

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2024년 1월 11일 (11.01.2024)



WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2024/010261 A1

(51) 국제특허분류: *A61B 6/12* (2006.01) *A61B 6/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/008805

(22) 국제출원일: 2023 년 6 월 26 일 (26.06.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보: 10-2022-0083191 2022 년 7 월 6 일 (06.07.2022) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)
[KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 염정열 (YEOM, Jung-Yeol); 02837 서울특별시 성북구 성북로24가길 14-9, Seoul (KR). 김현구 (KIM, Hyun Koo); 06579 서울특별시 서초구 반포대로39길 63-8, A-402, Seoul (KR). 김찬호 (KIM, Chanho); 02858 서울특별시 성북구 고려대로12길 50, 101호, Seoul (KR). 김세민 (KIM, Semin); 02574 서울특별시 동대문구 무학로 202, 607호, Seoul (KR). 김동영 (KIM, Dongy-

ong); 16708 경기도 수원시 영통구 영통로 498, 136동 906호, Gyeonggi-do (KR). 이예은 (LEE, Yeeun); 05622 서울특별시 송파구 백제고분로41길 6-62, 301호, Seoul (KR).

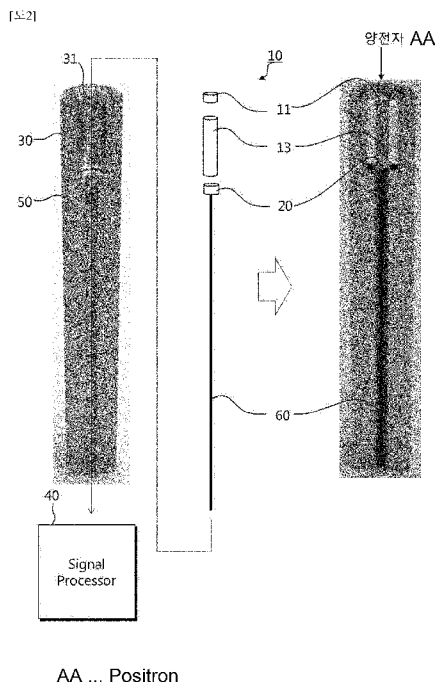
(74) 대리인: 정은열 등 (JUNG, Eun Youl et al.);
06149 서울특별시 강남구 테헤란로55길 21, 402호
(정애킴 특허법률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ,

(54) Title: POSITRON AND GAMMA-RAY DUAL DETECTOR AND METHOD FOR PROVIDING MALIGNANT TUMOR DIAGNOSIS INFORMATION USING SAME

(54) 발명의 명칭: 양전자 및 감마선 이중 검출기 및 이를 이용한 악성 종양 진단정보 제공방법



(57) Abstract: The present invention relates to a positron and gamma-ray dual detector and a method for providing malignant tumor diagnosis information by using same. The positron and gamma-ray dual detector according to an embodiment of the present invention comprises: a scintillator unit (10) that includes a first scintillator (11) which emits a first flash by reaction with positrons, and a second scintillator (13) which is arranged adjacent to the first scintillator (11) and emits a second flash by reaction with gamma rays having passed through the first scintillator (11); an optical sensor (20) that senses at least one of the first flash and the second flash and generates and outputs a sensed signal; a casing (30) that accommodates the scintillator unit (10) and the optical sensor (20) therein and has, at one end, an inlet hole (31) that allows positrons or gamma rays to enter the first scintillator (11); and a signal processor (40) that receives the output sensed signal and identifies, on the basis of the received sensed signal, positrons and gamma rays entered through the inlet hole (31).

(57) 요약서: 본 발명은 양전자 및 감마선 이중 검출기 및 이를 이용한 악성 종양 진단정보 제공방법에 관한 것으로, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 양전자와 반응하여 제1 섬광을 방출하는 제1 섬광체(11), 제1 섬광체(11)에 인접 배치되고 제1 섬광체(11)를 투과한 감마선과 반응하여 제2 섬광을 방출하는 제2 섬광체(13)를 포함하는 섬광체부(10), 제1 섬광 및 제2 섬광 중 적어도 어느 하나 이상을 감지하여 감지신호를 생성하고 출력하는 광센서(20), 섬광체부(10), 및 광센서(20)를 내부에 수용하고, 양전자 또는 감마선이 제1 섬광체(11)로 유입되도록 일단에 유입홀(31)이 형성된 케이싱(30), 및 출력된 감지신호를 수신하고, 수신된 감지신호를 기반으로, 유입홀(31)을 통해 유입된 양전자 및 감마선을 식별하는 신호처리부(40)를 포함한다.

[다음 쪽 계속]

WO 2024/010261 A1

UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 양전자 및 감마선 이중 검출기 및 이를 이용한 악성 종양 진단정보 제공방법

기술분야

- [1] 본 발명은 양전자 및 감마선 이중 검출기 및 이를 이용한 악성 종양 진단정보 제공방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 양전자와 감마선을 구별하여 검출하는 장치, 및 새로운 암 탐색 지표와 상기 장치를 이용하여 악성 종양을 판단할 수 있는 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 우리나라는 인구의 고령화가 빠르게 진행되고 있을 뿐만 아니라, 암 발생률 또한 매년 빠르게 증가하고 있다. 한국에서는 비교적 순한 갑상선암을 제외하고는 위암, 대장암의 발병률이 가장 높으며 위암·대장암 발병률이 세계 1위인 나라이다(세계암연구재단). 이에 따라, 암을 포함한 정상 부위를 광범위하게 절제하는 기존 수술법을 일률적으로 적용하기보다는 치료 후 합병증을 최소화하고, 환자의 삶의 질 향상을 위해 암을 포함한 정상 부위를 최소한으로 절제하는 정밀한 환자 맞춤형 최소 절제 암 수술이 필요하다.
- [4] 방사성 동위원소를 이용한 핵의학 영상기기는 생체의 기능적/생화학적 정보를 영상화할 수 있어 병리현상의 규명과 질병 진단, 치료 후 예후 판정, 치료계획 등에 유용하게 이용되고 있다. 또한, 핵의학 기법은 가시광, 초음파, X선 등과 달리, 구조적인 정보가 아닌 기능적인 정보(예를 들면, 종양의 악성 여부)를 제공하여 병원에서는 암 등의 진단에 자주 사용된다. 이에 많은 핵의학 휴대용 검출기 형태의 기기들이 수술 중 암 탐색 또는 감시립프절 생검 등에 사용되고 있다.
- [5] 현재 방사능 유도 수술(Radio-guided surgery)에는 환자에게 핵의학용 방사성의약품을 투여한 후 약품으로부터 방출되는 방사선을 검출기로 측정하는 방식이 주로 사용되고 있다. 양전자를 방출하는 방사성 동위원소(^{18}F)가 표지된 ^{18}F -FDG(fluorodeoxyglucose)를 환자에게 투여하면 환자의 체내에서 FDG를 포도당으로 인식하여 해당작용이 일어나는 주요 조직이 FDG를 흡수하게 된다. 암세포 대부분은 정상 세포보다 해당작용이 활발하므로 다량의 FDG를 흡수한다. 시간이 지남에 따라 FDG의 방사성 동위원소가 붕괴하면서 양전자를 방출하고, 방출된 양전자는 전자와 소멸반응(positron-electron annihilation)하여 2개의 감마선을 생성한다. 따라서 핵의학 검출기를 이용해 양전자와 감마선을 측정하여 암 여부를 판단할 수 있다.
- [6] 주로 사용되는 핵의학 검출기는 일반적으로 감마선 검출기와 양전자 검출기이다. 감마선 검출기는 투과력이 높은 감마선의 특징을 이용하여 암의 위치를 해부를 거치지 않고도 파악할 수 있지만, 병변 조직 주변에서 발생하는 감마선으로

인한 shine-through 효과로 인해 감시림프절 혹은 암의 정확한 식별이 어려운 경우가 있다. 이를 극복하기 위해서 양전자 검출기를 사용한다. 양전자의 경우 체내에서의 평균자유행로(mean free path length)는 수 mm 이내로 매우 짧아, 종양 위치를 정확히 검출할 수 있고, 비교적 작은 크기의 종양도 검출할 수 있다.

- [7] 종래 핵의학 검출기를 이용한 암 검출 방식은 양전자 또는 감마선만을 단일 검출하는 양전자 검출기 또는 감마선 검출기를 사용하여 암과 주변 조직에서 측정되는 양전자 또는 감마선의 카운트(count)를 이용한다. 조직 내에서 양전자의 이동 거리는 매우 짧기 때문에, 양전자 검출기는 작은 크기의 종양 조직도 정확하게 검출할 수 있다. 또한, 감마선 검출기는 투과력이 강한 감마선을 검출하므로 탐지 거리가 매우 짧은 양전자 검출기 대신 종양 조직을 일차적으로 국소화 하는데 사용될 수 있다. 악성 종양의 높은 포도당 대사율로 인해 ^{18}F -FDG와 같은 방사성 의약품은 종종 10:1을 초과하는 종양 대 배경 비율 (TBR, Tumor to Background Ratio)을 보인다. 이에 양전자 검출기 및 감마선 검출기는 일반적으로 TBR 값을 기반으로 악성 종양을 식별하고 국소화한다. 하지만 TBR은 배경 의존적 지표로서 선택된 배경의 방사선 세기에 따라 그 값이 변화한다. 예를 들어, 악성 종양이 신장, 심장, 방광 등과 같이 많은 감마선 신호를 갖는 부위에 위치할 경우 배경에서 감마선이 양전자로 측정되는 위 양전자 신호가 많아져 TBR 값으로 종양을 식별하기 어렵다.

- [8] 이에 종래 핵의학 검출기 및 TBR 값에 기반한 암 검출 방법의 문제점을 해결하기 위한 방안이 절실히 요구되고 있다.

[9]

발명의 상세한 설명 기술적 과제

- [10] 본 발명은 상술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 일 측면은 양전자와 감마선을 동시에 측정할 수 있는 핵의학 양전자 및 감마선 이중 검출기, 및 이를 이용하여 악성 종양의 위치에 의존하지 않는 새로운 암 탐색 지표를 설정함으로써 악성 종양을 검출할 수 있는 악성 종양 진단정보 제공방법을 제공하는 데 있다.

[11]

과제 해결 수단

- [12] 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 양전자와 반응하여 제1 섬광을 방출하는 제1 섬광체, 상기 제1 섬광체에 인접 배치되고 상기 제1 섬광체를 투과한 감마선과 반응하여 제2 섬광을 방출하는 제2 섬광체를 포함하는 섬광체부; 상기 제1 섬광 및 상기 제2 섬광 중 적어도 어느 하나 이상을 감지하여 감지신호를 생성하고 출력하는 광센서; 상기 섬광체부, 및 상기 광센서를 내부에 수용하고, 상기 양전자 또는 상기 감마선이 상기 제1 섬광체로 유입되도록 일단에 유입홀이 형성된 케이싱; 및 출력된 상기 감지신호를 수신하고, 수신된 상기

감지신호를 기반으로, 상기 유입홀을 통해 유입된 상기 양전자 및 상기 감마선을 식별하는 신호처리부;를 포함한다.

- [13] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 케이싱의 일단에 탈부착되고, 소정의 방향으로 방출되는 상기 감마선이 상기 제 1 섬광체에 입사되도록, 상기 유입홀과 연통되는 감마선 통로를 구비하는 조준기;를 더 포함할 수 있다.
- [14] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 케이싱의 일단이 상기 조준기에 삽입되어 나사결합되고, 상기 조준기가 탈착된 때에, 상기 케이싱의 일단에 나사결합되는 링(ring) 형상의 커버 슬리브;를 더 포함할 수 있다.
- [15] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 제1 섬광체는, $\text{CaF}_2(\text{EU})$, 플라스틱(plastic), 및 스틸벤(stilbene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [16] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 제2 섬광체는, GSO, GPS, LuAG, GAGG, BGO, YAP, 및 LYSO로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [17] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 광센서의 온도를 감지하여 온도정보를 생성하고 출력하는 온도센서;를 더 포함하고, 상기 신호처리부는, 출력된 상기 온도정보를 수신하고, 상기 감지신호를 보상할 수 있다.
- [18] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 케이싱의 타단과 연결되고, 사용자에게 의해 파지되도록 형성된 손잡이; 및 상기 손잡이의 내부를 관통하고, 상기 감지신호를 상기 신호처리부에 전송하는 신호 케이블;를 더 포함할 수 있다.
- [19] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 있어서, 상기 신호제어부는, 상기 감지신호의 파형을 기반으로, 상기 양전자 및 상기 감마선을 식별할 수 있다.
- [20] 한편, 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법은 (a) 상기 양전자 및 감마선 이중 검출기를, 피검자 체내의 다수 조직 영역에 순차적으로 위치시켜, 각각의 상기 조직 영역에서 방출되는 양전자 및 감마선을 식별하고, 상기 양전자 및 상기 감마선 각각의 카운트(count)를 측정하는 단계; (b) 각각의 상기 조직 영역별로 하기 [수학식 1]에 따라 암 지표 값을 산출하는 단계; 및 (c) 상기 조직 영역별로 산출된 상기 암 지표 값과 소정의 임계값을 비교하여, 상기 임계값을 초과하는 상기 암 지표 값에 해당하는 상기 조직 영역을 악성 종양 조직으로 판별하는 단계;를 포함한다.
- [21] [수학식 1]

[22]

$$PGR = \frac{Counts_{\beta}}{Counts_{\gamma-ray}}$$

[23] (여기서, PGR은 암 지표 값, $Counts_{\beta}$ 는 양전자 카운트, $Counts_{\gamma-ray}$ 는 감마선 카운트임.)

[24] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법에 있어서, 상기 임계값은, 상기 조직 영역별로 산출된 상기 암 지표 값의 평균값과, 표준편차의 n 배 (상기 n 은 1 이상의 자연수)를 합산한 값일 수 있다.

