MVO_2 보다 의미 있게 큰 값을 가지는지 판단하기 위하여 정규성 검사, 분산분석(ANOVA), 사후분석(post-hoc analysis)을 시행하였다. 표5A의 분산분석 결과 5개 심벽에서의 MVO_2 는 그 평균값이 모두 같지는 않다는 사실을 알 수 있었으며 표5B에 나타낸 바와 같이 사후분석에서 가쪽벽의 MVO_2 가 아래벽의 MVO_2 보다 유의하게 같지 않음을 알 수 있었다. 이로부터 가쪽벽의 산소 소모량이 아래벽의 산소 소모량보다 의미 있게 차이가 나기 때문에 분산분석에서 평균값이 모두 같지 않다는 결과가 나온 것임을 알 수 있었다.

고 찰

본 연구의 목적은 재순환 교정법과 수정 단일구획모델을 사용하여 MVO_2 를 평가하고 ^{11}C -Acetate 청소율에 재순환 ^{11}C 가 미치는 영향을 밝혀내는 것이었다.

^{11}C -Acetate 청소율이 단일 지수함수형태와 이중 지수함수형태로 나타날 수 있다는 이중적 견해를 설명해 줄 수 있는 중요한 인자는 재순환 ^{11}C 이라는 것을 알 수 있었다. 즉, 안정상태에서의 재순환 ^{11}C 는 ^{11}C -Acetate 청소율에 미치는 영향이 미미하다고 할 수 있는데 이는 기존의 연구 결과들^{6,7,10,11} 과도 일치하는 것이다.

결과에서 각 관심영역에서의 ^{11}C 청소율의 전체 평균값은 $0.0009 \pm 0.0002 \text{ sec}^{-1}$ 로 나타났는데 이는 Wu YW et al. (2008)¹⁵가 보고한 control의 청소율값 $0.059 \pm 0.007 \text{ min}^{-1}$ 과는 8% 정도의 차이를 보이니 샘플의 크기($n=9$ vs 14)와

Table 4. MVO₂s Calculated in Each Region of Interest (ROI)

	Septum	Inferior	Lateral	Anterior	Entire	LVBP
AVR k_2 ($\times 10^{-4}$ sec ⁻¹)	9.22	7.78	11.33	8.89	9.67	53.44
LB of k_2 in 95% CI ($\times 10^{-4}$ sec ⁻¹)	8.15	6.30	9.80	7.65	8.51	50.20
UB of k_2 in 95% CI ($\times 10^{-4}$ sec ⁻¹)	10.29	9.26	12.87	10.13	10.82	56.69
Estimated MVO ₂ ($\times 10^{-4}$ sec ⁻¹)	3.91	2.92	5.35	3.68	4.21	-
LB of MVO ₂ ($\times 10^{-4}$ ml/g/sec)	3.18	1.91	4.31	2.84	3.42	-
UB of MVO ₂ ($\times 10^{-4}$ ml/g/sec)	4.64	3.94	6.40	4.53	5.00	-
T _{1/2} from AVR k_2 (min)	12.5	14.9	10.2	13.0	12.0	2.2

Table 5A. Results of ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value
Between Groups	0.000	4	0.000	5.222	0.002
Within Groups	0.000	40	0.000		
Total	0.000	44			

This shows that all the mean values of the clearance rates from each cardiac wall are not always same and that there will be at least one cardiac wall which has a significantly different mean value from those of others.

