

Original Article

¹⁸F-Florbetaben PET/CT 검사에서 영상분석에 대한 고찰

연세의료원 세브란스병원 핵의학과
최용훈 · 반영각 · 임한상 · 김재삼

A Discussion on Image Analysis in ¹⁸F-Florbetaben PET/CT

Yong-Hoon Choi, Young-Kag Bahn, Han-Sang Lim and Jae-Sam Kim

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

Purpose ¹⁸F-Florbetaben (FBB) Readings are made by visually comparing the signal strengths of gray matter and white matter. We intend to evaluate the usefulness of image analysis by comparing quantified image analysis with readout.

Materials and Methods Based on the reading results, 100 patients were divided into a negative scan and a positive scan, and 300 MBq of FBB was injected, and images were taken 90 minutes later for 20 minutes. The equipment was a Discovery 600 (GE Healthcare, MI, USA). Four regions of interest (lateral temporal lobes, frontal lobes, posterior cingulate & precuneus, and parietal lobes) were established based on the amyloid reading standard provided by the manufacturer. For image analysis, SUVratio (SUVr) was calculated by dividing each SUVmean by the cerebellum, and the average SUVr in the entire area was performed. Statistical analysis analyzed the cutoff derivation through ROC Curve, the difference between groups in Independent sample t-test, and the degree of agreement with the reading result through Kappa test.

Results The average SUVr cutoff in the entire area was 1.23. Concordance with the read results using cutoff was 95/100 (95%) for negative and 92/100 (92%) for positive. As a result of the t-test, there was a statistically significant difference between the groups ($P < 0.05$), and the Kappa statistical result showed a high degree of agreement with 0.867 ($P < 0.05$).

Conclusion The results of image analysis were statistically significant and showed a high degree of agreement with the reading results. In addition, FBB image analysis can be viewed by 3D mapping the area where amyloid is accumulated, location estimation is possible, and quantitative analysis results can be viewed in detail. If quantified FBB image analysis is used as an auxiliary indicator, it is thought to be helpful in reading.

Key Words SUVr, Cutoff

서론

2020년 통계청 자료에 따르면 65세 인구수와 치매 인구수는 지속적으로 증가하고 있다.¹⁾ 알츠하이머 치매는 가장 대표적인 원인 질환이며 치매의 약 70%를 차지하고 있다. 발병 원인은 아직 정확하게 밝혀지지 않았지만, 베타 아밀로이드

단백질의 생산 증가와 배출 감소로 인하여 단백질이 침착하게 되고, 신경세포를 손상시켜 기억력을 포함한 인지기능을 악화시키는 것으로 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 다양한 진단 방법이 존재하는데, 핵의학에서는 ¹⁸F-Florbetaben (FBB)을 이용하여 단백질의 축적 정도를 육안적으로 평가하여 진단한다. 영상 분석의 수치화된 데이터는 판독에 도움이 되고 진단 가치를 높일 수 있다.⁵⁻⁷⁾

이에 본 논문에서는 육안적으로 평가하는 영역에 영상분석을 진행하고 판독결과와 비교 평가하여 영상분석의 유용성에 대해 알아보하고자 한다.

• Received: April 12, 2022 Accepted: May 3, 2022
• Corresponding author: **Yong-Hoon Choi**
• Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System
Tel: +82-02-2228-4865, Fax : +82-02-2227-6547
E-mail: cyhherogood@yuhs.ac

실험재료 및 방법

1. 장비 및 대상

장비는 Discovery 600 PET/CT (GE Healthcare, MI, USA) 을 사용하였다(Fig. 1). 영상 재구성은 Matrix size 256×256 , Gaussian filter 4.8 mm, VUE Point High-Definition (VPHD), 4 iterations, 32 subsets으로 하였다.

대상은 총 200명으로 판독결과에서 음성(Negative)과 양성(Positive)을 각 100명씩 두 그룹으로 나눴다. 검사는 FBB 300 MBq를 정맥주사하고 90분이 경과 한 다음 20분간 촬영 하였다. Workstation은 MIMvista (software version 6.6.⁸⁾ (MIM Software Inc., Cleveland, OH, USA)를 사용하였다.



Fig. 1. Discovery 600 PET/CT Scanner was used for acquisition.