[25] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법에 있어서, 상기 n 은 3일 수 있다.

[26]

[27] 본 발명의 특징 및 이점들은 첨부도면에 의거한 다음의 상세한 설명으로 더욱 명백해질 것이다.

[28] 이에 앞서 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이고 사전적인 의미로 해석되어서는 아니 되며, 발명자가 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.

[29]

발명의 효과

[30] 본 발명에 따르면, 핵의학 양전자 및 감마선 이중 검출기를 이용함으로써, 기능적/생화학적 정보를 실시간으로 획득하여 보다 정확한 진단을 할 수 있다. 또한, 개개인의 질병 상태에 맞게 조직의 절제 범위를 정함으로써 환자 맞춤형 수술을 제공하고, 암 질환의 극복에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 나아가, 환자 맞춤형 최소 절제 암수술을 통한 향상된 수술 결과로 합병증 및 후유증을 최소화하여 환자의 삶의 질을 향상시킬 뿐만 아니라 국민 건강 증진에 기여할 수 있다.

[31]

도면의 간단한 설명

[32] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 사시도이다.

[33] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 단면도이다.

[34] 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 양전자 및 감마선을 식별하는 방법을 설명하는 도면이다.

[35] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 단면도이다.

[36] 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 케이싱과 조준기의 결합관계를 설명하는 도면이다.

- [37] 도 6은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 단면도이다.
- [38] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법의 순서도이다.
- [39] 도 8은 실험예 1에 따른 $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ 및 GSO 이중 섬광체의 신호를 나타내는 그래프이다.
- [40] 도 9는 실험예 1에 따른 $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ 및 GSO 이중 섬광체의 감마선 신호(a) 및 양전자, 감마선 신호(b)에 대한 PSD 파라미터(parameter)의 분포 그래프이다.
- [41] 도 10은 실험예 1에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출 시스템의 구성도이다.
- [42] 도 11은 실험예 1에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출 시스템의 프로브를 개략적으로 도시한 모식도이다.
- [43] 도 12는 도 11에 도시된 프로브의 감마선 모드(a), 및 양전자 모드(b)를 도시한 사진이다.
- [44] 도 13은 도 10에 도시된 Front-end circuit의 PCB 및 PCB layout를 도시한 도면이다.
- [45] 도 14는 도 10에 도시된 디지털 회로의 플로우 블록 다이어그램(flow block diagram)이다.
- [46] 도 15는 프로브의 감마선 모드 및 양전자 모드의 성능 측정 실험을 설명하는 도면이다.
- [47] 도 16은 실험예 1에 따른 동물 실험에 사용된 토끼의 피부암 PET/CT 이미지이다.
- [48] 도 17은 실험예 1에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브 및 상용 프로브의 PSF(Point Spread Function) 그래프이다.
- [49] 도 18은 실험예 1에 따른 동물 실험에서 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브의 감마선 모드(a) 및 양전자 모드(b)에 따라 측정된 TBR 값을 나타내는 도면이다.
- [50] 도 19는 종래 양전자 카운트 기반 악성 종양 검출 방법을 설명하는 도면이다.
- [51] 도 20은 실험예 2에 따른 In-vitro 실험을 설명하는 도면이다.
- [52] 도 21은 실험예 2에 따른 In-vivo 실험을 설명하는 도면이다.
- [53] 도 22는 실험예 2에 따른 In-vitro 실험에서 ^{22}Na 감마선 선원과 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브의 거리에 따른 양전자 카운트(a) 및 PGR 값(b)의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [54] 도 23은 In-vitro 실험에서 양전자 선원과 밀착된 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브와 감마선 선원과의 거리에 따른 양전자 카운트(a) 및 PGR 값(b)의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [55] 도 24는 실험예 2에 따른 In-vivo 실험 전 촬영된 토끼의 종양 PET/CT 이미지이다.
- [56] 도 25는 실험예 2에 따른 In-vivo 실험 결과이다.

[57] 도 26은 실험예 2에 따른 잔류암의 양전자 카운트 및 PGR 값을 나타내는 그래프이다.

[58]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[59] 본 발명의 목적, 특정한 장점들 및 신규한 특징들은 첨부된 도면들과 연관되어지는 이하의 상세한 설명과 바람직한 실시예들로부터 더욱 명백해질 것이다. 본 명세서에서 각 도면의 구성요소들에 참조번호를 부가함에 있어서, 동일한 구성요소들에 한해서는 비록 다른 도면상에 표시되더라도 가능한 한 동일한 번호를 가지도록 하고 있음에 유의하여야 한다. 또한, "제1", "제2" 등의 용어는 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하기 위해 사용되는 것으로, 구성요소가 상기 용어들에 의해 제한되는 것은 아니다. 이하, 본 발명을 설명함에 있어서, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 관련된 공지 기술에 대한 상세한 설명은 생략한다.

[60] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시형태를 상세히 설명하기로 한다.

[61]

[62] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 사시도이고, 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 단면도이며, 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 양전자 및 감마선을 식별하는 방법을 설명하는 도면이다.

[63] 도 1 내지 도 3에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 양전자와 반응하여 제1 섬광을 방출하는 제1 섬광체(11), 제1 섬광체(11)에 인접 배치되고 제1 섬광체(11)를 투과한 감마선과 반응하여 제2 섬광을 방출하는 제2 섬광체(13)를 포함하는 섬광체부(10), 제1 섬광 및 제2 섬광 중 적어도 어느 하나 이상을 감지하여 감지신호를 생성하고 출력하는 광센서(20), 섬광체부(10), 및 광센서(20)를 내부에 수용하고, 양전자 또는 감마선이 제1 섬광체(11)로 유입되도록 일단에 유입홀(31)이 형성된 케이싱(30), 및 출력된 감지신호를 수신하고, 수신된 감지신호를 기반으로, 유입홀(31)을 통해 유입된 양전자 및 감마선을 식별하는 신호처리부(40)를 포함한다.

[64]

[65] 본 발명은 양전자와 감마선을 구별하여 모두 검출할 수 있는 양전자 및 감마선 이중 검출기, 및 이를 이용하여 악성 종양의 위치에 의존하지 않는 새로운 암 검출 지표를 제시하고, 이를 근거로 악성 종양을 판단할 수 있는 악성 종양 진단정보 제공방법에 관한 것이다.

[66] 먼저, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기에 대해 설명한다. 구체적으로, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 섬광체부(10), 광센서(20), 케이싱(30), 및 신호처리부(40)를 포함한다.

[67]

[68] 섬광체부(10)는 제1 섬광체(11)와, 제2 섬광체(13)가 서로 적층되어 인접 배치되는 이중 섬광체 구조로 이루어진다. 여기서, 제1 섬광체(11)는 양전자와 반응하여 제1 섬광을 방출하는 섬광체이다. 또한, 제1 섬광체(11)는 밀도가 낮아 감마선과 상호작용할 확률이 낮은 섬광체를 사용한다. 이러한 제1 섬광체(11)는 $\text{CaF}_2(\text{EU})$, 플라스틱(plastic), 및 스틸벤(stilbene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 다만, 제1 섬광체(11)가 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 양전자와 반응하여 섬광을 방출할 수 있는 소재이기만 하면 무방하다.

[69]

제2 섬광체(13)는 감마선과 반응하여 제2 섬광을 방출하는 섬광체로서, 제1 섬광체(11)와 다른 섬광 특성을 가진다. 양전자와 감마선은 섬광체부(10)의 일단을 통해 입사되는데, 그 일단에 제1 섬광체(11)가 배치된다. 따라서, 입사되는 양전자 및 감마선은 제1 섬광체(11)로 입사된다. 여기서, 양전자가 입사되는 경우, 양전자는 비정거리가 짧기 때문에 대부분 제1 섬광체(11)와 반응한다. 이때, 전자와 쌍소멸 반응(pair annihilation)이 일어나면서 2개의 511 keV 감마선이 생성되고, 그 중 하나는 제1 섬광체(11)를 투과하여 제2 섬광체(13)와 반응하며, 다른 하나는 외부로 빠져나간다. 따라서, 양전자가 입사된 경우, 섬광체부(10)는 제1 섬광과 제2 섬광을 방출하게 된다(도 3 참조). 한편, 감마선이 입사되는 경우, 감마선은 비정거리가 길기 때문에, 제1 섬광체(11)를 투과하고, 제2 섬광체(13)와 반응하여 제2 섬광을 방출한다. 일례로, 제2 섬광체(13)는 GSO, GPS, LuAG, GAGG, BGO, YAP, 및 LYSO로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[70]

[71]

광센서(20)는 섬광체부(10)에서 방출된 섬광을 감지하여 전기신호로 변환하여 출력하는 소자이다. 이러한 광센서(20)는 제2 섬광체(13)와 마주보도록 배치된다. 따라서, 섬광체부(10)에 양전자 및/또는 감마선이 입사된 경우, 광센서(20)가 제1 섬광 및 제2 섬광 중 적어도 어느 하나 이상을 감지하여 감지신호를 생성하고 출력한다. 이러한 광센서(20)로는 포토다이오드(photodiode), 어발란체 포토다이오드(avalanche photodiode, APD), 실리콘 광증배소자(Silicon photomultiplier, SiPM), 광전 증폭관(Photomultiplier Tube, PMT) 등을 사용할 수 있다.

[72]

[73]

케이싱(30)은 섬광체부(10), 및 광센서(20)를 내부에 수용하는 부재이다. 이러한 케이싱(30)의 일단에는 내부 공간과 소통되도록 관통된 유입홀(31)이 형성되고, 유입홀(31)에 가장 가깝게 제1 섬광체(11)가 배치되며, 그 다음으로 제2 섬광체(13) 및 광센서(20) 순서로 배치된다. 따라서, 양전자 또는 감마선이 유입홀(31)을 통과하여 케이싱(30)의 내부로 유입되어, 제1 섬광체(11)로 입사된다.

[74]

[75]

신호처리부(40)는 광센서(20)로부터 출력된 감지신호를 수신하고, 수신된 감지신호를 기반으로, 양전자 및 감마선을 식별한다. 신호처리부(40)는 전기전자 소

자, 회로 등으로 구성되어 감지신호를 처리한다. 이러한 신호처리부(40)는 소정의 알고리즘에 따라 연산이 가능하고, 카운터(counter)를 포함하여 양전자 및 감마선 카운트(count)를 측정할 수 있다.

- [76] 신호처리부(40)는 감지신호의 파형을 기반으로, 양전자 및 감마선을 식별할 수 있다. 일례로, 입사된 방사선의 종류를 구분하기 위해서, 파형 분별법(pulse shape discrimination, PSD)의 알고리즘을 사용할 수 있다. PSD란 서로 다른 종류의 방사선(감마선, α 입자, β 입자, 중성자)을 구분하기 위해 사용되는 기술로서, 입사된 방사선들은 검출기와 반응해 입사된 입자의 에너지, 질량, 전하에 따라 서로 다른 형태의 신호를 발생시키며, 이러한 신호의 차이를 이용해 방사선의 종류를 구분한다. PSD 방법의 종류로는 아날로그 PSD 방법인 zero crossing method, charge comparison method, rise time discrimination 등의 방법과 디지털 PSD 방법인 pulse gradient analysis, fuzzy logic, discrete wavelet transform 등이 있으며, 이외에도 Wavelength Discrimination 신호를 구분할 수 있는 다양한 방법들이 적용될 수 있다. 양전자는 전자와의 소멸반응을 통해 감마선을 생성하기 때문에, 양전자를 측정하기 위해서는 양전자와 감마선의 구별이 필수적이다. 도 3을 참고로, 양전자가 섬광체부(10)에 입사된 때에, 양전자가 제1 섬광체(11)와 반응하여 제1 섬광이 방출되고, 전자와의 쌍소멸(positron-electron annihilation) 반응을 통해 생성된 감마선과 제2 섬광체(13)와 반응하여 제2 섬광이 방출되므로, 제1 섬광체(11)에 따른 제1 신호와, 제2 섬광체(13)에 따른 제2 신호가 합쳐진 신호가 발생하게 된다. 감마선은 제1 섬광체(11)를 통과한 후 제2 섬광체(13)와 반응하여 제2 섬광을 방출하므로, 제1 섬광체(11)에 의한 신호는 발생하지 않는다. 제1 섬광체(11)의 신호는 감쇠 시간(decay time)이 매우 길기 때문에, 제2 섬광체(13)의 신호와 비교할 때에, 상대적으로 높이가 낮고, 신호의 꼬리 부분이 긴 형태를 가진다. 이렇듯 신호의 형태가 서로 다르기 때문에, 신호의 파형을 비교하여 입사하는 양전자와 감마선을 구분할 수 있다.

- [77] 신호처리부(40)는 반드시 파형 분별법에 의해서만 양전자와 감마선을 구분해야 하는 것은 아니다. 다른 예로, 딥러닝(Deep Learning) 기술을 기반으로, 양전자 및 감마선을 구별할 수도 있다.

[78]

- [79] 한편, 본 발명의 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 손잡이(50), 및 신호 케이블(60)을 더 포함할 수 있다.

- [80] 손잡이(50)는 케이싱(30)의 타단과 연결되고, 사용자에게 의해 파지되도록 형성된다. 신호 케이블(60)은 광센서(20)에 생성된 감지신호를 신호처리부(40)에 전송하기 마련된 것으로, 손잡이(50)의 내부를 관통하여 광센서(20)와 신호처리부(40)를 전기적으로 연결한다.