Table 5B. Results of Post-Hoc Analysis (Scheffe's analysis)

(I) factors	(J) factors	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-value	95% Confidence Interval	
					Upper Bound	Lower Bound
Septum	Inferior	0.0001444	0.0000803	0.527	-0.0001147	0.0004036
	Lateral	-0.0002111	0.0000803	0.163	-0.0004703	0.0000481
	Anterior	0.0000333	0.0000803	0.996	-0.0002259	0.0002925
	Entire	-0.0000444	0.0000803	0.989	-0.0003036	0.0002147
Inferior	Septum	-0.0001444	0.0000803	0.527	-0.0004036	0.0001147
	Lateral	-0.0003556	0.0000803	0.003	-0.0006147	-0.0000964
	Anterior	-0.0001111	0.0000803	0.751	-0.0003703	0.0001481
	Entire	-0.0001889	0.0000803	0.257	-0.0004481	0.0000703
Lateral	Septum	0.0002111	0.0000803	0.163	-0.0000481	0.0004703
	Inferior	0.0003556	0.0000803	0.003	0.0000964	0.0006147
	Anterior	0.0002444	0.0000803	0.074	-0.0000147	0.0005036
	Entire	0.0001667	0.0000803	0.380	-0.0000925	0.0004259
Anterior	Septum	-0.0000333	0.0000803	0.996	-0.0002925	0.0002259
	Inferior	0.0001111	0.0000803	0.751	-0.0001481	0.0003703
	Lateral	-0.0002444	0.0000803	0.074	-0.0005036	0.0000147
	Entire	-0.0000778	0.0000803	0.917	-0.0003370	0.0001814
Entire	Septum	0.0000444	0.0000803	0.989	-0.0002147	0.0003036
	Inferior	0.0001889	0.0000803	0.257	-0.0000703	0.0004481
	Lateral	-0.0001667	0.0000803	0.380	-0.0004259	0.0000925
	Anterior	0.0000778	0.0000803	0.917	-0.0001814	0.0003370

This shows there is a significant difference in the mean values of the clearance rates between the inferior and the lateral walls.

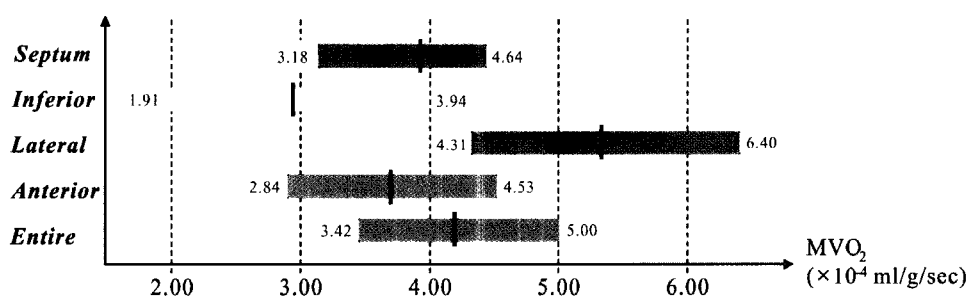


Figure 4. Reference ranges of MVO₂ in five walls are obtained from 95% confidence intervals of MVO₂s. Any two reference ranges are partially overlapped except the case of lateral and inferior walls. MVO₂ in the lateral wall seems to be higher than that in the inferior wall.

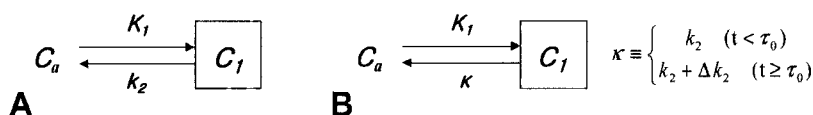


Figure 5. (A) The one-compartmental tracer kinetic model, where C_a and C_1 mean concentrations of ^{11}C -Acetate and its metabolites in LVBP and myocardial tissue, respectively. k_1 is the rate constant of ^{11}C -Acetate moves from C_a to C_1 and k_2 is the rate constant of ^{11}C -Acetate moves in the opposite direction. (B) The modified one-compartmental tracer kinetic model with k_2 in one-compartmental tracer kinetic model changed to k . k has two different values, k_2 and $k_2 + \Delta k_2$ before and after time τ_0 , respectively. This configuration is made under the assumption that recirculation comes back into C_a at τ_0 and it continues constantly.