2. 영상분석 단계

1) 공간 정규화(Spatial normalization)

공간 정규화란 각기 다른 영상을 주형(template)에 맞도록 일정하게 구현하는 것을 말한다.⁸⁾ 개인 뇌의 두상과 내부 구조가 모두 다르므로 같은 위치에서 분석을 진행하기 위해서는 어떤 기준이 되는 영상으로 단일화하는 과정이 필요하다. 이때 기준이 되는 영상을 template라고 한다. 개인의 영상을 기준 뇌 영상 template에 짜 맞추는 과정을 정합(registration) 이라고 한다. 본 연구에서는 Affine registration을 채용하였다. 이는 translation, rotation, zoom에서 x, y, z축의 3가지 방향으로 9가지 parameter를 통해 정합하는 방식이다.⁹⁾

2) 변형(Deformation)

공간 정규화 이후의 과정으로 정규화된 영상을 template의 내부 구조에 세밀하게 위치하도록 미세하게 왜곡시켜 template에 더 일치하도록 하는 과정이다(Fig. 2).

3) 관심 영역 매핑(Region of interest, ROI Mapping)

변형까지 완료된 영상에 template에 내재 되어 있는 관심 영역을 덮어씌우는 과정이다. template의 관심 영역 좌표와 공간 정규화된 영상의 좌표가 동일하기 때문에 같은 위치로 관심 영역을 불러올 수 있다. template에는 뇌의 해부학적 정보를 담은 관심 영역이 프로그램화되어 저장되어 있다. 이를 Atlas라고 하며 대부분 MRI를 근거로 하여 제작되었다.¹⁰⁾

4) 정량분석(Quantitative analysis)

마지막 단계로 매핑된 관심 영역에서 데이터를 수치화하여 추출한다. SUVmax, SUVmean, SUVmedian, Volume등 다양한 정량값을 얻을 수 있다. 육안으로 판독하는 외측두엽

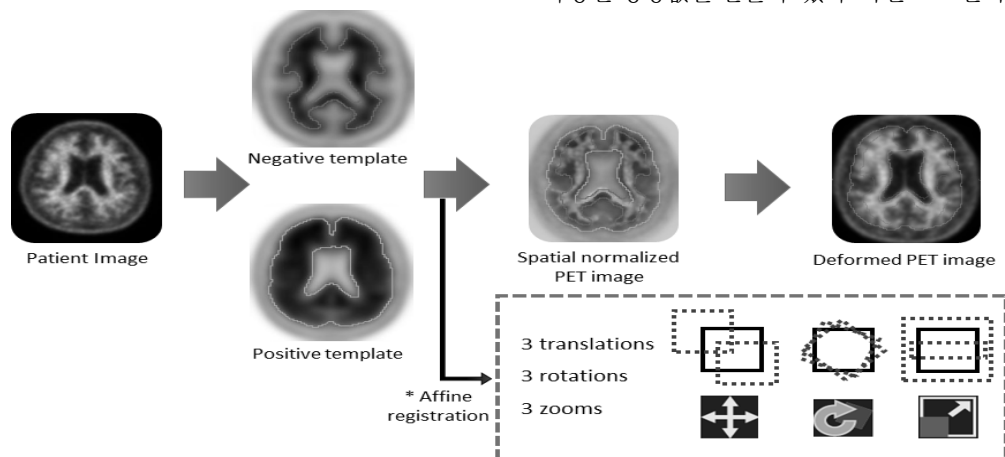


Fig. 2. Proceed to Spatial normalization and deformation to acquire an image of a same coordinate.

(Lateral temporal lobes), 전두엽(Frontal lobes), 후측 대상피질과 췌기앞소엽(Posterior cingulate, Precuneus), 두정엽(Parietal lobes)에 매핑한 다음 SUVmean을 추출하였고 소뇌(Cerebellum) SUVmean을 Reference로 SUVr (SUVratio)을 산출하였다.¹¹⁾

3. 통계 방법

통계분석은 Cutoff value를 구하기 위해 ROC 곡선(Receiver Operating Characteristic Curve) 분석을 진행하였고, 두 그룹의 차이를 확인하기 위한 독립표본 t-test와 판독 결과의 일치도를 분석을 위한 Kappa 통계를 진행하였다. 버전은 SPSS 20.0을 사용하였다.

