

Original Article

^{18}F -Sodium fluoride PET 이용한 심장 석회화 정량평가에 대한 고찰

연세의료원 세브란스병원 핵의학과

최용훈 · 이승재 · 강천구 · 임한상 · 김재삼

The Quantitative Evaluation of Cardiac Calcification Using ^{18}F -Sodium fluoride PET/CT

Yong Hoon Choi, Seung Jae Lee, Chun Goo Kang, Han Sang Lim and Jae Sam Kim

Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Purpose Although computed tomography (CT) is used for coronary artery calcification, it is difficult to differentiate between high risk microcalcifications. Studies have shown that ^{18}F -sodium fluoride (^{18}F -NaF) is very useful for the diagnosis of microcalcifications. In this study, we aimed to evaluate the usefulness of ^{18}F -NaF PET imaging in quantitative evaluation of calcification.

Materials and Methods A total of 45 patients (67.1 ± 6.9 years old) were injected with 250 MBq of ^{18}F -NaF for 1 hour and images were acquired for 30 minutes. All patients underwent CT angiography (CTAngiography, CTA) before the PET scan. The SUVmax of calcification was measured and the background radioactivity of the left atrium was measured to determine Target to Background (TBR) and quantitatively analyzed. High risk group was classified through ROC curve (Receiver Operating Characteristic Curve).

Results There were 226 coronary artery calcifications in the cohort and SUVmax was 1.15 ± 0.39. Of the 28 patients (62%), 58 were classified as high risk (TBR > 1.25). The remaining 168 were TBR ≤ 1.25.

Conclusion ^{18}F -NaF PET images were available for quantitative assessment of microcalcifications and could be classified into high-risk groups. The combination of angiographic CT and ^{18}F -NaF PET may be a new method for early diagnosis of high-risk microcalcifications.

Key Words ^{18}F -NaF, CT angiography (CTA), SUVmax, Target to Background (TBR)

서 론

2017년 통계청 발표에 따르면 한국인의 사망원인 중에서 심장질환이 2위의 사망률을 차지하고 있다.¹⁾ 뿐만 아니라 세계보건기구 조사에서 심혈관질환은 전 세계 사망원인 1위로 보고되었으며 이는 심장질환이 인류를 위협하는 질환으로 직면하게 되었음을 시사하는 바이다.

심장질환의 종류는 다양하게 존재하며 그중 관상동맥 질환

은 심근경색이나 말초혈관질환을 일으키는 질환이다. 심장 근육에 혈류를 공급하는 관상동맥에 지방성분이나 플라그가 침착되어 동맥경화를 유발한다. 위험요인으로 고혈압, 고지혈증, 당뇨 등으로 잘 알려져 있으나 갈숨 침착되는 석회화에 의해서도 발병할 수 있다고 보고되고 있다.²⁾

관상동맥내의 석회화를 진단하는 검사로 컴퓨터단층촬영 (computed tomography, CT)을 사용한다.³⁾ 촬영 후 재구성된 영상에서 130HU 역치로 포함되는 영역을 밀도와 혈관 위치에 따라 점수화하여 평가한다. 하지만 CT에서는 해부학적으로 거대석회화 위주로 나타나기 때문에 고위험군인 미세석회화 진단에는 한계가 있어 정확한 판단에 어려움이 존재한다.

인체에서 석회화가 진행되는 생리적인 원리를 이용하여 미세석회화 진단을 할 수 있다. 뼈와 석회화의 요소 중 하나인 수산화인회석(Hydroxyapatite)에 ^{18}F -NaF가 수산기 이온(OH⁻)

• Received: September 16, 2019 Accepted: October 27, 2019
• Corresponding author: **Yong Hoon Choi**
• Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 120-749, Korea
Tel: +82-2-2228-4852, Fax: +82-2-2227-7062
E-mail: cyhherogood@yuhs.ac

교환을 하여 수산화인회석 결정에 집적한다. 석회화는 처음 염증반응이 일어나고 미세석회화가 진행된 후 거대석회화로 시간에 따라 진행하게 된다.⁴⁾ 석회화가 이미 진행된 거대석회화에선 플라그가 안정화에 돌입하여 플라그 파열의 위험이 낮은 반면 염증이나 미세석회화상태에서는 플라그 파열의 위험이 높아 심근경색 등을 유발할 수 있기 때문에 이 시기를 고위험군으로 분류한다.⁵⁾

따라서 본 논문에서는 미세석회화에만 집적이 되는 생리적인 원리를 이용하여 ¹⁸F-NaF PET을 촬영하고 정량분석을 통하여 고위험군 분류에 유용성이 있는지 알아보고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 장비 및 대상

장비는 Discovery 710(GE Healthcare, MI, USA)를 사용하였다(Fig. 1). 대상은 45명(Male 31, Female 11)으로 나이는 평균 67.1±6.9 세였다. 기간은 2017년도 12월부터 2018년도 9월까지였고 대상자의 선별은 관상동맥질환이 있거나 이전에 혈관재건술을 실시한 환자였다. Workstation은 MIMvista (software version 6.5) (MIM Software Inc., Cleveland, OH, USA)을 사용하였으며 통계분석은 SPSS와 Medcalc를 사용하였다.