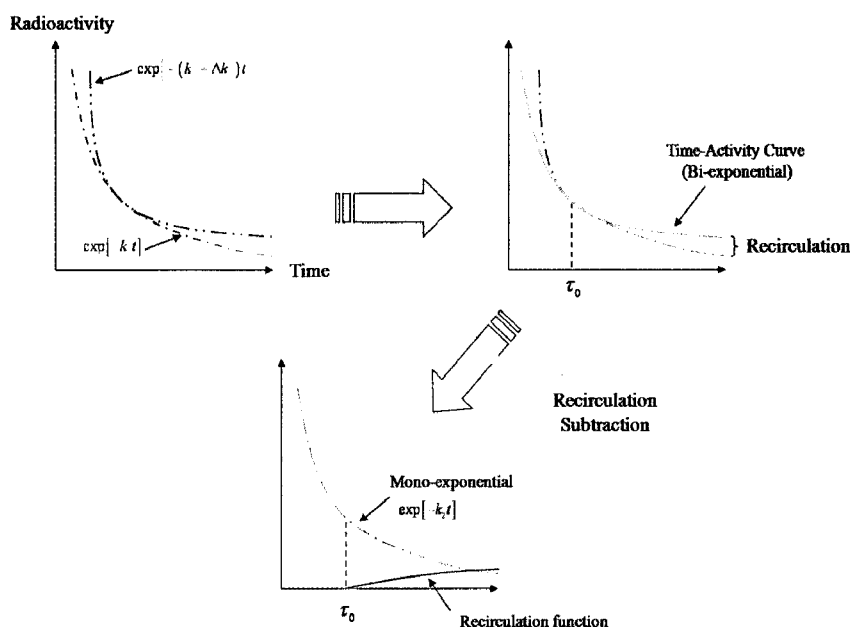


Figure 6. Recirculation correction method: Time-activity curve (TAC) shows a dual exponential curve as the result from the modified one-compartmental tracer kinetic model. If an appropriately selected recirculation function is obtained, the TAC can be changed to a mono-exponential curve by subtracting the recirculation function.

표준편차 등을 고려한다면 8%라는 차이는 실제보다 어느 정도 과장된 것이라 생각할 수 있겠다.

본 연구에서 정맥으로 투여된 ¹¹C-Acetate는 먼저 우심방과 우심실을 거쳐 폐순환을 한 뒤, 좌심방과 좌심실을 통과하여 그 일부는 관상동맥으로 들어가고 대부분은 대동맥으로 들어가 전신순환을 하게 된다. 이렇게 재순환된 ¹¹C에는 심근에서 대사된 ¹¹C-Acetate의 대사물 뿐만 아니라 전신순환 과정에서 대사된 ¹¹C-Acetate 대사물과 대사되지 않은 ¹¹C-Acetate 모두가 포함된다. 반면에 관상동맥으로 투여하는 경우에는 대부분의 ¹¹C-Acetate가 심근을 지나는 동안 대사가 되더라도 우심방에 도달하면서 다른 혈류와 섞여 낮은 농도로 희석되므로 이후 전신순환을 마치고 되돌아오는 재순환 ¹¹C는 상대적으로 적어 TAC에 미치는 영향을 줄일 수 있는 장점이 있다. 따라서 관상동

맥으로 투여하는 경우와 비교해 볼 때 정맥으로 ¹¹C-Acetate를 투여하는 경우에는 재순환 ¹¹C가 상대적으로 많아 정확한 ¹¹C-Acetate 청소율을 계산해 내기가 더 어렵다. 그럼에도 불구하고 정맥을 통한 ¹¹C-Acetate 투여가 여전히 선호되는 이유는 관상동맥을 통한 투여보다 침습적 접근에 따른 합병증의 가능성이 훨씬 덜하기 때문이다.