[81]

- [82] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 단면도이고, 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 케이싱과 조준기의 결합관계를 설명하는 도면이다.
- [83] 도 4 내지 도 5에 도시된 바와 같이, 본 발명의 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 조준기(70)를 더 포함할 수 있다.
- [84] 조준기(70)는 통 형상으로 형성된 부재로서, 케이싱(30)의 일단에 탈부착되고, 케이싱(30)의 유입홀(31)과 연통되는 감마선 통로(71)를 구비한다. 이러한 조준기(70)는 소정의 방향으로 방출되는 감마선만을 선택적으로 제1 섬광체(11)에 입사시킨다.
- [85] 본 발명의 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 조준기(70)의 탈착 여부에 따라 2가지 모드로 검출기를 사용할 수 있다. 감마선을 측정하는 감마선 검출 모드인 경우, 감마선은 투과성이 높으므로, 원하는 부위를 정확히 탐지하기 위해서는 감마선의 방향을 제한할 수 있는 조준기(70)가 필요하다. 조준기(70)는 원하지 않는 방향에서 방출되는 감마선을 감쇠시키기 위해 납, 텅스텐 등과 같은 높은 밀도의 물질로 이루어질 수 있다. 양전자를 측정하기 위한 양전자 검출 모드에서는 감마선 측정 시 사용했던 조준기(70)를 제거하고 검출기 원형만을 사용한다. 따라서, 감마선을 측정할 때에는, 조준기(70)를 케이싱(30)의 일단에 부착한 상태로 사용하고, 양전자를 측정할 때에는 조준기(70)를 탈착 제거한 후 사용한다.
- [86]
- [87] 이러한 조준기(70)와 케이싱(30)의 탈부착은 나사결합에 의할 수 있다. 여기서, 케이싱(30)의 일단이 조준기(70)의 말단으로 삽입되면서 나사결합될 수 있도록, 케이싱(30)의 일단의 외부, 및 조준기(70)의 말단 내벽에 나사산이 형성될 수 있다. 한편, 조준기(70)가 제거된 상태에서, 케이싱(30)의 일단에는 커버 슬리브(80)가 결합될 수 있다. 커버 슬리브(80)는 중심에 중공을 구비하는 링(ring) 형상으로 형성되어, 그 중공으로 케이싱(30)의 일단이 삽입되면서 나사결합될 수 있다.
- [88]
- [89] 도 6은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기의 단면도이다.
- [90] 도 6을 참고로, 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기는 온도센서(90)를 더 포함할 수 있다. 여기서, 온도센서(90)는 광센서(20)와 근접한 곳에 배치되어, 광센서(20)의 온도를 감지하여 온도정보를 생성하고 출력한다. 출력된 온도정보는 전송한 신호 케이블(60) 외 별도의 케이블(100)을 통해 신호처리부(40)로 전송될 수 있다. 광센서(20)가 섬광을 전기적 신호를 변환하여 출력하는 동안에, 광센서(20)에 온도변화가 발생하므로, 그 온도변화에 따라 광센서(20)의 게인(Gain)에 오차가 생길 수 있다. 이에 온도센서(90)를 통해 광센서의 온도를 측정하고, 신호처리부(40)는 그 온도정보를 기반으로 감지신호를 보정할

수 있다. 온도센서(90)의 일례로, 서미스터(thermistor)를 들 수 있다. 다만, 온도센서(90)가 반드시 이에 한정되어야 것은 아니다.

[91]

[92] 이하에서는 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법에 대해 설명한다. 본 발명에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법은 전술한 양전자 및 감마선 이중 검출기를 이용하고, 이에 대해서는 상술하였는바, 양전자 및 감마선 이중 검출기에 대한 내용과 중복되는 사항에 대해서는 설명을 생략하거나 간단하게만 기술한다.

[93] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법의 순서도이다.

[94] 도 7에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법은 양전자 및 감마선 이중 검출기를, 피검자 체내의 다수 조직 영역에 순차적으로 위치시켜, 각각의 조직 영역에서 방출되는 양전자 및 감마선을 식별하고, 양전자 및 감마선 각각의 카운트(count)를 측정하는 단계(S100), 각각의 조직 영역별로 하기 [수학식 1]에 따라 암 지표 값을 산출하는 단계(S200), 및 조직 영역별로 산출된 암 지표 값과 소정의 임계값을 비교하여, 임계값을 초과하는 암 지표 값에 해당하는 조직 영역을 악성 종양 조직으로 판별하는 단계(S300)를 포함한다.

[95] [수학식 1]

[96]

$$PGR = \frac{Counts_{\beta}}{Counts_{\gamma-ray}}$$

[97] (여기서, PGR은 암 지표 값, $Counts_{\beta}$ 는 양전자 카운트, $Counts_{\gamma-ray}$ 는 감마선 카운트임.)

[98]

[99] 종래에는 악성 종양을 판단하기 위해서, 종양과 종양 근처 배경에서 측정된 양전자의 카운트(count) 비를 이용한 TBR(Tumor to Background Ratio)이라는 지표가 사용되었다. 경험적으로 TBR 값이 1.5 이상이면 암으로 판별된다. 그러나 양전자 검출 원리상 일부 감마선이 양전자로 오검출될 수 있어, 간, 심장, 신장 등과 같이 높은 FDG 섭취량을 가져 다량의 감마선이 방출되는 장기 주변에 종양이 위치할 경우, 배경 의존적 지표인 TBR로는 정확하게 악성 종양을 판별하기 어렵다. 이는 암 절제 수술 시 불필요한 정상조직의 절제나 잔류 암이 존재하는 상황을 만들 수 있기 때문에, 수술 후 환자의 합병증 및 후유증을 최소화할 수 있도록 새로운 암 검출 지표가 필요하다. 이에 본 발명은 전술한 양전자 및 감마선 이중 검출기를 이용하여 활용 가능한 새로운 암 검출 지표를 제안하고, 이에 따라 악성 종양을 진단할 수 있는 방안을 안출하였다.

[100]

[101] 구체적으로, 본 발명의 실시예에 따른 악성 종양 진단정보 제공방법은, 양전자 및 감마선 검출단계(S100), 암 지표 값 산출단계(S200), 및 악성 종양 조직 판별단계(S300)를 포함한다.

[102] 양전자 및 감마선 검출단계(S100)에서는 ^{18}F -FDG(fluorodeoxyglucose) 등과 같은 방사선 의약품이 투여되고, 피부가 절개된 피검자의 체내에 있는 다수의 조직 영역에 양전자 및 감마선 이중 검출기를 위치시켜, 각각의 조직 영역에서 방출되는 양전자 및 감마선을 검출한다. 여기서, 양전자 및 감마선 이중 검출기는 양전자 및 감마선을 식별하고, 양전자 카운트(count) 및 감마선 카운트(count)를 측정한다.

[103]

[104] 암 지표 값 산출단계(S200)에서는 양전자 및 감마선 검출 대상인 각각의 조직 영역별로 하기 [수학식 1]에 따라 암 지표 값($\text{PGR}_1, \text{PGR}_2, \text{PGR}_3, \text{PGR}_n$)을 산출한다.

[105] [수학식 1]

[106]

$$\text{PGR} = \frac{\text{Counts}_\beta}{\text{Counts}_{\gamma\text{-ray}}}$$

[107] 여기서, PGR은 암 지표 값이고, Counts_β 는 양전자 카운트이며, $\text{Counts}_{\gamma\text{-ray}}$ 는 감마선 카운트이다.

[108] PGR(Positron count to Gamma count Ratio)은 종래 TBR을 대체하기 위해, 본 발명에서 새롭게 제안된 암 검출 지표이다. 양전자 및 감마선 이중 검출기에 입사하는 감마선 중 일정 비율이 위 양전자 신호로 검출되므로, 배경 감마선으로 인한 양전자 대 감마선 비율(PGR)은 일정하다. 하지만, 악성종양에서는 배경 감마선으로 인해 발생하는 위 양전자 신호에 더해 방출되는 양전자가 직접 탐지되므로, 악성종양의 위치와 관계없이 항상 배경보다 높은 PGR 값을 가지게 된다.

[109]

[110] 악성 종양 조직 판별단계(S300)는 조직 영역별로 산출된 암 지표 값을 기반으로 해당 조직이 악성 종양 조직인지를 판별한다. 구체적으로, 조직 영역별 암 지표 값과 소정의 임계값을 비교하여, 그 임계값을 초과하는 조직 영역을 악성 종양 조직으로 판별한다.

[111] 여기서, 임계값은 조직 영역별로 산출된 상기 암 지표 값의 평균값과, 표준편차의 n 배(상기 n 은 1 이상의 자연수)를 합산한 값으로 정할 수 있다. 일례로, 조직 영역별로 산출된 암 지표 값들의 평균값에 표준편차의 3배를 합산한 값을 임계값으로 정하고, 그 암 지표 값들과 임계값을 비교하여, 그 임계값을 초과하는 암 지

표 값을 가지는 해당 조직 영역을 악성 종양 조직으로 판별한다. 즉, 암 조직에서 측정된 PGR 값이 여러 주변 정상조직(background)에서 측정된 PGR 값의 평균값에 표준편차의 3배를 더한 값보다 크면 암이라고 판별하는 것이다. 3 시그마 규칙에 따라 일반적인 데이터가 $\pm 3\sigma$ 밖에 존재할 확률은 0.3%이기 때문에, 이 경우 암 여부를 판단함에 있어 비교적 엄격한 기준을 갖는다.

- [112] PGR은 해당작용이 활발한 장기로 인해 양전자가 다량 검출되더라도 양전자와 감마선의 비는 일정하므로, 암 조직과 정상조직을 정확히 구분해낼 수 있다. 이렇듯 PGR은 기존의 지표인 TBR보다 엄격한 기준치를 가지고 있으며, 주변 정상조직, 즉 배경의 영향을 크게 받지 않으므로 해당작용이 활발한 장기 근처의 암에서 판별 오류가 생길 수 있다는 문제점을 해결할 수 있다.

[113]

[114] [부호의 설명]

[115] 10: 섬광체부 11: 제1 섬광체

[116] 13: 제2 섬광체 20: 광센서

[117] 30: 케이싱 31: 유입홀

[118] 40: 신호처리부 50: 손잡이

[119] 60: 신호 케이블 70: 조준기

[120] 80: 커버 슬리브 90: 온도센서

[121]

발명의 실시를 위한 형태

- [122] 이하에서는 구체적인 실험예를 들어 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[123]

[124] 1. 실험예 1: PSD 기반 양전자/감마선 이중 검출 프로브

[125] 1.1 서론

- [126] 양전자는 수 mm의 매우 제한적인 조직 침투 특성을 가지므로, 양전자 프로브는 FDG 흡수율이 높은 배경조직에서 방출되는 양전자에 의한 shine-through를 겪을 가능성이 적다. 하지만, 조직 내에서 양전자의 제동복사(bremsstrahlung)와 양전자-전자 소멸반응에 의해 많은 소멸 감마선이 발생하기 때문에, 양전자를 검출하기 위해서는 배경 감마선으로부터 양전자를 구별하는 것이 필수적이다. 그러나 양전자와 양전자에 의해 발생하는 감마선의 유사한 에너지 준위로 인해, 양전자와 배경 감마선을 에너지만으로 구별하는 것이 어렵다.

- [127] PSD(Pulse Shape Discrimination)는 방사선 입자의 종류를 구별하는 기술로, 방사선 입자의 유형에 따라 펄스 신호가 약간 다른 모양을 나타내는 것에 착안하여 방사선 입자의 종류를 분별한다. 하지만, 다른 방사선 입자와 다르게 양전자와 감마선은 근본적으로 섬광체 내에 남기는 펄스의 모양이 동일하기 때문에, 한 섬광체 내에서 펄스의 모양만으로 입자를 분별하는 것이 용이하지 않다. 이러한 문제를 해결하는 방법으로서, 서로 다른 특성을 가지는 섬광체를 두 층으로 쌓는

형태의 검출기를 설계하고, 양전자와 감마선의 비정거리 차이를 이용하여 양전자를 구별하여 검출할 수 있다. 또한, 이러한 형태의 검출기는 양전자와 구별하여 감마선도 검출할 수 있기 때문에, 양전자와 감마선을 모두 검출하는 것도 가능하다. 결론적으로 이중 섬광체 구조의 검출기는 양전자 프로브와 감마선 프로브의 역할을 모두 할 수 있다.

[128] 양전자 프로브와 고에너지 감마선 프로브가 사용되는 주요 응용분야는 암 절제술로 대표되는 **Metabolic targeted resections**으로 동일하지만, 수술 중 두 프로브의 역할에는 차이가 있다. 고 에너지 감마선 프로브는 투과력이 강한 감마선을 검출하기 때문에 병변 부위의 절제 없이 종양 조직을 1차적으로 국소화할 수 있다. 하지만, 투과력이 강한 감마선을 차폐하기 위해서는 더 두꺼운 조준기가 필요하기 때문에 고에너지 감마선 프로브는 상당히 큰 직경을 가지게 된다. 반면 양전자 프로브는 양전자의 짧은 비정거리 때문에 배경에서 오는 양전자를 차폐할 필요가 없어 최소한의 조준기만으로 종양 조직을 정확하게 국소화할 수 있다. 이러한 양전자 프로브의 작은 직경(10 ~ 15mm)으로 인해 양전자 프로브는 잠재적으로 최소 침습적 수술에 적용 가능하다. 그러나 양전자 프로브는 표면 탐지가 필요하기 때문에 종양 국소화를 위해서는 병변 부위의 절제가 필요하다.

[129] 따라서 하나의 프로브로 양전자와 고에너지 감마선을 모두 탐지할 수 있다면 병변 부위 절제 전 종양의 1차 국소화부터 작은 크기의 잔여 암까지 정확하게 국소화하여 암을 완전 절제할 수 있다. 또한, 두 프로브 모두 동일하게 ^{18}F -FDG와 같은 양전자 방사성 의약품을 추적하기 때문에, 하나의 프로브로 양전자와 고에너지 감마선을 모두 용이하게 탐지할 수 있다.