Fig. 1. Discovery 710 PET/CT Scanner was used for acquisition.

2. 연구 방법

환자는 검사 전 8시간 이상의 금식을 시행하였고 500-1,000 mL 이상의 충분한 수분을 섭취한 상태로 촬영하였다. CT는 관전압 120 kVp, 관전류 40 mA, 슬라이스 두께(Slice Thickness) 3.75 mm, 회전시간(Rotation Time) 0.5 sec로 설정하였다. ¹⁸F-NaF를 250 MBq 주입하고 1시간 동안 안정을 취

한 뒤 single bed로 30분씩 획득하였으며 영상의 재구성은 OSEM기법인 VPHD(VUE Point High-Definition)로 영상을 재구성하였다. 모든 환자는 주사 전 맥박을 측정하였고 분당 60회 초과 시 Beta blocker를 구강 투여하여 60회 미만으로 통일하였다. 영상의 질을 고려하여 30분의 영상을 획득하였는데 심장은 계속 움직이는 장기이므로 다양한 보정방법을 적용하였다. 심전도(Electrocardiography, ECG)와 Respiratory gate machine 으로 동시 Gating하여 영상을 획득하였다(Fig. 2). 그 후 각각 영상재구성을 4개와 10개의 phase로 나누어 적용하였고 각각의 영상들을 참조하여 영상을 분석하였다. 모든 환자는 ¹⁸F-NaF PET 검사 전 혈관조영증강CT를 촬영하였고 이후 PET 영상과 정합하여 병변을 확인한 뒤 SUV를 측정하여 정량분석하였다. 영상의 정합은 MIMvista workstation를 이용하여 흉골, 척추 그리고 큰 혈관을 기준으로 3명의 의사와 2명의 방사선사가 수동으로 정합하였다(Fig. 3).



Fig. 2. ECG & Respiratory Gate machine.

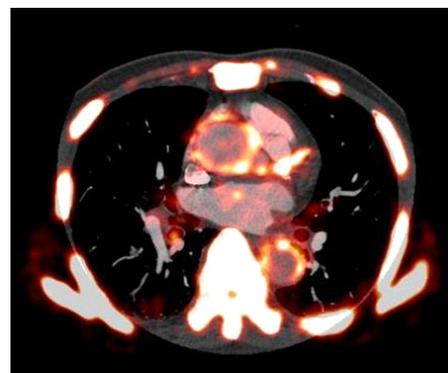


Fig. 3. Manually registration using MIM software.

3. 영상 분석

SUVmax를 측정하고 좌심방의 SUVmean으로 SUVmax를 나눈 TBR(Target to Background)을 도출 하였다 정량분석 하였다. MIMvista workstation를 사용하여 병소 부위에 체적관심영역(Volume of interest, VOI)을 설정한 다음 SUVmax를 각각 측정하였고 SUVmean은 CT axial 영상에서 좌심방이 넓

게 나오는 위치에 지름 10 mm의 부분관심영역(Region of interest, ROI)을 설정한 뒤 측정하였다. 병소의 확인은 3명의 핵의학 판독의가 Blind test로 하였고 TBR과의 ROC 곡선 (Receiver Operating Characteristic Curve) 분석을 하여 도출된 Cutoff value로 고위험군 미세석회화를 분류하였다.

결 과

1. 통계 분석

정합영상에서 관상동맥 플라그는 226개로 나왔으며 28명에서 58개가 고위험군으로 (TBR>1.25)분류 되었다. ROC Curve 분석 결과 AUC가 0.981로 나왔고 Cutoff value가 1.25 초과로 나타났다.(Fig. 4).(Table. 1).

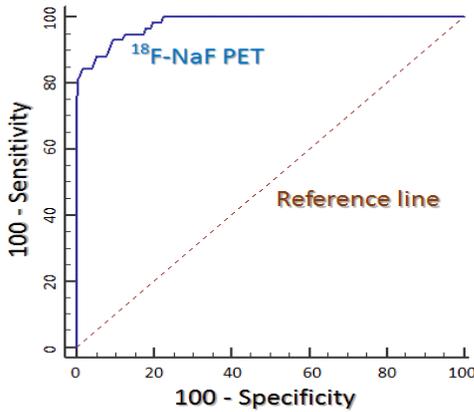


Fig. 4. The graph shows the ROC Curve.