본 연구결과에서 가쪽벽의 산소 소모량이 아래벽의 산소 소모량보다 유의하게 많은 것으로 나타났다. 현재까지는 심벽의 어느 부위가 다른 부위보다 특별히 산소 소모량이 많다고 하는 연구보고가 없는 점을 볼 때 가쪽벽의 산소 소모량이 유의하게 많은 것은 새로운 사실이라고 생각되나 어떠한 이유로 인해 이러한 결과가 나온 것인지는 알 수가 없었다. 다만, 심벽에 있어서 모세혈관(capillary vessels)이나 세정맥(venules), 유두근(papillary muscle)

의 분포 등이 이와 관련 있을 것이라 추측되나 정확한 원인을 파악하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이라 생각된다.

한 계

본 연구에서는 안정상태에서의 MVO₂만을 평가하였고 자극을 받은 상태에서는 MVO₂의 값이 어떻게 변하는지는 실험에 포함되지 않았다. 안정상태의 결과만으로는 ¹¹C-Acetate 청소율에 대한 이중적 견해를 설명해 줄 수 있는 중요인자가 재순환 ¹¹C이라는 주장을 완전히 지지해 주지 못한다. 즉, 기존의 연구결과에서도 나타난 바와 같이 안정상태에서의 ¹¹C-Acetate 청소율이 단일 지수함수 형태를 가진다는 사실은 증명이 되었으나 자극을 받으면 재순환 ¹¹C에 의해 ¹¹C-Acetate 청소율이 이중 지수함수 형태로 바뀐다는 것을 함께 보여 주어야 한다. 본 연구에서는 이러한 자극 받은 상태를 구현할 실험준비가 갖추어지지 않아 진행하지 못하였는데 추후 다른 연구자들에 의해 이 부분에 관한 증명이 이루어지기를 기대해 본다.

재순환 교정에 사용된 재순환 함수는 신중하게 설정하였으나 많은 복잡한 조건들을 단순화하였기 때문에 실제와는 차이가 있는 결과를 가져올 수도 있다. 이러한 단점은 이후 많은 연구를 통해 좀더 현실을 가깝게 반영한 재순환 함수를 상정함으로써 보다 좋은 결과를 기대할 수 있으리라 생각한다.

본 연구에서는 흘러내림효과(spill-over effect)와 부분체적효과(partial volume effect)에 대한 교정을 시행하지 않았다. ¹¹C-Acetate 청소율은 심근에서 존재하는 ¹¹C-Acetate의 변화량에 직접 관계될 뿐 그 방사능활성도의 절대값과는 무관하기 때문에 이 절대값에 영향을 주는 흘러내림효과와 부분체적효과는 고려할 필요가 없다고 판단하였다. 그러나 이들 효과가 아무리 의미가 없다고 할지라도 이 두 가지 효과로 인해 연구결과가 왜곡될 가능성마저 완전히 배제할 수는 없다고 생각된다.

본 연구에서는 심전도 동기화(ECG-gated) PET/CT 영상이 불가능한 PET/CT가 사용되었기 때문에 심장의 움직임에 의해 발생하는 ¹¹C-Acetate의 방사능활성도의 번짐효과(blurring effect)를 교정할 방법이 없었다. 그러나 번짐효과의 경우에도 MVO₂의 평가 자체가 ¹¹C-Acetate의 절대값보다는 시간적 변화량에 의존한다는 측면에서 볼 때 결과에 큰 영향을 미치지 않을 것이라 판단이 되나 심전도 동기화가 가능하다면 좀더 정확한 결과를 기대할 수 있을 것이다.