결 과

1. 통계분석

ROC 곡선 분석 결과 AUC가 0.981로 나왔고 Cutoff value는 1.23으로 나왔다(Fig. 3).(Table. 1). Cutoff 1.23을 적용한 SUVr과 판독결과의 일치도는 음성에서 100명 중 95명으로 95%, 양성에서 92명으로 92%가 나왔으며 전체에서는 93.5%로 나왔다.

음성과 양성 그룹의 SUVr 분포도를 보면 Cutoff value 1.23을 기준으로 구분되는 것을 알 수 있다(Fig. 4). 독립표본 t-test 결과는 P 값이 0.05 미만으로 그룹 간의 유의한 차이가 있었다. Kappa 통계에서는 0.867로 매우 우수한 판독결과와 일치도를 나타내었다($P < 0.05$).

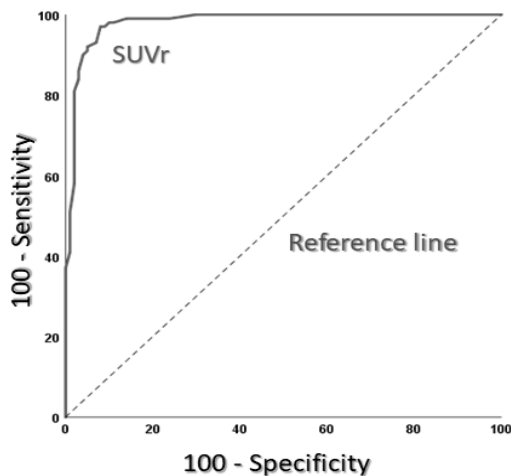


Fig. 3. The graph shows the ROC Curve.

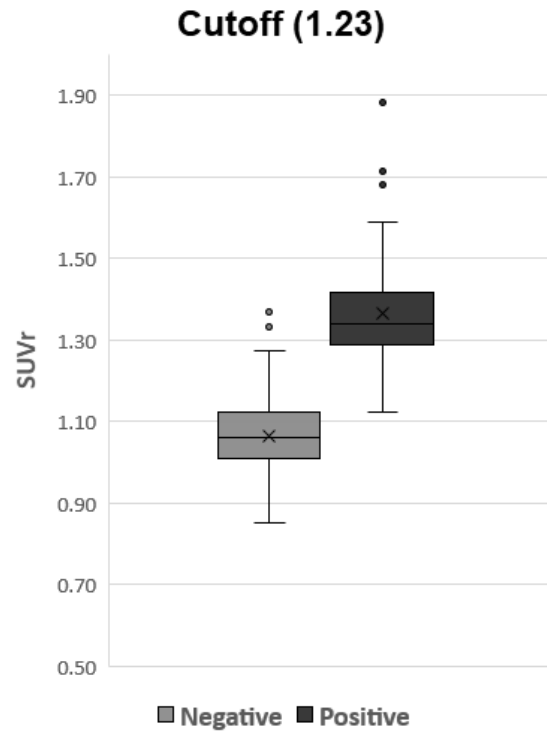


Fig. 4. The graph shows the distribution of SUVr.

Table 1. The table shows ROC Curve analysis results.

Diameter	SUVr
Area under the ROC Curve (AUC)	0.981
Standard Error	0.009
95% Confidence interval	0.964 to 0.998
Cutoff value	1.23

2. 임상 증례

음성 환자의 영상분석에서는 대부분 육안적인 판독과 일치하는 경향을 나타냈다. 대부분 음성 환자의 SUVr은 Cutoff 1.23보다 낮은 수치를 보였다(Fig. 5).

양성 환자의 영상분석에서는 대부분 육안적인 판독과 일치하는 경향을 나타냈으며 대부분의 SUVr이 Cutoff 1.23보다 높은 수치를 보였다(Fig. 6).