[130] 이하 실험예에서는 양전자와 감마선을 모두 검출할 수 있는 양전자/감마선 이중 검출 프로브를 제조하고, 여기에 PSD 기술을 적용해 양전자와 감마선을 구별하여 검출한다. 감마선을 측정하는 경우에는 측면에서 발생하는 감마선을 차폐하기 위해 감마선 전용 조준기를 장착한다(이하 '감마선 모드'라 함). 양전자를 측정하는 경우에는 조준기의 장착이 필요 없다(이하 '양전자 모드'라 함). 제조된 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 성능은 민감도, 공간분해능 측면에서 ^{22}Na 양전자 소스와 ^{22}Na 감마선 소스를 사용하여 테스트하였고, 피부암 모델이 적용된 중형 동물(토끼)를 이용하여 암 검출 능력을 평가하였다.

[131]

[132] 1.2 PSD 기반 양전자/감마선 이중 검출 알고리즘

[133] PSD는 방사선 입자의 구별을 위해 다양한 분야에서 사용되어 왔다. PSD의 주요 관심 분야는 감마선과 중성자의 구별이다. 감마선과 중성자는 섬광체 내에서 콤프톤 산란, 광전 흡수 또는 중성자 탄성 산란과 같은 반응을 통해 각각 이차 입자인 되튐 전자(recoil electron)와 되튐 양성자를 생성한다. 이러한 이차 입자는 섬광체 내에서 서로 다른 에너지 손실율을 갖게 되며, 이 에너지 손실율 차이에 따라 서로 다른 지연된 형광의 분율을 가진다. 결론적으로, 감마선과 중성자에 의

해 섬광체 내에서 발생한 신호들은 서로 다른 지연된 형광의 분율을 가지는 파형을 갖게 된다. 일반적으로 중성자에 의해 발생한 신호가 지연된 형광의 분율이 더 높으므로, 중성자 신호의 꼬리부분은 감마선 신호보다 더 지연된 감쇠를 보이므로 PSD를 이용하여 감마선과 중성자를 구별할 수 있다. 하지만, 감마선과 중성자의 신호가 섬광체 내에서 서로 다른 파형을 가지고 있는 것과 다르게 감마선의 이차 입자인 되튐 전자는 양전자와 물질-반물질 관계로 전하 외에 모든 성질이 같다. 따라서 감마선과 양전자는 한 섬광체 내에서 동일한 파형의 신호를 생성하므로 한 섬광체 내에서 PSD만으로 감마선과 양전자를 구별하는 것은 어렵다.

[134] 한편, 서로 다른 섬광체를 두층으로 쌓은 이중 섬광체 구조 검출기의 경우, 양전자와 감마선의 비정거리 차이를 이용하여 양전자와 감마선을 구별할 수 있다. 양전자는 비정거리가 짧으므로, 이중 섬광체 구조 검출기에 입사하는 대부분의 양전자는 최상층 섬광체에 에너지를 축적한 다음, 전자와 함께 소멸하면서 반대 방향의 511 keV 광자 2개를 생성한다. 생성된 511keV 광자 중 하나는 바닥층 섬광체에 에너지를 증착한다. 결과적으로, 양전자가 검출된 경우, 두 섬광체에서 생성된 신호가 결합된 일치 신호가 감지된다(도 3 참조). 감마선은 비정거리가 길기 때문에 대부분 바닥층 섬광체에 에너지를 증착하며, 일부 감마선은 최상층 섬광체에 에너지를 증착한다. 따라서 감마선의 경우 두 층의 섬광체 중 하나의 섬광체에만 에너지를 증착한다.

[135] 이중 섬광체 구조 검출기를 구성하는 두 섬광체는 서로 다른 섬광특성을 갖고 있기 때문에 신호가 발생한 섬광체의 종류에 따라 서로 다른 형태의 신호를 생성한다. 따라서 획득된 신호에 PSD 기법을 적용하여 펄스의 형태에 따라 양전자와 감마선을 구별할 수 있다.

[136] 본 실험에 1에 사용된 이중 섬광체 구조 검출기는 $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ 섬광체와 GSO 섬광체로 구성된다. $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ 는 밀도가 낮아 상대적으로 감마선에 둔감하며 긴 감쇠 신호를 갖는다. GSO 섬광체는 밀도가 높아 감마선 검출에 적합하며 $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ 에 비해 짧은 감쇠신호를 갖는다. 도 8은 실험에 1에 따른 $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ 및 GSO 이중 섬광체의 신호를 나타내는 그래프로서, 각 섬광체에서 발생한 신호와 두 섬광체에서 동시에 발생한 신호가 합쳐진 일치신호는 도 8과 같다. 각 섬광체에 대한 상세한 특성은 하기 [표 1]에 작성하였다.

[137] [표 1]

[138]

Scintillator	Light yield (photons/MeV)	Density (g/cm ³)	Decay time (ns)	Size (mm ³)
$\text{CaF}_2(\text{Eu})$	19,000	3.18	940	3×3×0.5
GSO	12,500	6.7	50	3×3×5

[139]

[140] CaF₂(Eu)의 광량 대비 감쇠시간이 GSO의 광량대비 감쇠시간보다 더 길기 때문에, 측정된 신호의 pulse integration과 peak를 이용해 하기 [수학식 2]와 같이 PSD parameter를 정의했다.

[141] [수학식 2]

[142]

$$PSD\ parameter = \frac{pulse\ integration}{peak}$$

[143]

[144] 더 광량대비 긴 감쇠시간을 가진 CaF₂(Eu)는 peak 대비 더 큰 pulse integration을 가지기 때문에, CaF₂(Eu)에서 발생한 신호는 GSO에서 발생한 신호에 비해 PSD parameter 값이 더 크다.

[145] 양전자와 감마선을 판별하기 위한 PSD parameter 값의 범위를 결정하기 위해, 이중 섬광체 구조 검출기로 ²²Na 감마선 소스와 ²²Na 양전자 소스를 측정하여 신호마다 각각 PSD parameter를 계산했고 PSD parameter 분포를 얻었다. 도 9는 실험예 1에 따른 CaF₂(Eu) 및 GSO 이중 섬광체의 감마선 신호(a) 및 양전자, 감마선 신호(b)에 대한 PSD 파라미터(parameter)의 분포 그래프이다. 도 9의 (a)는 ²²Na 감마선 소스로 획득한 신호의 PSD parameter 분포이고 대부분의 감마선이 GSO 섬광체에서 검출된 것을 확인할 수 있다(GSO signal region). 반면, 도 9의 (b)는 ²²Na 양전자 소스로 획득한 신호의 PSD parameter 분포로, 양전자에 의해 생성된 감마선도 함께 검출되어 양전자와 감마선이 혼합된 신호들의 PSD parameter 분포를 나타낸다. 양전자와 양전자의 소멸반응에 의해 발생한 감마선의 일치신호는 CaF₂(Eu)+GSO signal region에 해당하는 PSD parameter를 가지므로, 이 region의 PSD parameter 값을 가지는 신호들을 양전자로 판별할 수 있다. CaF₂(Eu)+GSO signal region의 범위는 양전자 소스 측정시 양전자로 판별되는 신호의 비율(sensitivity)과 감마선 소스 측정시 양전자로 잘못 판별되는 신호의 비율(error rate)을 모두 고려하여 결정되었다. 양전자로 판별하는 PSD parameter 범위가 넓을수록 sensitivity는 커지지만 error rate도 함께 커지며, 반대로 범위가 좁을수록 error rate는 작아지지만 sensitivity도 함께 작아졌다. 본 실험에서는 배경에서 오는 감마선의 영향을 억제하기 위해 0.5% 이하의 error rate를 가지도록 PSD parameter 범위를 설정했다. 설정한 PSD parameter의 범위는 350 ~ 470이고, 이 범위에서 양전자에 대한 sensitivity와 error rate는 각각 1.60%와 0.47%이다.

[146]

[147] 1.3 양전자/감마선 이중 검출 시스템

[148] 도 10은 실험예 1에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출 시스템의 구성도이다. 이를 참고로, 양전자/감마선 이중 검출 시스템은 양전자 및 감마선을 검출하는 프로브, 신호를 전처리하는 프론트 엔드 회로(Front-end circuit), 및 디지털 신호 처

리(Digital signal processing, DSP)를 위한 ADC-SoC FPGA 기반 디지털 회로로 구성하였다.

- [149] 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 출력신호는 Front-end circuit으로 전송되며, 이 신호는 Front-end circuit에서 증폭된 후 ADC-SoC FPGA로 전송된다. ADC-SoC FPGA에서 디지털화된 신호의 PSD parameter가 PSD 알고리즘을 이용해 계산되며, PSD parameter 값에 따라 양전자 또는 감마선으로 식별된다.

[150]

- [151] 1.3.1 양전자/감마선 이중 검출 프로브

- [152] 도 11은 실험에 1에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출 시스템의 프로브를 개략적으로 도시한 모식도이고, 도 12는 도 11에 도시된 프로브의 감마선 모드(a), 및 양전자 모드(b)를 도시한 사진이다.

- [153] 도 11에 도시된 바와 같이, 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브는 이중 섬광체 구조 검출기, 온도 측정용 서미스터(thermistor), 조준기(collimator), 및 손잡이로 구성된다.

- [154] 이중 섬광체 구조 검출기는 CaF₂(Eu)와 GSO가 적층되고, 3×3 mm² SiPM(S13360-3050PE, HAMAMATSU, Japan)으로 구성하였다. thermistor는 SiPM 근접한 위치에 배치되어, 온도변화에 따른 SiPM의 Gain을 보상하기 위해 온도를 측정한다. SiPM과 thermistor는 Coaxial cable (1.1 mm 직경, 3m 길이)을 통해 Front-end circuit과 연결되어 있다.

- [155] 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브는 조준기의 장착 여부에 따라 고에너지 감마선 프로브 또는 양전자 프로브로 사용될 수 있다. 고에너지 감마선 프로브로 사용되기 위해서는 배경 감마선 차폐를 위한 조준기의 장착이 필요하다(감마선 모드, 도 11의 (b) 참조). 조준기는 텅스텐을 가공해 제작되었으며 그 직경은 31 mm로 95%의 차폐율로, 측면에서 입사하는 511 keV 감마선을 차단한다. 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브를 조준기 없이 사용하면 양전자 프로브의 역할을 할 수 있다(양전자 모드, 도 11의 (a) 참조).

- [156] 도 12의 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브의 사진을 참고로, 제작한 프로브의 직경과 길이는 양전자 모드의 경우 각각 1.5cm, 12.1cm이고, 감마선 모드일 경우 각각 3.1cm, 13.2cm이다.

[157]

- [158] 1.3.2 프론트 엔드 및 디지털 회로

- [159] 도 13은 도 10에 도시된 Front-end circuit의 PCB 및 PCB layout를 도시한 도면이고, 도 14는 도 10에 도시된 디지털 회로의 플로우 블록 다이어그램(flow block diagram)이다.

- [160] 도 13을 참고로, SiPM의 출력신호는 Front-end circuit에서 반전 증폭기(inverting amplifier)를 거치면서 증폭된 후 FPGA의 high speed ADC로 전송된다. 온도변화에 따라 thermistor의 저항값이 바뀌므로, 전압 분배를 통해 thermistor의 전압을 FPGA의 low speed ADC에 전송한다.

- [161] Front-end circuit의 inverting amplifier에서 증폭된 신호와 thermistor의 전압은 각각 ADC SoC FPGA의 high speed ADC (AD9274, 14-bit, 150MS/s)와 low speed ADC (LTC2308, 12-bit, 500kS/s, 8-channel)에 전달된다.
- [162] 도 14에 도시된 바와 같이, 본 시스템의 디지털 회로부는 ADC-SoC FPGA를 이용해 설계되었다. 먼저, High speed ADC로 전달된 신호는 디지털화된 후 디지털 신호의 peak와 pulse integration이 계산된다.
- [163] low speed ADC에 전달된 thermistor의 전압은 미리 만들어진 voltage-temperature lookup table에 의해 온도로 변환되며, 측정된 온도에 따라 peak와 pulse integration의 값을 보상한다. 보상된 peak와 보상된 pulse integration로 PSD parameter를 계산하고, 계산된 PSD parameter에 따라 측정된 신호를 양전자 또는 감마선으로 식별한다. 식별된 결과에 따라 양전자 및 감마선의 카운트가 증가하며, 카운트는 원 신호와 함께 패키징된 후 온-칩 메모리(On-Chip memory)에 기록된다. HPS는 On-chip memory에 기록된 원 신호와 카운트 데이터를 읽은 후 일부 데이터는 마이크로 SD 카드(micro SD card)에 저장하고, 기가 이더넷을 통해 양전자와 감마선의 카운트 정보를 PC에 전달한다. PC로 전달된 양전자와 감마선의 카운트는 실시간으로 화면에 출력된다.
- [164]
- [165] 1.4 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 성능 테스트
- [166] 개발한 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 성능을 평가하기 위해, 체크소스를 사용한 in-vitro 테스트, 및 피부암을 가지고 있는 토끼를 이용한 in-vivo 테스트를 수행하였다.
- [167]
- [168] 1.4.1 In-vitro 성능 테스트
- [169] 휴대용 방사선 검출기에 있어 중요한 성능 parameter는 공간분해능과 감도이다. 공간분해능은 프로브가 구분할 수 있는 방사선 소스 간의 최소한의 거리를 의미하는 지표로, 방사선 소스의 위치를 정확하게 결정하는 검출기의 능력을 반영한다. 도 15는 프로브의 감마선 모드 및 양전자 모드의 성능 측정 실험을 설명하는 도면으로서, 프로브의 중심부터 측면 거리의 함수로서 검출된 계수율은 point spread function (PSF)을 생성할 수 있으며, 프로브의 공간분해능은 PSF의 FWHM으로 표현될 수 있다.
- [170] 프로브의 또 다른 중요한 성능 지표 중 하나는 감도이다. 하지만, 감도는 소스와 검출기의 위치 및 검출기의 외관에 의해 크게 영향을 받기 때문에, 다소 모호할 수 있다. 또한, 감도는 geometric sensitivity, intrinsic sensitivity 및 overall sensitivity 등 다양한 종류의 감도가 있지만, 이 성능 평가 실험에서는 overall sensitivity를 프로브의 감도로 정의하여 평가했고, 감도는 단위 activity당 감지된 계수비율로 표현된다.
- [171] 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 성능은 감마선 모드와 양전자 모드에서 각각 평가되었다. 감마선 모드의 경우 공간분해능과 감도를 평가했고, 양전자 모

드는 공간분해능, 감도 그리고 소위 error rate라 부르는 the ratio of false positron detection을 평가했습니다. 또한, 감마선 모드와 고에너지 프로브와의 성능 비교를 위해 Crystal photonics 사의 감마 프로브(Gamma probe)의 공간분해능과 감도를 평가하였다. 실험에 사용된 휴대용 방사선 검출 프로브의 사양은 하기의 [표 2]와 같다.