본 연구에서 MVO₂값을 구해내기 위해 사용한 식4는 동물실험에서 얻은 자료를 바탕으로 추정된 식으로서 직접 인체실험에서 얻은 자료를 이 식에 직접 적용하는 것 자체는 분명 이치에 맞지 않는다. 그러나 과거에 여러 연구자들도 언급했던 것처럼 ¹¹C의 청소율과 MVO₂ 간의 관계를 직접 인체실험을 통해 얻기란 윤리적이거나 현실적으로 볼 때 거의 불가능한 일이기 때문에 차선택으로 식4를 이용한 것이다. 따라서 본 연구는 MVO₂ 자체를 정확하게 얻기 보다는 이를 얻기 위한 중간과정, 즉 재순환 교정에 그 초점을 맞춘 것임을 다시 한번 밝힌다.

결 론

¹¹C-Acetate와 3차원 PET/CT를 사용하여 심근의 산소 소모량을 비침습적으로 평가할 수 있었으며 이 방법을 통해 심장의 국소 또는 전체의 심근기능 평가도 가능하다.

¹¹C-Acetate의 청소율 변화는 혈류역학적인 상태에 따라 단일 지수함수형태와 이중 지수함수형태로 나타날 수 있으며 혈류의 흐름이 안정한 안정상태에서는 재순환된 방사성 ¹¹C에 의한 영향이 거의 없기 때문에 시간-방사능 곡선(TAC)은 기본적으로 단일 지수함수형태를 가지게 된다.

요 약

목적: 정상 성인에서 심근의 산소 소모량에 대한 참오 범위를 구하고 시간-방사능 곡선(time-activity curve, TAC)에 재순환이 어떤 영향을 미치는지 알아보기 위하여 재순환 교정법과 수정 단일구획모델을 적용하여 심근 내 산소 소모량을 계산하고자 하였다. **대상 및 방법:** 평균연령 26.3±4.0세인 9명의 지원자들에서 925 MBq (25mCi)의 ¹¹C-Acetate (가천의과학대학교 뇌과학연구소)와 PET/CT (Biograph 6, 독일 지벤스사)를 사용하여 심근 산소 소모량을 계산하였다. 자료의 분석을 위하여 MATLAB[®] v7.1 (Mathworks, Inc., 미국), Excel[®] 2007 (Microsoft, 미국), SPSS[®] v12.0 (Apache Software Foundation, 미국) 등의 소프트웨어들을 사용하였다. PET/CT로 촬영한 영상으로부터 10초마다 12장, 다음 60초마다 5장, 다음 120초마다 3장, 그리고 마지막으로 300초마다 2장 등 0초일 때 1장을 포함하여 총 23개 프레임을 추출하였다. 수정 단일구획모델과 재순환 교정법을 적용하였다. 통계적 분석방법으로 정규성 검정, 분산분석(ANOVA), 사후분석(Post-Hoc analysis) 등을 이용하였고 p값으로 0.05를 적용하였다. 결

과: 심근 산소 소모량의 참고범위는 중격, 아래벽, 가쪽벽, 앞벽, 전체벽에서 각각 3.18-4.64 ×10⁻⁴ ml/g/sec, 1.91-3.94 ×10⁻⁴ ml/g/sec, 4.31-6.40 ×10⁻⁴ ml/g/sec, 2.84-4.53 ×10⁻⁴ ml/g/sec, 3.42-5.00 ×10⁻⁴ ml/g/sec 등으로 계산되었다. 또한 시간-방사능 곡선의 형태에 관한 기존의 이중적 견해는 결국 재순환된 ¹¹C-Acetate 때문이며 이 재순환을 교정하면 곡선은 근본적으로 단일 지수함수 형태를 띤다. 결론: ¹¹C-Acetate 및 3차원 PET/CT로 심근의 산소 소모량을 효율적으로 평가할 수 있으며 안정상태에서는 재순환된 ¹¹C가 거의 존재하지 않기 때문에 시간-방사능 곡선에 의미 있는 영향을 미치지 않는다.

• 약어 및 표시 설명

- LVBP = Left Ventricular Blood Pool
- AVR = Average
- SD = Standard Deviation
- UB = Upper Bound
- LB = Lower Bound
- FR = Fraction of Recirculated ¹¹C
- ATR = Arrival Time of Recirculated ¹¹C
- CI = Confidence Interval
- ROI = Region Of Interest
- T_{1/2} = Half life

부록 1.