고 찰

알츠하이머 치매의 진단은 임상 증상의 양상과 경과, 객관적인 종합인지기능에 대한 평가로 이루어진다. 여기에 PET이나 MRI등 뇌 영상검사를 이용하여 치매의 감별, 진단적

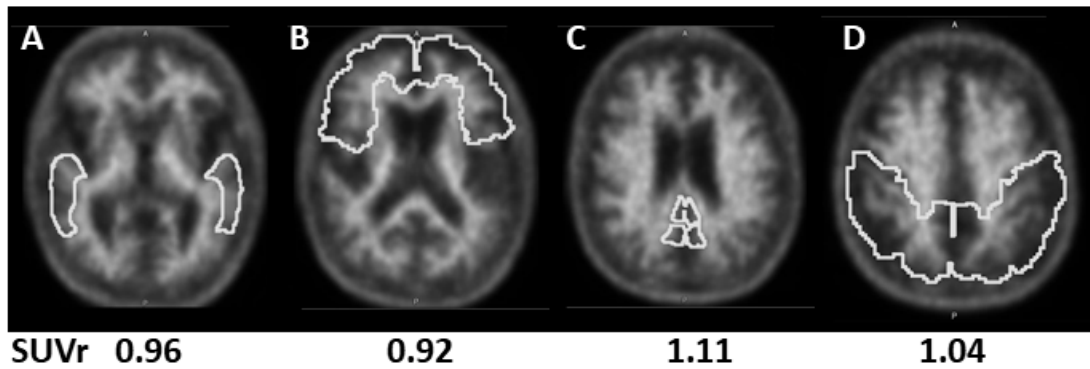


Fig. 5. SUVr of the lateral temporal lobes in negative patient, (A) Frontal lobes, (B) Posterior cingulate and Precuneus, (C) Parietal lobes, (D)

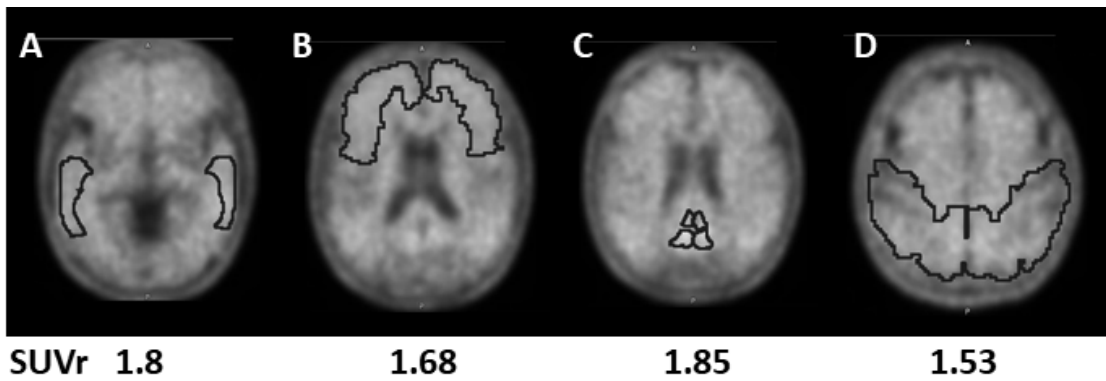


Fig. 6. SUVr of the lateral temporal lobes in positive patient, (A) Frontal lobes, (B) Posterior cingulate and Precuneus, (C) Parietal lobes, (D)

불확실성의 보완, 기존 진단의 신뢰도의 향상을 도모하고 있다. 영상분석을 통해 수치화하여 평가하는 것은 구조 및 기능 뇌 영상검사에서 진단적 가치를 높일 수 있으나 장시간 소요되는 어려움이 존재한다. 이러한 부분을 보완하고자 반자동이나 완전 자동으로 영상 분석하는 프로그램이 개발되고 있다. 본 논문에서 사용한 MIM software는 반자동으로 영상분석 일련의 과정을 진행하여 1분 미만으로 결과를 얻을 수 있다. 게다가 Extension이 가능하여 사용자가 분석 프로그램을 수정하거나 업그레이드를 할 수 있다.

영상분석에 사용된 template는 미국인을 대상으로 제작되었기 때문에 한국인의 뇌와 구조적인 차이가 발생할 수 있다. 이로 인하여 공간 정규화의 정확도가 낮아질 수 있으므로 충분한 검토와 검증이 필요하다. 한국인을 대상으로 정상 코호트 연구를 진행하여 영상분석을 한다면 공간 정규화의 정확도가 향상되어 더 신뢰성 있는 결과를 도출할 수 있을 것이다.