[172] [표 2]

[173]

Specifications	Dual detection probe		Commercial gamma probe (Crystal photonics)
	Positron mode	Gamma mode	
Handle length	121 mm	132 mm	220 mm
Cable length	3 m	3 m	3 m
Diameter - hand piece	15 mm	15 mm	20 mm
Diameter - tip	15 mm	31 mm	15 mm

[174]

[175] 본 실험에서 공간분해능을 구하기 위해 프로브(감마선 모드의 경우는 조준기)와 선원을 밀착시킨 상태에서 프로브를 측면으로 1mm씩 이동시키면서 카운트를 측정했다. 각 단계마다 2분씩 측정했으며, 평균 CPS를 이용하여 PSF를 생성해 공간분해능을 획득했다(도 15 참조). 본 실험에 사용된 체크소스는 감마선 모드의 경우 ²²Na 감마선 소스, 양전자 모드의 경우 ²²Na 양전자 소스이다. 감도는 프로브와 선원을 밀착시킨 상태에서 측정했다.

[176]

[177] 1.4.2 In-vivo 성능 테스트

[178] 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 암 검출 성능을 평가하기 위해 토끼의 피부암을 대상 in-vivo 테스트를 수행했다. 수술 중 Metabolic targeted resections를 목표로 하는 휴대용 방사선 검출 프로브의 가장 중요한 역할은 종양을 정확하게 국소화하고 식별하는 것이다. 수술 중 종양의 정확한 국소화는 암 절제술 후 잔류암의 발생을 줄일 수 있으며, 종양의 정확한 식별은 암 절제 수술 중 정상조직의 과도한 절제를 막아 수술 후 후유증을 줄일 수 있다. 이에 본 실험에서는 4개의 피부암을 가지고 있는 토끼 2마리를 대상으로 총 8개의 피부암 검출을 시도해 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 암 검출 성능을 평가하였다. 암 검출 성능 평가를 위해 토끼에 ¹⁸F-FDG를 투입한 후, 30분 뒤 PET/CT를 촬영했고, 그 이미지는 도 16에 나타났다. 도 16은 실험에 1에 따른 동물 실험에 사용된 토끼의 피부암 PET/CT 이미지이다. PET/CT 촬영 후 암 검출 성능 평가가 수행되었으며, 첫 번째 토

끼의 경우 FDG 투입 후 약 1시간, 두 번째 토끼의 경우 FDG 투입 후 약 2시간 뒤에 암 검출 성능평가를 진행하였다. 암 검출 성능 평가에서 양전자/감마선 이중 검출 프로브 감마선 모드의 경우 토끼의 피부를 절제하지 않고 외부에서 감마선을 측정하여 암 검출을 시도하였다. 양전자 모드의 경우 피부를 절제하여 암을 오픈한 상태로 양전자를 측정하여 암 검출을 시도했다. 종양의 식별은 TBR을 기준으로 결정되었으며, 종양의 TBR이 1.5이상일 경우 종양을 암이라고 식별했다. TBR을 계산하기 위한 배경은 종양과의 거리가 5cm 이내인 조직으로 선택하였다.

[179]

[180] 1.5 결과

[181] 1.5.1 In-vitro 성능 테스트 결과

[182] 도 17은 실험에 1에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브 및 상용 프로브의 PSF(Point Spread Function) 그래프이다.

[183] 도 17을 참고로, 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 공간분해능은 감마선 모드의 경우 4.21 mm이고, 상용 감마 프로브는 17.52mm이다. 양전자 모드에서는 프로브 팁 홀(tip hole)의 직경이 3×3 mm²이고, ²²Na 양전자 소스의 active diameter가 3mm이기 때문에 3mm에 근사한 3.40mm의 공간분해능을 획득했다.

[184] 민감도는 프로브와 선원을 밀착시킨 상태에서 측정했다. 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 감마선 모드에서 감마선에 대한 민감도는 2.16 CPS/μCi였고, 상용 프로브는 9.32 CPS/μCi의 민감도를 나타냈다. 양전자 모드에서 양전자에 대한 민감도는 204.40 CPS/μCi 였고, 빛 차단을 위해 프로브의 팁 홀을 알루미늄 포일(aluminum foil)로 막은 경우에 감도는 79.58 CPS/μCi으로 감소했다.

[185] error rate는 양전자 모드로 감마선 소스를 측정할 때 전체 측정된 신호 대비 양전자로 잘못 측정되는 감마선의 비율로 정의했다. ²²Na 감마선 소스를 이용하여 error rate를 측정했을 때 error rate는 0.48%였다.

[186]

[187] 1.5.2 In-vivo 성능 테스트 결과

[188] 도 18은 실험에 1에 따른 동물 실험에서 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브의 감마선 모드(a) 및 양전자 모드(b)에 따라 측정된 TBR 값을 나타내는 도면으로, 생체 내 양전자/감마선 검출 프로브의 암 검출 성능 평가 결과를 나타낸다.

[189] 감마선 모드의 경우 8개의 종양 중 7개를 암으로 식별했고, 양전자 모드에서는 8개의 종양을 모두 암으로 식별했다. 심장은 높은 FDG 흡수율을 가지기 때문에 심장 주변에 있는 암 5는 높은 배경으로 인한 shine-through 효과로 인해 감마선 모드에서는 암으로 식별되지 못했다. 감마선 모드에 비해 shine-through 효과의 영향을 덜 받는 양전자 모드에서는 암 5뿐만 아니라 모든 종양을 성공적으로 암으로 식별했다. 감마선 모드에서 종양의 평균 감마선 카운트는 32.68, 배경에서

평균 감마선 카운트는 17.37이었으며, 양전자 모드에서 평균 양전자 카운트는 종양에서 11.11, 배경에서 5.81이었다.

[190]

[191] 1.6 결론

[192] 본 실험예에서는 양전자/감마선 이중 검출 프로브 시스템을 제조하고, 이를 사용하여 수술 중 성공적으로 Metabolic targeted resections이 가능함을 보여주었습니다. 외과의는 제안한 프로브를 이용하여 하나의 프로브만으로도 병변 부위 절제 전 종양의 1차 국소화부터 작은 크기의 잔여 암까지 정확하게 국소화하여 암을 완전 절제할 수 있을 것으로 기대된다.

[193] 양전자/감마선 이중 검출 프로브 시스템의 in-vitro 평가에서 감마선 모드의 공간분해능은 3.91mm이고 민감도는 2.16 cps/ μ Ci를 나타냈고, 양전자 모드에서의 공간분해능은 3.27mm, 민감도는 204.40 cps/ μ Ci이었다. 한편, 상용 감마 프로브의 공간분해능과 민감도는 각각 15.62mm와 9.32 cps/ μ Ci이다. 상용 감마 프로브는 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 감마선 모드 보다 상대적으로 더 얇은 조준기를 사용했기 때문에 공간 분해능과 감도가 더 컸던 것으로 분석된다.

[194] 양전자/감마선 이중 검출 프로브 시스템의 in-vivo 평가에서 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 감마선 모드에서 평균 CPS는 종양에서 32.68, 배경에서 17.37이었다. 양전자 모드에서 평균 CPS는 종양에서 11.11, 배경에서 5.81이었다. 체크소스를 이용한 in-vitro 실험에서는 양전자 모드의 감도가 감마선 모드의 감도보다 더 높았지만, 동물을 이용한 in-vivo 실험에서는 반대의 결과를 얻었다. 이는 감마선 모드의 경우 감마선의 투과 깊이가 크고 FOV가 넓으므로 넓은 범위에서 입사하는 감마선을 검출하지만, 양전자 모드에서는 양전자/감마선 이중 검출 프로브가 밀착되어 있는 부위에서 방출되는 양전자만을 검출하기 때문이다. 하지만, 암 검출 실험에서 양전자/감마선 이중 검출 프로브가 각 종양에 대해 획득한 TBR의 범위는 감마선 모드의 경우 1.46 ~ 3.33, 양전자 모드는 1.51 ~ 2.95이었다. 결론적으로, 양전자/감마선 이중 검출 프로브는 총 8개의 암 중 감마선 모드는 7개를 암으로 식별했으며, 양전자 모드에서는 8개의 암 모두 성공적으로 암으로 식별했다. 따라서, 본 발명에 따른 양전자/감마선 이중 검출 프로브 시스템은 수술 중 실시간으로 암 식별을 위해 사용될 수 있음을 알 수 있다. 양전자 모드는 양전자를 탐색하는 경우 예상보다 더 낮은 감도를 보일 수 있으며, 이로 인해 작은 종양 병변을 감지하기 위해서는 탐색에 많은 시간이 소요될 수 있다. 따라서 합리적으로 높은 감도와 정확도를 가진 양전자 알고리즘이 적용된 양전자/감마선 이중 검출 프로브는 이러한 한계를 극복하기 위한 최선의 선택이 될 수 있다.

[195]

[196] 2. 양전자/감마선 이중 검출 프로브를 이용한 새로운 암 검출 지표

[197] 2.1 서론

[198] 많은 암의 경우 초기 외과적 관리 시점에서 완전한 절제를 가정했음에도 불구하고 재발 위험이 높게 유지된다. 이것은 잠복성 암이 수술 시 발견되지 않은 채

로 남아 있을 수 있고 외과적 접근에 의해 완전 절제되지 않을 수 있음을 의미한다. 이와 관련하여 기능적 영상 기술인 ^{18}F -FDG 양전자 방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영(PET/CT)의 도입으로 수술 전 잠복암 및 종양 국소화의 검출이 크게 개선되었다. 몇몇 악성 종양에 대한 ^{18}F -FDG의 특이성은 제한적이지만 영상에서 임상적으로 음성 또는 모호한 소견을 보이는 잠복 병변을 포함하여 다양한 원발성 및 전이성 암의 진단에서 ^{18}F -FDG-PET/CT의 임상적 가치가 여러 연구에서 보고되었다. 그럼에도 불구하고, 수술 전 PET/CT 영상은 수술 중 종양의 위치 국소화 및 완전한 종양 절제의 즉각적인 검증에 대한 실시간 정보를 제공할 수 없기 때문에 수술 전 PET/CT 영상에서 발견된 종양을 수술 중 국소화하고 완전 절제하는 것이 종종 어려운 경우가 있다. 따라서, 수술 중 실시간으로 종양의 위치를 국소화하고 종양 절제를 검증하기 위해 휴대용 방사선 검출 프로브를 사용하는 프로브 유도 수술이 하나의 해결책이 될 수 있다. 프로브 유도 수술에서 휴대용 방사선 검출 프로브는 수술 중 의사가 잔여 암을 남기지 않고 악성 조직을 선택적으로 절제할 수 있도록 도와준다. 특히, 휴대용 방사선 검출 프로브 중 하나인 양전자 프로브는 악성 종양에 축적되는 양전자 방출 방사성 의약품에서 방출되는 양전자를 직접 감지하여 악성 종양을 국소화할 수 있다. 양전자는 감마선과 달리 조직에서 수 mm만 이동하므로 양전자 프로브를 종양 가까이에 배치하면 악성 종양의 위치를 정확하게 파악할 수 있다.

- [199] 실험예 1에서 수술 중 대사 표적 절제술에 사용할 수 있는 양전자/감마선 이중 검출 프로브 시스템을 개발하고, 중형동물을 이용한 in-vivo 실험에서 성공적으로 악성 종양을 검출하는데 성공했지만, 양전자에 대한 민감도와 TBR를 계산하기 위한 배경 선택 측면에서 여전히 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. ^{18}F -FDG를 타겟으로 하는 휴대용 방사선 검출 프로브는 Warburg 효과로 인해 ^{18}F -FDG가 많은 암에서 배경 조직에 비해 종종 10:1을 초과하는 높은 축적을 보이는 것을 이용하여 암을 검출한다. 이러한 특성을 기반으로 하는 휴대용 방사선 검출 프로브는 종양에서의 방사선 카운트와 배경에서의 카운트를 비교하여 암을 식별한다. TBR은 백그라운드에서 측정된 신호 카운트에 대한 종양에서 측정된 신호 카운트의 비율로서, 경험적으로 종양의 TBR 값이 1.5 이상일 때 악성 종양으로 식별된다. 방사선 카운트를 암 검출 매개변수로 사용하는 TBR은 많은 연구에서 방사선 검출 프로브와 함께 악성 종양을 성공적으로 식별했지만, TBR 값을 계산하기 위해서는 종양에서의 방사선 카운트뿐 아니라 배경에서의 카운트 또한 필요하다. 이는 곧 TBR 값이 종양에서의 방사선 카운트뿐 아니라 선택된 배경의 카운트에 따라 변경될 수 있다는 것을 의미한다. 따라서 악성 종양의 식별 결과는 동일한 종양이라 하더라도 선택한 배경의 위치에 따라 다를 수 있다. 실제로 ^{18}F -FDG는 신장, 심장, 간의 특정 조직에 많이 축적되기 때문에 이러한 특정 조직 주변에 존재하는 병변은 배경과 구별하기가 쉽지 않을 수 있다.