Table 1. The table shows ROC Curve analysis results.

Diameter	Hot Spheres
Arear under the ROC Curve (AUC)	0.981
Standard Error	0.00732
95% Confidence interval	0.953 to 0.994
Z-statistic	65.675
Cut-off value	> 1.25
Significance level p (Area=0.5)	< 0.0001

그리고 민감도, 특이도, 위양성, 위음성, 정확도에 대한 모든 결과가 90% 이상 결과를 나타내었다.

2. 임상 증례

임상 환자에서 관상동맥내의 미세석회화가 ¹⁸F-NaF PET에서 육안적인 분별이 용이하였고 TBR 정량분석에 의한 고위험군 분류에도 유용한 검사임을 입증할 수 있었다(Fig. 5).

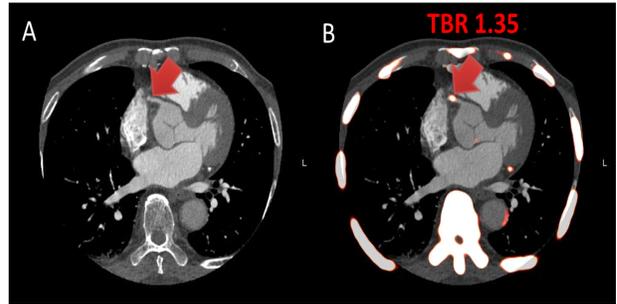


Fig. 5. It's difficult to distinguish microcalcification in CT angiography. (A) Lesion with increased tracer uptake was identified in the proximal right coronary artery, lesion TBR 1.35. (B)

반면 혈관조영증강CT상에서는 거대석회화 검출에 용이하였다. 두 영상을 상호 보완하여 석회화의 분포를 잘 파악한다면 위험군 분류와 석회화의 진행 상태를 확인할 수 있어 환자에게 더 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이다(Fig. 6).

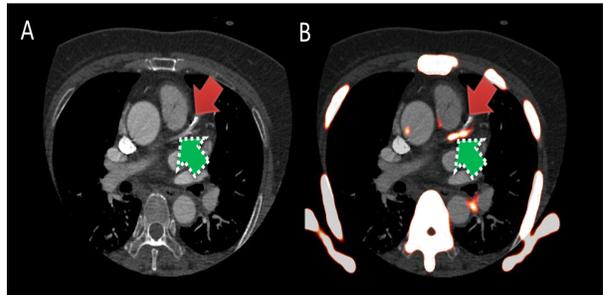


Fig. 6. Upper-arrow shows the macrocalcification, (A) Down-arrow shows the microcalcification, (B)

고찰 및 결론

¹⁸F-NaF PET은 미세석회화를 진단하는데 유용하고 고위험군 분류에도 높은 민감도를 지니는 등 다양한 장점과 진단적 가치를 가지고 있다. 하지만 PET 영상은 해상도가 낮고 촬영시간이 다소 길기 때문에 호흡이나 심장의 움직임에 의한 영향이 발생하여 혈관 위치 파악의 정확도가 떨어질 수 있다. 이는 정량분석에 영향을 미치게 되며 위험군 분류에도 오판하게 될 수 있다. 이러한 움직임에 의한 영향을 최소화하기 위하여 현재 다양한 기법이 적용되어 그 영향을 최소화하고 있으

며 더 간단하고 정확한 방법과 기계들이 개발되고 있다.

본원에서는 최근 기대주에 있는 인공지능(Artificial intelligence, AI)을 활용하여 단시간 촬영으로 동일한 해상도를 지닌 영상을 구축할 수 있는 연구를 진행하고 있다. 뿐만 아니라 전 세계적으로 다양한 기관에서 인공지능을 활용하여 최소한의 물질과 시간으로 높은 결과물을 얻을 수 있는 연구가 활발하게 진행하고 있다.⁶⁾ 이러한 연구와 개발을 통하여 영상의 질을 올린다면 움직임을 최소화하고 보다 정확한 정량분석을 할 수 있을 것으로 기대된다.

심장혈관질환에서 관상동맥 질환이 있는 환자는 혈관조영 증강 CT를 기본적으로 촬영하고 관상동맥의 혈류 흐름을 정량하여 평가하고 있다. 뿐만 아니라 이 영상은 PET의 낮은 해상도를 보완할 수 있는 높은 해상도를 지니고 있다. 게다가 거대석회화의 검출이 용이하기 때문에 PET과 융합하여 활용한다면 미세석회화와 거대석회화를 모두 진단하여 더욱 우수한 진단적 가치를 얻을 수 있을 것이다. 이러한 정보를 통하여 환자의 추적 관찰에 정확하게 접근하게 될 것이다.