재순환 함수(recirculation function)의 유도

만약 매우 짧은 시간 동안 순간적으로 반감기 t_{1/2}인 방사능 물질을 투여하는 경우, 방사능량 다음 식과 같이 시간에 따라 감소하게 된다.

$$R(t) = R_0 \cdot \exp\left(-\frac{t \ln 2}{t_{1/2}}\right) \tag{A1}$$

여기서 R₀는 처음 투여된 방사능량이고 R(t)는 시각 t > 0에서의 방사능량을 의미한다.

우선, 재순환 ¹¹C가 연속적이며 일정하다고 가정한다(연속-일정 가정). 실제로 이러한 가정은 맞지 않을 수 있다. 즉, ¹¹C-Acetate의 일부는 심근과 전신의 말초조직에서 대사가 되고 다른 일부는 이러한 대사과정을 거치지 않을 수 있다. 이렇게 모든 재순환 ¹¹C는 ¹¹C-Acetate의 대사물 형태와 순수 ¹¹C-Acetate를 포함하는데 전신순환과 폐순환을 거치는

동안 일부가 신장에서 노로 배출되거나 폐에서 호흡을 통해 빠져나가기도 한다. 따라서 재순환 ¹¹C는 오히려 불연속적이거나 일정하지 않을 가능성이 더 많다.

그럼에도 불구하고 연속-일정 가정이 적용될 수 있는 이유는 이러한 불연속 또는 불일정은 전신순환이나 폐순환의 긴 과정 동안 희석되어 매우 작게 나타날 것이기 때문이다. 이에 대한 실험적 확인은 침습적 방법을 통하여야 가능하므로 본 연구에서는 생략하였다.

연속-일정 가정 하에서 재순환 ¹¹C가 심근에 도달하기 시작하면 축적되어 결국 심근 내의 전체 방사능량을 증가시키게 된다. 여기서 시각 t에서의 증가된 방사능량을 C_{rel}(t)라고 하고 일정한 재순환 ¹¹C 내의 방사능량을 I라고 하면, C_{rel}(t)는 시각 0에서 t까지 순간적으로 투여된 방사능 물질에 의한 방사능량을 적분함으로써 다음과 같이 얻을 수 있다.

$$C_{rel}(t) = \int_0^t I \cdot \exp\left(-\frac{t \ln 2}{t_{1/2}}\right) dt = \frac{I \cdot t_{1/2}}{\ln 2} \left[1 - \exp\left(-\frac{t \ln 2}{t_{1/2}}\right)\right] \text{ for } t \geq 0 \tag{A2}$$

재순환이 심근에 도달하는 시각을 τ₀라고 하면 식A2는 다음과 같이 다시 쓸 수 있다.

$$C_{rel}(t) = \frac{I \cdot t_{1/2}}{\ln 2} \left[1 - \exp\left[-\frac{(t - \tau_0) \ln 2}{t_{1/2}}\right]\right] \times f_{step}(t - \tau_0) \text{ for } t \geq 0 \tag{A3}$$

여기서 f_{step}(t)는 단위계단함수 (the unit step function)라고 하며 다음과 같이 정의된다.

$$f_{step}(t) \equiv \begin{cases} 1 & \text{for } t \geq 0 \\ 0 & \text{for } t < 0 \end{cases} \tag{A4}$$

FR과 ATR을 얻기 위하여 I = FR × I₀, τ₀ = ATR 라고 하면 최종적으로 다음의 식이 얻어진다.

$$C_{rel}(t) = \frac{FR \cdot I_0 \cdot t_{1/2}}{\ln 2} \left[1 - \exp\left[-\frac{(t - ATR) \ln 2}{t_{1/2}}\right]\right] \times f_{step}(t - ATR) \text{ for } t \geq 0 \tag{A5}$$

여기서 I₀는 처음 투여되는 ¹¹C-Acetate의 투여속도를 의미한다.