- [200] 방사선 검출 프로브로 악성 종양을 정확하게 식별하기 위한 방법 중 하나는 신중한 배경 선택이다. 그러나 배경 영역의 선택에는 모호함이 있다. 일부 연구에서는 배경 선택에 대한 지침을 제공하지만 그 지침은 연구마다 다르다. 휴대용 양전자 프로브의 경우 양전자 식별에 대한 엄격한 기준을 적용하여 배경에서의 감마선 카운트를 억제할 수 있지만, 이는 양전자 프로브의 양전자에 대한 감도를 낮추는 요인으로 작용할 수 있다. 양전자 프로브의 종양에서의 카운트와 종양 크기 사이의 직접적인 양의 상관관계로 인해 낮은 감도를 가진 양전자 프로브는 작은 크기의 종양을 검출하기 어렵고, 이로 인해 수술 중 종양의 완전 절제에 대한 즉각적인 정보를 제공하기 곤란하다. 이처럼 암 식별 결과는 종양이 아닌 배경 선택에 따라 달라질 수 있다. 따라서 휴대용 양전자 프로브를 이용해 외과의에게 수술 중 종양의 위치와 종양의 완전 절제에 대한 즉각적인 정보를 제공하기 위해서는 배경의 위치에 영향을 받지 않으면서도 양전자 프로브의 감도를 낮추지 않는 암 탐지 매개변수가 필요하다.
- [201] 본 실험에에서는 양전자/감마선 검출 프로브의 양전자 모드에 사용될 수 있는 새로운 암 검출 파라미터인 PGR (Positron to gamma ratio)을 제안한다. 제안된 PGR은 선택된 배경의 위치에 관계없이 일정한 값을 보여 양전자 카운트를 이용한 암 검출보다 더 정확하게 암을 검출할 수 있으며 작은 크기의 종양을 감지하는 데 탁월한 성능을 보일 것으로 기대한다. 이에 제안한 새로운 암 검출 파라미터의 종양을 국소화하는 능력과 작은 크기의 종양을 검출하는 능력을 검증하기 위한 연구를 설계했다. 먼저, 감마선원과 양전자선원으로 구성된 팬텀을 사용한 in-vitro 실험에서 PGR이 배경의 위치에 상관없이 일정한 값을 보이는 것을 확인했다. 두 번째로, 중형 동물을 이용한 in-vivo 실험에서 신장, 심장, 간과 같은 높은 ^{18}F -FDG 흡수를 보이는 조직에 존재하는 종양과 작은 종양을 PGR을 이용해 식별하는 것을 시도 했다. 본 실험에서의 전반적인 목표는 앞서 개발한 양전자/감마선 검출 프로브와 새로운 암 검출 파라미터인 PGR을 이용하여 수술 중 종양의 위치와 크기에 관계없이 악성 종양을 정확히 식별하여 악성 종양을 완전 절제를 돕는 것이다.
- [202]
- [203] 2.2 암 검출 지표
- [204] 휴대용 양전자 프로브는 종양과 배경에서의 양전자 카운트를 비(TBR)를 이용해 악성 종양을 식별한다. 양전자 프로브는 조직 내에서 매우 짧은 거리만을 이동하는 양전자를 직접 검출하기 때문에 악성 종양을 정확히 국소화할 수 있고 높은 배경 양전자에 의한 shine-through 효과에 영향을 받지 않는다고 알려져 있다. 하지만, 조직 내에서 전자-양전자 소멸반응 및 bremsstrahlung에 의해 발생하는 많은 감마선은 양전자 프로브 내에서 양전자로 잘못 식별될 수 있기 때문에 배경 감마선의 억제가 필요하다. 이에 배경 감마선을 억제하기 위해 이전 실험에 1에서 양전자/감마선 이중 검출 프로브에 PSD 기법을 적용하여 양전자와 감마선을 구별하여 검출했다. PSD 기법으로 양전자를 식별하더라도 여전히 일부 감마

선이 양전자로 잘못 식별(error rate)될 수 있지만, 엄격한 PSD 기법의 적용으로 0.5% 수준의 낮은 error rate를 유지할 수 있다. 하지만, 배경 감마선을 차단하는 조준기의 부재와 감마선의 강한 투과력, 그리고 양전자의 매우 약한 투과력으로 인해 종양에 근접해있는 양전자 프로브에 도달하는 감마선의 수가 양전자보다 훨씬 더 많을 수 있다. 이로 인해 낮은 error rate에도 불구하고 많은 배경 감마선이 방출되는 장기 주변에서는 종양에서보다 더 높은 양전자 카운트가 측정되어 양전자 카운트 기반으로 악성 종양을 식별하는 것이 종종 어려울 수 있다. 따라서, 일관적인 악성 종양의 식별을 위해 종양과 배경의 위치에 관계없이 배경에서 일정한 값을 갖고 악성 종양에서 배경보다 더 높은 값을 보이는 암 검출 지표가 필요하다. 이에 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 error rate가 항상 일정한 값을 보인다는 점에 착안하여 PGR이라는 새로운 암 검출 지표를 제안한다. 양전자/감마선 이중 검출 프로브는 동시에 양전자와 감마선의 검출이 가능하므로, 동시에 측정된 양전자 카운트를 측정된 감마선 카운트로 나누어 하기 [수학식 3]과 같이 PGR을 정의했다.

[205] [수학식 3]

[206]

$$PGR = \text{Counts}_{\beta} / \text{Counts}_{\gamma\text{-ray}}$$

[207]

[208] 감마선에 의해 잘못 식별된 양전자(false positron)의 비율은 일정하기 때문에 배경에서 PGR은 일정한 값을 갖게 되므로, PGR 기반의 악성 종양 식별 방법은 종래 양전자 카운트를 기반으로 악성 종양을 식별하는 방법에 비해 더 일관적인 종양 식별이 가능하다. 도 19는 종래 양전자 카운트 기반 악성 종양 검출 방법을 설명하는 도면으로, 예를 들어, 도 19의 (b)와 같이 ^{18}F -FDG 복용량이 높은 배경에서는 많은 감마선이 방출되기 때문에, 도 19의 (a)와 같은 또 다른 배경에서보다 잘못 식별되는 양전자의 수가 더 많다. 따라서 선택된 배경에 따라 동일한 종양이라 하더라도 TBR 값이 서로 다를 수 있기 때문에 일관된 종양의 식별이 어렵다. 반면, 도 19의 (a) 및 (b) 배경에서 PGR값은 거의 같기 때문에 일관된 종양의 식별이 가능하다.

[209] 방사선 카운트 기반의 전통적인 암 검출 방식과 새롭게 제안한 암 검출 지표인 PGR 기반의 암 검출 방식을 비교하기 위해, 실험예 1에서 개발한 양전자/감마선 이중 검출 프로브를 사용했다.

[210]

[211] 2.3 암 검출 테스트

[212] 2.3.1 In-vitro 테스트

- [213] 도 20은 실험예 2에 따른 In-vitro 실험을 설명하는 도면이다. 양전자/감마선 이중 검출 프로브로 ^{22}Na 감마선원과 양전자선원을 측정하여 양전자 카운트 및 PGR 기반의 암 검출 방법의 성능을 비교했다. 먼저, 도 20의 (b)와 같이 배경의 위치에 따라 양전자/감마선 이중 검출 프로브로 측정된 양전자 카운트 및 PGR 값의 변화를 확인하기 위해 감마선원과 양전자/감마선 이중 검출 프로브를 동축 선상 3cm 거리에 두고 감마선원을 고정된 상태에서 프로브를 측면으로 26mm까지 이동시키면서 양전자 카운트와 PGR 값을 측정했다. 프로브와 감마선원 사이는 아크릴(Acryl) 판으로 막혀져 있기 때문에 감마선만 검출기에 도달할 수 있다. 그런 다음, 도 20의 (b)와 같이 ^{22}Na 감마선원을 고정된 상태에서 ^{22}Na 양전자선원을 동축 선상 3cm 거리에 두고 양전자선원과 프로브를 밀착시킨 상태로 측면으로 이동시키면서 양전자 카운트와 PGR 값을 측정했다.
- [214] 도 20의 (a)와 (b)에서 획득한 양전자 카운트 및 PGR 값을 각각 배경과 종양에 대한 측정 값으로 가정했다. 종래 양전자 카운트 기반 암 검출 방법의 경우 프로브와 감마선원 사이의 측면 거리마다 도 20의 (a)에서 획득한 양전자 카운트의 1.5배를 악성 종양 식별 기준으로 설정했다(TBR > 1.5). PGR 기반의 암 검출 방법에서는 도 20의 (a)에서 획득한 PGR 값들의 평균과 표준편차를 이용해 악성 종양 식별 기준으로 설정했다. 이 실험에서는 평균 PGR 값에 표준편차의 3배를 더한 값을 악성 종양 식별 기준으로 설정했다. 각 암 검출 파라미터의 악성종양 식별 기준을 이용하여 각 암 검출 파라미터의 암 검출 능력을 평가했다.
- [215]
- [216] 2.3.2 In-vivo 테스트
- [217] 도 21은 실험예 2에 따른 In-vivo 실험을 설명하는 도면으로, 이를 참고로 양전자/감마선 이중 검출 프로브로 양전자 카운트 및 PGR 기반의 암 검출 방법의 성능 평가를 위해 in-vivo 실험을 수행했다. 실험 대상은 총 4마리의 토끼이며 이 중 2마리의 토끼는 4개의 피부암을 가지고 있으며, 나머지 2마리의 토끼는 5개의 피부암을 가지고 있다. 종양의 위치에 따른 두 암 검출 지표의 암 검출 성능을 비교하기 위해 일부 종양을 ^{18}F -FDG 흡수율이 높은 배경이 분포해 있는 심장과 복부에 위치시켰다. 나머지 종양은 비교적 배경이 적은 다리에 위치해 있다. 4마리의 토끼에 대해 하루에 2마리씩 서로 다른 날에 생체 내 실험이 수행되었으며 총 18개의 피부암을 대상으로 실험이 수행되었다. 각 토끼마다 ^{18}F -FDG를 주사하고, 주사 30분 후에 PET/CT를 촬영했고, 촬영 후 생체 내 실험을 수행했다. 첫 번째 토끼는 FDG 주입 약 1시간 후, 두 번째 토끼는 FDG 주입 약 2시간 후에 생체 내 실험을 시작했다.
- [218] 모든 종양에 대해 피부를 절개하여 종양을 노출한 상태에서 종양과 동일조직 1cm 거리 이내의 부위 두 곳을 배경으로 선택하여 종양과 배경의 양전자 카운트와 PGR을 측정하였고 이를 기반으로 악성 종양을 식별했다. 양전자 카운트의 경우 종양의 TBR이 1.5 이상인 경우 악성 종양으로 식별하였고, PGR의 경우 종양

에서 측정된 PGR 값이 배경에서 측정된 PGR 값들의 평균값에 3배의 표준편차를 더한 값보다 클 때 악성 종양으로 식별했다. 또한, 종양의 크기에 따른 암 검출 능력을 평가하기 위해 생체 내에서 종양을 절제하면서 종양의 크기에 따른 양전자 카운트 및 PGR 값의 변화를 측정했다. 악성 종양 식별 결과를 토대로 암 검출 파라미터들의 암 검출 능력을 비교했다.

[219]

[220] 2.4 결과

[221] 2.4.1 In-vitro 테스트 결과

[222] 도 22는 실험예 2에 따른 In-vitro 실험에서 ^{22}Na 감마선 선원과 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브의 거리에 따른 양전자 카운트(a) 및 PGR 값(b)의 변화를 나타내는 그래프이다.

[223] 도 22의 (a)와 같이 감마선원에 대한 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 양전자 카운트는 감마선원과의 거리가 멀어짐에 따라 점차 감소했고, 평균 양전자 카운트는 22.10이고 표준편차는 5.16이었다. 반면, 도 22의 (b)와 같이 PGR 값은 감마선원과의 거리에 상관없이 일정한 값을 보였다. 평균 PGR 값은 22.87% 였으며, 표준편차는 0.45%였습니다. 감마선원과의 거리에 대한 양전자/감마선 이중 검출 프로브의 양전자 카운트와 PGR의 상대표준편차(Relative Standard Deviation)는 각각 23.35%와 1.98%였으며, 이는 양전자/감마선 이중 검출 프로브로 측정되는 PGR 값이 감마선원과의 거리에 관계없이 일정하다는 것을 입증한다.

[224] 도 23은 In-vitro 실험에서 양전자 선원과 밀착된 양전자 및 감마선 이중 검출 프로브와 감마선 선원과의 거리에 따른 양전자 카운트(a) 및 PGR 값(b)의 변화를 나타내는 그래프이다.

[225] 도 23을 참고로, 측정된 양전자 카운트는 감마선원과 거리가 멀어짐에 따라 34.79에서 23.78로 감소했으며, PGR 값의 경우는 26.72%에서 37.56%으로 증가했다. 양전자 카운트에 대한 암 식별 기준은 1.5로 결정되었으며, 이 값은 동일한 거리에서 양전자 선원에 대한 양전자 카운트 대 감마선 선원에 대한 양전자 카운트의 비가 1.5 임을 의미한다. PGR의 암 식별 기준은 감마선원에 대한 평균 PGR 값에 3배의 표준편차를 더한 24.23%이다. 양전자 카운트 기반의 암 식별 방법에서는 감마선원과 양전자선원의 거리가 2cm 이상일 때, 양전자 선원을 식별할 수 있었으며, PGR 기반의 암 식별 방법에서는 감마선원과 양전자선원의 거리에 관계없이 모두 양전자 선원을 식별할 수 있었다. 이는 PGR 기반의 암 검출 지표가 종양과 배경의 위치에 관계없이 악성 종양을 일관적으로 식별한다는 것을 보여준다.