일반적으로 영상의 정합에서 서로 다른 장비로 촬영하게 되면 정확도와 재현성이 감소 될 수 있다고 여겨진다. 그러나 본원과 Cedars-Sinai Medical Center의 공동으로 진행한 연구에서 다른 장비의 CT와 PET 장비에서 CT를 각각 정합하여 결과를 비교 분석하였는데 통계적으로 두 영상의 유의한 차이가 없음을 입증하였다.⁷⁾ 이는 일반적으로 시행하는 혈관조영증강 CT영상을 활용하여 추가 피폭 없이 데이터를 적극 활용할 수 있고 다양한 기관에서도 적용할 수 있다. 하지만 위의 연구에서는 영상 정합에 따라 혈관 위치나 병변 위치 파악에 차질이 생길 수 있으므로 신중하게 영상을 정합하여 정량분석을 하여야 한다고 말하고 있다. 따라서 영상을 정합할 때 여러 명의 경험을 가진 의사와 방사선사가 교차 확인하여 신중하게 진행하여야 한다. 더욱 객관적으로 영상 정합과 정량분석을 위한 기법들이 개발 중에 있어 추후에는 보다 간편하고 정확한 방식으로 결과를 얻을 수 있게 될 것이다.

해외에서는 심혈관질환에서 ^{18}F -NaF 적용이 가능하나 아직 국내에서는 뼈 종양에만 인정 되어 정식 처방으로 검사할 수 없다. 국내에서 적용되기 위하여 현재 상급종합병원에서 ^{18}F -NaF를 이용한 미세석회화 연구가 활발하게 진행하고 있다. 조속히 이러한 연구들이 뒷받침되어 심장질환에도 적용하게 된다면 심혈관질환 검사에서 고위험군의 미세석회화를 조기 진단할 수 있는 새로운 진단 검사로 자리매김 할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

관상동맥 석회화 검사에 컴퓨터단층촬영(Computed tomography, CT)을 사용하지만 고위험군인 미세석회화 감별에는 어려움이 있다. ^{18}F -sodium fluoride (^{18}F -NaF)가 미세석회화를 진단하는데 매우 유용하다는 연구가 해외에서 보고되고 있다. 본 논문에서는 ^{18}F -NaF PET 영상으로 석회화를 정량 평가 하고 그 유용성을 알아보고자 한다.

환자는 총 45명(67.1±6.9세)으로 ^{18}F -NaF을 250 MBq 주입하고 1시간 뒤 30분간 영상을 획득하였다. 장비는 Discovery 710 (GE Healthcare, MI, USA)을 사용하였으며 모든 환자는 PET 검사 전 혈관조영CT (CTAngiography, CTA)를 촬영하였다. 석회화의 SUVmax를 측정하고 좌심방의 배후방사능을 측정하여 Target to Background (TBR) 구한 뒤 정량 분석하였다. ROC 곡선(Receiver Operating Characteristic Curve)을 통하여 고위험군을 분류하였다.

융합영상에서 관상동맥 석회화는 226개로 나왔으며 SUVmax는 1.15±0.39으로 나왔다. 28명(62%)에서 58개가 고위험군으로(TBR>1.25)분류 되었다. 나머지 168개는 TBR ≤ 1.25로 나왔다.

^{18}F -NaF PET 영상으로 미세석회화의 정량평가가 가능하였고 고위험군을 분류할 수 있었다. 혈관조영CT와 ^{18}F -NaF PET을 병행한다면 위험도가 높은 미세석회화를 조기 진단하는 새로운 영상 진단법이 될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 통계청. 2017 사망원인통계. 온라인 간행물; 2018.p.1-59
2. Takehiro Nakahara, Marc R. Dweck, H. William Strauss, "Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging", *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*. 2015;8:579-96.
3. Michael J. Blaha, Martin Bødtker Mortensen and Miguel Cainzos-Achirica, "Coronary Artery Calcium Scanning", *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*. 2017:923-37.
4. Takehiro Nakahara, H. William Strauss, "From inflammation to calcification in atherosclerosis", *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:858-860.
5. Nikhil V Joshi, Alex T Vesey, Michelle C Williams and Dr Nikhil Vilas Joshi, " ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical

- trial”, *Lancet*. 2014;383:705-13.
6. Felix Nensa, Aydin Demircioglu and Christoph Rischpler, “Artificial Intelligence in Nuclear Medicine”, *J Nucl Med*. 2019;60:29S-37S.
7. E. Asma, S. Ahn, S. Ross, A. Chen, and R. Manjeshwar, “Feasibility of coronary 18F-sodium fluoride PET assessment with the utilization of previously acquired CT angiography.”, *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12): e008325