References

1. Buxton DB, Schwaiger M, Nguyen A, Phelps ME, and Schelbert HR. Radiolabeled Acetate as a Tracer of Myocardial Tricarboxylic Acid Cycle Flux, *Circulation Research* 1988; 63:628-34.
2. Walsh MN, Geltman EM, Brown MA, Henes CG, Weinheimer

- CJ, Sobel BE, and Bergmann SR, Noninvasive Estimation of Regional Myocardial Oxygen Consumption by Positron Emission Tomography with Carbon-11 Acetate in Patients with Myocardial Infarction, *J Nucl Med* 1989;30:1798-808.
3. Buxton DB, Nienaber CA, Luxen A, Ratib O, Hansen H, Phelps ME, and Schelbert HR, Noninvasive Quantitation of Regional Myocardial Oxygen Consumption In Vivo With [1-¹¹C]Acetate and Dynamic Positron Emission Tomography, *Circulation* 1989; 79:134-42.
 4. Armbrecht JJ, Buxton DB, Brunken RC, Phelps ME, and Schelbert HR, Regional Myocardial Oxygen Consumption Determined Noninvasively in Humans With [1-¹¹C]Acetate and Dynamic Positron Tomography, *Circulation* 1989;80:863-72.
 5. Henes CG, Bergmann SR, Walsh MN, Sobel BE, and Geltman EM, Assessment of Myocardial Oxidative Metabolic Reserve with Positron Emission Tomography and Carbon- 11 Acetate, *J Nucl Med* 1989;30:1489-99.
 6. Armbrecht JJ, Buxton DB, and Schelbert HR, Validation of [1-¹¹C]Acetate as a Tracer for Noninvasive Assessment of Oxidative Metabolism With Positron Emission Tomography in Normal, Ischemic, Postischemic, and Hyperemic Canine Myocardium, *Circulation* 1990;81:1594-605.
 7. Buck A, Wolpers HG, Hutchins GD, Savas V, Mangner TJ, Nguyen N, and Schwaiger M, Effect of Carbon-11-Acetate Recirculation on Estimates of Myocardial Oxygen Consumption by PET, *J Nucl Med* 1991;32:1950-7.
 8. Chin K. NG, Huang SC, Schelbert HR, and Buxton DB, Validation of a model for [1-¹¹C] acetate as a tracer of cardiac oxidative metabolism, *Am J Physiol* 1994;266:1304-15.
 9. Hata T, Nohara R, Fujita M, Hosokawa R, Lee L, Kudo T, et al., Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ¹¹C acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion, *Circulation* 1996;94:1834-41.
 10. Sun KT, Chen K, Huang SC, Buxton DB, Hansen HW, Kim AS, et al., Compartment model for measuring myocardial oxygen consumption using [1-¹¹C] acetate, *J Nucl Med* 1997;38:459-66.
 11. Visser FC, Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate, *Coron Artery Dis* 2001;12(suppl 1):S12-8.
 12. Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, Aston JAD, and Cunningham VJ, Positron Emission Tomography Compartmental Models: A Basis Pursuit Strategy for Kinetic Modeling, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2002;22:1425-39.
 13. Price JC, Principles of tracer kinetic analysis, *Neuroimag Clin N Am* 2003;13:689-704.
 14. Carson RE, Tracer Kinetic Modeling in PET, *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*, Springer (2004), Chapter 6, 127-59.
 15. Wu YW, Naya M, Tsukamoto T, Komatsu H, Morita K, Yoshinaga K, et al., Heterogeneous Reduction of Myocardial Oxidative Metabolism in Patients With Ischemic and Dilated Cardiomyopathy Using C-11 Acetate PET, *Circ J* 2008;72: 786-92.