[226]

[227] 2.4.2 In-vivo 테스트 결과

[228] 도 24는 실험예 2에 따른 In-vivo 실험 전 촬영된 토끼의 종양 PET/CT 이미지이고, 도 25는 실험예 2에 따른 In-vivo 실험 결과이다.

- [229] 도 24를 참고로, In-vivo 테스트 전에 촬영한 PET/CT 이미지에서는 18개의 종양 중 16개의 종양을 확인할 수 있었다. PET/CT 이미지에서 발견되지 않은 2개의 종양 중 하나는 괴사한 종양(Tumor 10)이었으며, 나머지 하나의 종양(Tumor 16)은 크기($0.4 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}^3$)가 작고, 다른 종양(Tumor 18)과 근접해 있어 PET/CT 이미지에서 발견되지 않았다.
- [230] 도 25를 참고로, 양전자/감마선 이중 검출 프로브를 이용한 생체 내 실험에서 PGR 기반의 악성 종양 식별 방법으로 18개의 종양 중 괴사한 종양(Tumor 10)을 제외한 나머지 17개의 종양을 성공적으로 식별했다.
- [231] 하기 [표 3]은 종양과 배경에 대한 PGR 값을 나타낸다.
- [232] [표 3]

[233]

Tumor	Positron count			PGR	
	TBR	tumor	background	tumor	background
1	1.17	35.69	30.46	23.97%	18.91%
2	1.44	32.22	22.34	27.43%	17.83%
3	1.57	29.50	18.77	24.70%	18.70%
4	1.71	27.69	16.24	24.89%	16.90%
5	1.36	58.76	43.07	24.45%	19.39%
6	1.06	36.91	34.71	23.79%	20.04%
7	2.78	48.11	17.33	31.29%	16.62%
8	1.86	35.08	18.91	27.26%	18.34%
9	1.13	37.91	33.69	27.01%	19.58%
10	1.27	52.13	40.98	21.70%	18.68%
11	1.44	38.53	26.70	30.46%	19.78%
12	2.52	42.98	17.08	31.81%	16.43%
13	1.42	84.60	59.77	24.15%	18.14%
14	1.29	29.52	22.97	24.69%	19.63%
15	1.66	41.03	24.78	28.57%	18.48%
16	1.98	28.46	14.35	26.06%	20.61%
17	1.60	27.82	17.41	30.67%	19.98%
18	1.69	26.46	15.61	25.70%	19.91%

[234]

[235]

괴사한 종양을 제외한 나머지 종양에서 측정된 PGR 값은 23.79%에서 31.29% 까지 다양했으며, 전체 종양에 대해 평균 $26.59 \pm 2.85\%$ 의 PGR 값이 나타났다. 종양 식별을 위해 선택된 배경은 종양과 1cm 이내에 있는 동일조직이었으며 배경에 대해 측정된 PGR 값은 16.43%에서 20.61%까지 다양했다. 배경에 대한 평균 PGR 값은 $18.78 \pm 1.19\%$ 이며, 악성 종양 식별을 위한 PGR 기준은 22.36%이다. 괴

사한 종양에서 측정된 PGR 값은 21.70%으로 악성 종양으로 식별되지 않았다. 결론적으로 배경에서 측정된 PGR 값의 편차가 적기 때문에 종양의 위치에 관계없이 괴사한 종양을 제외한 나머지 암들은 PGR 기반의 악성 종양 식별 방법을 이용하여 모두 성공적으로 검출되었다.

[236] 반면, 종래 TBR 기반의 악성 종양 식별 방법에서는 18개의 종양 중 12개의 종양만을 악성 종양으로 식별했다. 종양에서 측정된 양전자 카운트는 26.46에서 94.60까지 다양했으며, 전체 종양에 대해 측정된 평균 양전자 카운트는 39.63 ± 13.98 이었다. 종양과 1cm 이내에 위치한 동일조직에서 측정한 배경 양전자 카운트는 14.35에서 59.77까지 다양했으며, 배경에 대해 측정한 평균 양전자 카운트는 26.40 ± 11.79 이다. 악성 종양 식별을 위해 종양과 배경에서 측정한 양전자 카운트를 이용하여 TBR을 계산했다. 악성 종양 식별을 위한 TBR 기준은 1.5이며, 18개의 종양에 대해 측정한 TBR은 1.17에서 2.90으로 다양했다. 배경에서 측정된 양전자 카운트의 편차가 크기 때문에, 괴사한 종양(Tumor 10)을 포함하여 악성 종양으로 식별되지 못한 6개의 종양 모두 심장 또는 복부에 위치한 종양이었다.

[237]

[238] 도 26은 실험에 2에 따른 잔류암의 양전자 카운트 및 PGR 값을 나타내는 그래프이다. 종양의 크기에 따른 암 검출 능력을 평가에서 측정한 양전자 카운트 및 PGR 값을 도 26에 나타냈다. $18 \times 13 \times 4 \text{ mm}^3$ 크기의 종양 8을 $5 \times 2.5 \times 3 \text{ mm}^3$ 의 크기까지 절제하면서 남아있는 잔류암의 양전자 카운트 및 PGR을 측정했다. 하기 [표 4]에 그 결과를 요약하였다.

[239] [표 4]

[240]

Residual Tumor	Size	Positron count	PGR
1	$18 \times 13 \times 7 \text{ mm}^3$	43.64	26.28%
2	$18 \times 5 \times 4 \text{ mm}^3$	31.87	29.19%
3	$5 \times 5 \times 4 \text{ mm}^3$	35.15	34.44%
4	$5 \times 2.5 \times 3 \text{ mm}^3$	27.42	34.54%
Background		24.46	17.85%

[241]

- [242] 도 26, 및 [표 4]를 참고로, 종양에서 측정된 TBR 값은 종양의 크기가 감소함에 따라 같이 감소했다. 이는 종양의 크기가 작아질수록 종양에서 측정되는 양전자 카운트가 감소하기 때문이다. 반면, 종양에서 측정된 PGR 값은 종양의 크기가 감소함에 따라 오히려 증가하는 경향을 보였다. 투과력이 강한 감마선의 경우 종양 전체에서 발생하는 감마선이 모두 검출되는 반면, 양전자는 투과력이 약하기 때문에 종양 표면에서 발생하는 양전자만 검출된다. 따라서 종양의 크기가 작아질수록 측정되는 양전자의 수가 일부 감소하지만, 이는 측정되는 감마선이 감소하는 것에 비해 비교적 감소하는 양이 적기 때문에, PGR 값은 오히려 커지게 된 것이다. 결과적으로 양전자 카운트를 기반으로 계산된 TBR을 이용한 악성 종양 식별에서는 작은 크기의 종양은 식별하지 못했지만, PGR 기반의 악성 종양 식별에서는 종양의 크기가 작을수록 악성 종양의 식별이 더 용이했다.
- [243]
- [244] 2.5 결론
- [245] 본 실험에서는 선택된 배경의 위치에 관계없이 일정한 값을 보이는 새로운 암 검출 파라미터인 PGR을 제안했다. 제안된 PGR은 양전자 카운트를 이용한 암 검출보다 더 정확하게 암을 검출할 수 있었으며, 작은 크기의 종양을 감지하는 데 탁월한 성능을 보였다.
- [246] 배경과의 거리에 따른 암 검출 파라미터의 편차를 확인하기 위해 진행한 in-vitro 테스트에서, 양전자 카운트는 배경(감마선원)과의 거리가 가까울수록 증가하였으며, 0에서 26 mm거리에서 평균 22.10 ± 5.16 의 양전자 카운트를 보였고, 상대표준편차는 23.35%였다. 반면, PGR 값은 상대적으로 배경(감마선원)과의 거리에 관계없이 일정한 값을 보였다. 감마선원과의 전체 거리에서 $22.87 \pm 0.45\%$ 의 평균 PGR 값이 측정되었으며 상대표준편차는 1.98%이었다. PGR 값은 다량의 감마선을 방출하는 배경과의 거리에 관계없이 양전자 카운트에 비해 편차가 적은 일정한 값을 보였다.
- [247] 암 검출 지표들의 다양한 위치에 있는 종양을 검출하는 능력을 평가하기 위해 진행한 in-vivo 테스트에서, 종래 양전자 카운트 기반의 악성 종양 식별은 높은 $^{18}\text{F-FDG}$ 흡수율을 가지는 심장 또는 복부에 위치한 9개의 악성 종양 중 6개를 식별하지 못했다. 반면, PGR 기반의 악성 종양 식별 방법은 종양의 위치에 관계없이 18개의 악성 종양 중 괴사한 종양을 제외한 나머지 17개의 악성 종양을 성공적으로 식별했다. 또한, PGR은 종양의 크기가 감소함에 따라 양전자 카운트와 달리 오히려 측정되는 값이 증가해 작은 크기의 종양을 검출하는데 적합하다.
- [248] 수술 중 양전자/감마선 이중 검출 프로브와 PGR을 이용한 악성 종양 식별은 종양의 위치와 크기에 관계없이 일관적인 기준으로 악성 종양을 식별할 수 있으며 외과의가 잔류암을 남기지 않으면서 악성조직만을 선택적으로 절제할 수 있도록 도울 것으로 기대된다.
- [249]

[250] 이상 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 상세히 설명하였으나, 이는 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명은 이에 한정되지 않으며, 본 발명의 기술적 사상 내에서 당 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 그 변형이나 개량이 가능함이 명백하다.

[251] 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 모두 본 발명의 영역에 속한 것으로 본 발명의 구체적인 보호 범위는 첨부된 특허청구범위에 의하여 명확해질 것이다.

[252]

산업상 이용가능성

[253] 본 발명은 양전자와 감마선을 동시에 측정할 수 있는 핵의학 양전자 및 감마선 이중 검출기, 및 이를 이용하여 악성 종양의 위치에 의존하지 않는 새로운 암 탐색 지표를 설정함으로써 악성 종양을 검출할 수 있는 악성 종양 진단정보 제공방법에 관한 기술로서 산업상 이용가능성이 인정된다.

청구범위

- [청구항 1] 양전자와 반응하여 제1 섬광을 방출하는 제1 섬광체, 상기 제1 섬광체에 인접 배치되고 상기 제1 섬광체를 투과한 감마선과 반응하여 제2 섬광을 방출하는 제2 섬광체를 포함하는 섬광체부;
상기 제1 섬광 및 상기 제2 섬광 중 적어도 어느 하나 이상을 감지하여 감지신호를 생성하고 출력하는 광센서;
상기 섬광체부, 및 상기 광센서를 내부에 수용하고, 상기 양전자 또는 상기 감마선이 상기 제1 섬광체로 유입되도록 일단에 유입홀이 형성된 케이싱; 및
출력된 상기 감지신호를 수신하고, 수신된 상기 감지신호를 기반으로, 상기 유입홀을 통해 유입된 상기 양전자 및 상기 감마선을 식별하는 신호처리부;를 포함하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서,
상기 케이싱의 일단에 탈부착되고, 소정의 방향으로 방출되는 상기 감마선이 상기 제1 섬광체에 입사되도록, 상기 유입홀과 연통되는 감마선 통로를 구비하는 조준기;를 더 포함하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.
- [청구항 3] 청구항 2에 있어서,
상기 케이싱의 일단이 상기 조준기에 삽입되어 나사결합되고,
상기 조준기가 탈착된 때에, 상기 케이싱의 일단에 나사결합되는 링(ring) 형상의 커버 슬리브;를 더 포함하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서,
상기 제1 섬광체는,
CaF₂(EU), 플라스틱(plastic), 및 스틸벤(stilbene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서,
상기 제2 섬광체는,
GSO, GPS, LuAG, GAGG, BGO, YAP, 및 LYSO로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서,
상기 광센서의 온도를 감지하여 온도정보를 생성하고 출력하는 온도센서;를 더 포함하고,
상기 신호처리부는, 출력된 상기 온도정보를 수신하고, 상기 감지신호를 보상하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서,
상기 케이싱의 타단과 연결되고, 사용자에 의해 파지되도록 형성된 손잡이; 및

상기 손잡이의 내부를 관통하고, 상기 감지신호를 상기 신호처리부에 전송하는 신호 케이블;를 더 포함하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.

[청구항 8]

청구항 1에 있어서,

상기 신호제어부는, 상기 감지신호의 파형을 기반으로, 상기 양전자 및 상기 감마선을 식별하는 양전자 및 감마선 이중 검출기.

[청구항 9]

(a) 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 따른 양전자 및 감마선 이중 검출기를, 피검자 체내의 다수 조직 영역에 순차적으로 위치시켜, 각각의 상기 조직 영역에서 방출되는 양전자 및 감마선을 식별하고, 상기 양전자 및 상기 감마선 각각의 카운트(count)를 측정하는 단계;

(b) 각각의 상기 조직 영역별로 하기 [수학식 1]에 따라 암 지표 값을 산출하는 단계; 및

(c) 상기 조직 영역별로 산출된 상기 암 지표 값과 소정의 임계값을 비교하여, 상기 임계값을 초과하는 상기 암 지표 값에 해당하는 상기 조직 영역을 악성 종양 조직으로 판별하는 단계;를 포함하는 악성 종양 진단정보 제공방법.

[수학식 1]

$$PGR = \frac{Counts_{\beta}}{Counts_{\gamma-ray}}$$

(여기서, PGR은 암 지표 값, $Counts_{\beta}$ 는 양전자 카운트, $Counts_{\gamma-ray}$ 는 감마선 카운트임.)