추가적으로 영상분석은 아밀로이드가 축적된 부위를 3D

매핑하여 볼 수 있고 위치추정이 가능하다. template에 내재되어 있는 관심 영역에 대하여 모두 추출이 가능하며 좌우를 나누어 비대칭(asymmetry)을 확인할 수 있다. 각 관심 영역의 히스토그램(Histogram)을 볼 수 있고 체적(volume)을 측정할 수 있다. MRI와 CT를 함께 열어 Co-registration을 진행하여 융합된 영상으로 볼 수 있다. 영상분석은 다양한 진단적 정보 제공이 가능하므로 지속적인 개발이 필요한 상황이다.

결론

영상분석의 결과가 통계적으로 유의하고 판독결과에 높은 일치도를 보여 주었다. 영상분석의 수치화된 정보는 신뢰성 있는 정보를 제공할 수 있다. 따라서 정규화의 정확도 향상과 충분한 검증을 기반으로 영상분석을 보조지표로 사용한다면 효율적인 판독과 임상 연구에 크게 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

¹⁸F-FBB 판독은 회백질과 백질의 신호강도를 육안으로 비교하여 이루어진다. 정량화된 영상분석을 판독과 비교하여 영상분석의 유용성을 평가하고자 한다.

환자는 판독결과를 기준으로 음성과 양성을 100명씩 나누었고 FBB 300 MBq 주입하고 90분 뒤 20분간 촬영했다. 장비는 Discovery 600 (GE Healthcare, MI, USA)을 사용하였다. 제조사에서 제공하는 아밀로이드 판독 기준을 근거하여 4개의 관심영역을 설정하였다. 영상분석은 각 SUVmean을 소뇌로 나누어 SUVr를 산출하고 전체 영역에서의 평균 SUVr로 진행하였다. 통계분석은 ROC Curve를 통한 Cutoff 도출과 독립표본 t-test의 그룹간 차이, 그리고 Kappa test를 통한 판독결과와 일치도를 분석하였다.

전체 영역에서의 평균 SUVr의 Cutoff는 1.23으로 나왔다. Cutoff를 사용한 판독결과와 일치도는 음성에서 95/100 (95 %), 양성에서 92/100 (92 %)로 나왔다. t-test 결과 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었고($P < 0.05$) Kappa 통계 결과 0.867로 높은 일치도를 나타냈다($P < 0.05$).

영상분석의 결과가 통계적으로 유의하며 판독결과에도 높은 일치도를 보여 주었다. 추가적으로 FBB 영상분석은 아밀로이드가 축적된 부위를 3D 매핑하여 볼 수 있고 위치추정이 가능하며 정량분석 결과를 세분화하여 볼 수 있다. 정량화된 FBB 영상분석을 보조지표로 활용한다면 판독에 도움이 될 것으로 사료된다.

Reference

- 통계청. 2020 가구주 치매 진단 여부, 고령자(65세이상) 가구(일반가구). 국가통계포털(KOSIS) 통계표.
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1988;2:134.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:4245-4249.
- Westman E, Simmons A, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. AddNeuroMed consortium; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer's atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America. *Neuroimage.* 2011;58:818-828.
- Santiago Bullich, Victor L. Villemagne, Ana M. Catafau, Aleksandar Jovalekic, Norman Koglin, Christopher C. Rowe and Susan De Santi. Optimal Reference Region to Measure Longitudinal Amyloid- β Change with ¹⁸F-Florbetaben PET. *J Nucl Med.* 2017;58:1300-1306.
- De Santi S, Catafau AM, Seibyl J, Bullich S. Robustness of ¹⁸F-florbetaben SUVR cutoff quantification across reference regions and standards of truth [abstract]. *J Nucl Med.* 2016;57:458.
- Bullich S, Catafau AM, Seibyl J, De Santi S. Classification of positive and negative ¹⁸F-Florbetaben scans: comparison of SUVR cutoff quantification and visual assessment performance [abstract]. *J Nucl Med.* 2016;57:516.
- 박해정. 뇌기능 양전자방출단층촬영영상 분석 기법의 방법론적 고찰. 핵의학 분자영상. 2007;41:71-77
- Kevin Köser. Affine Registration. *Springer US.* 2014:22-25
- Evans, Alan C., et al. An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy: Magnetic resonance scanning and epilepsy. *Springer, Boston, MA.* 1994:263-274.
- Barthel H, Bullich S, Sabri O, Seibyl J, Villemagne V, Rowe C, et al. ¹⁸F-Florbetaben (FBB) PET SUVR quantification: which reference region [abstract]? *J Nucl Med.* 2015;56(suppl 3):1563.