[청구항 10]

청구항 9에 있어서,

상기 임계값은,

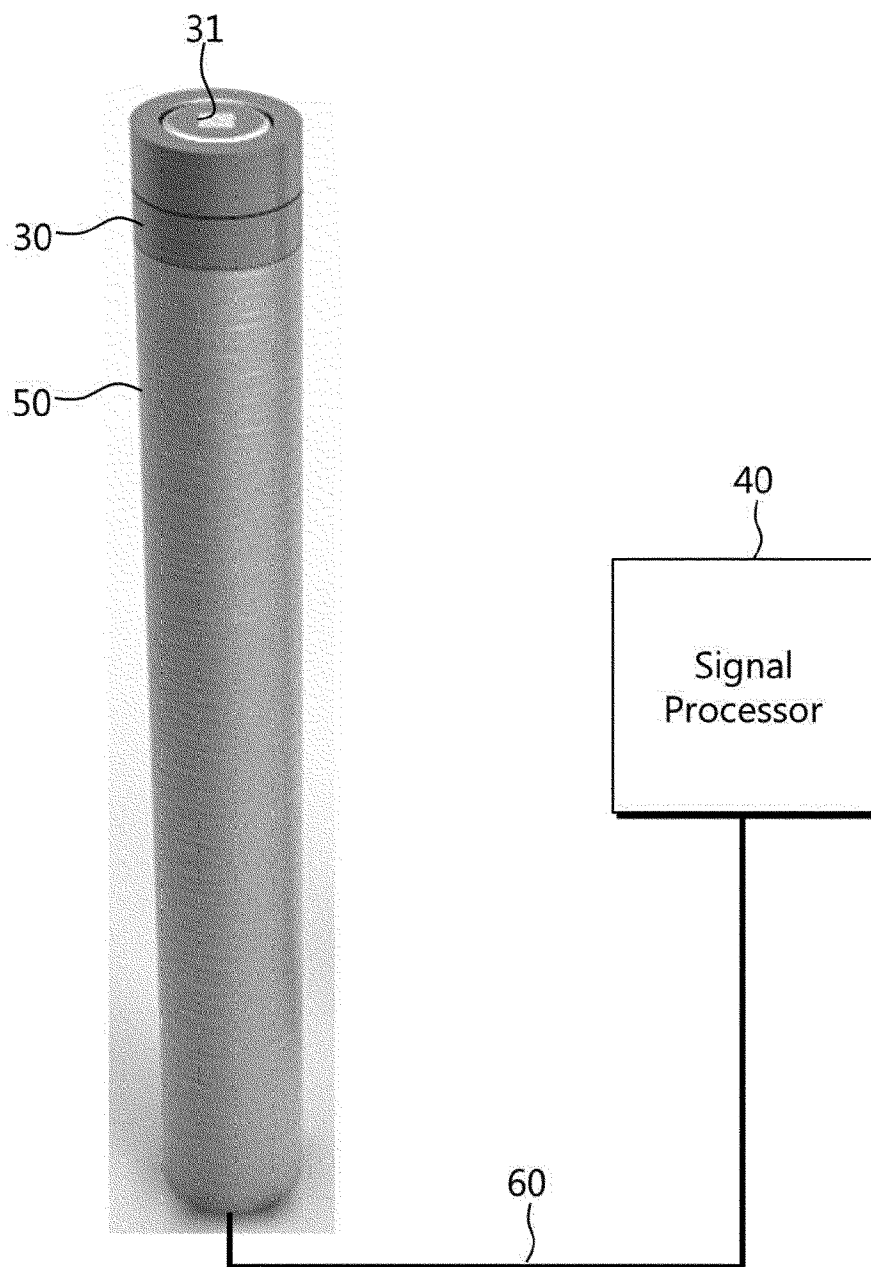
상기 조직 영역별로 산출된 상기 암 지표 값의 평균값과, 표준편차의 n배 (상기 n은 1 이상의 자연수)를 합산한 값인 악성 종양 진단정보 제공방법.

[청구항 11]

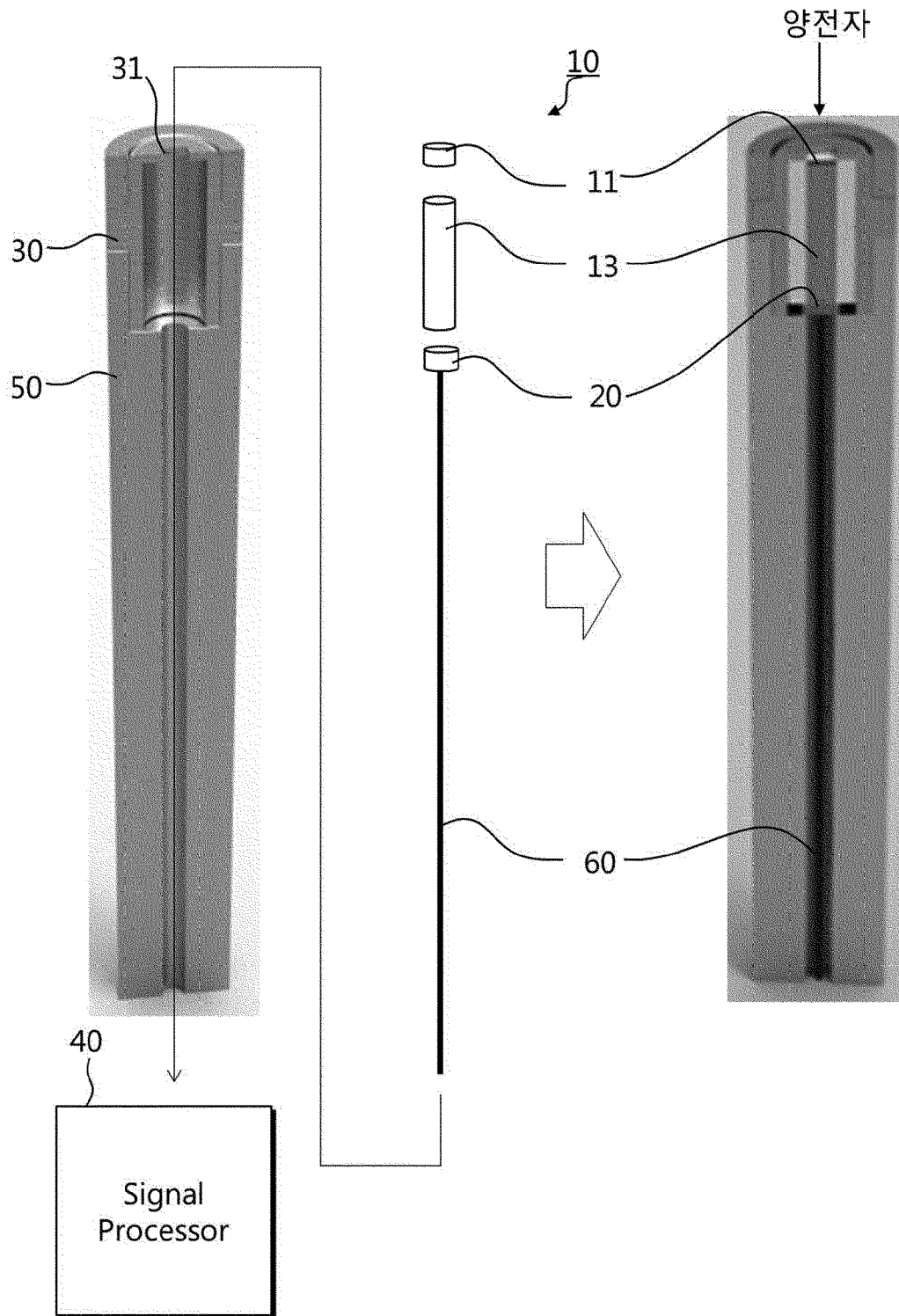
청구항 10에 있어서,

상기 n은 3인 악성 종양 진단정보 제공방법.

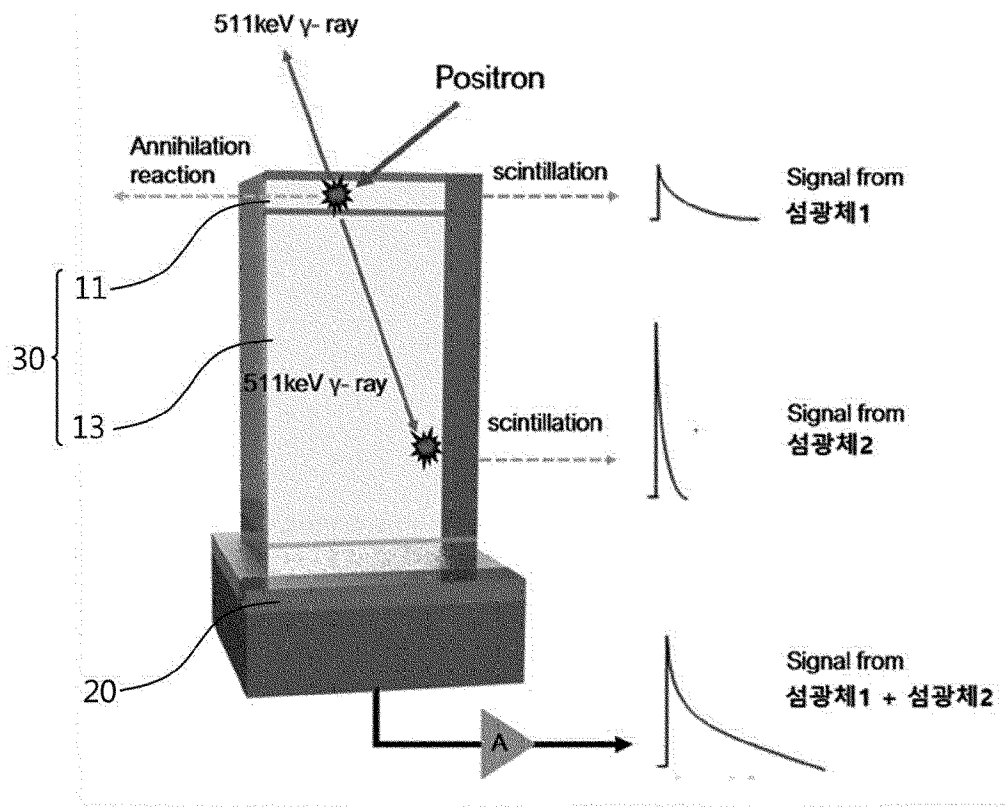
[도 1]



[도2]

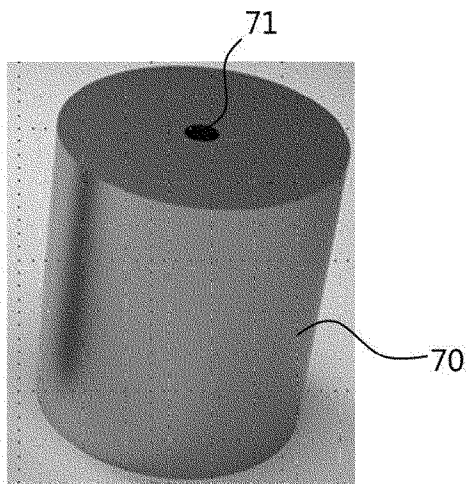


[도3]

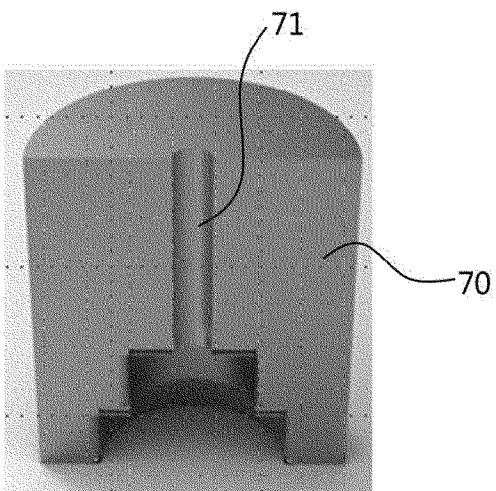


[도4]

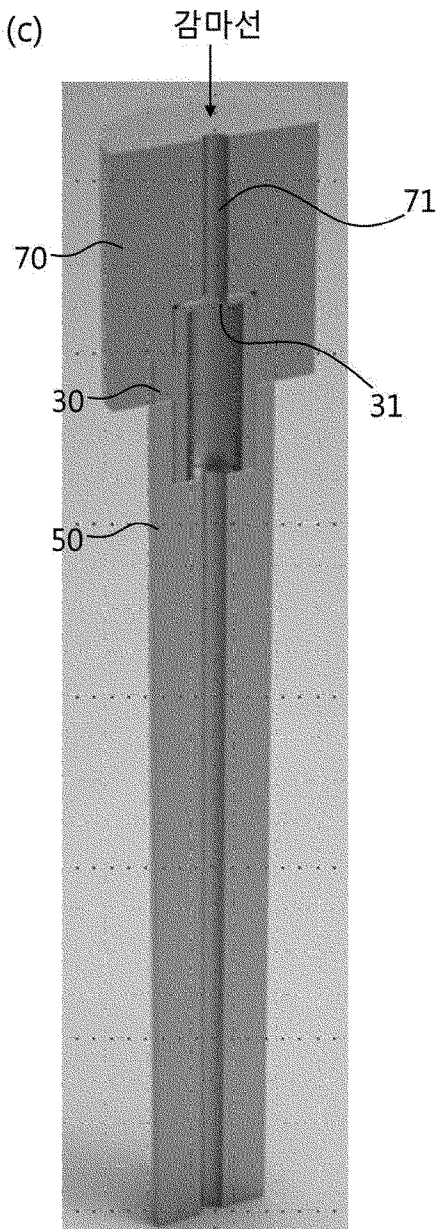
(a)



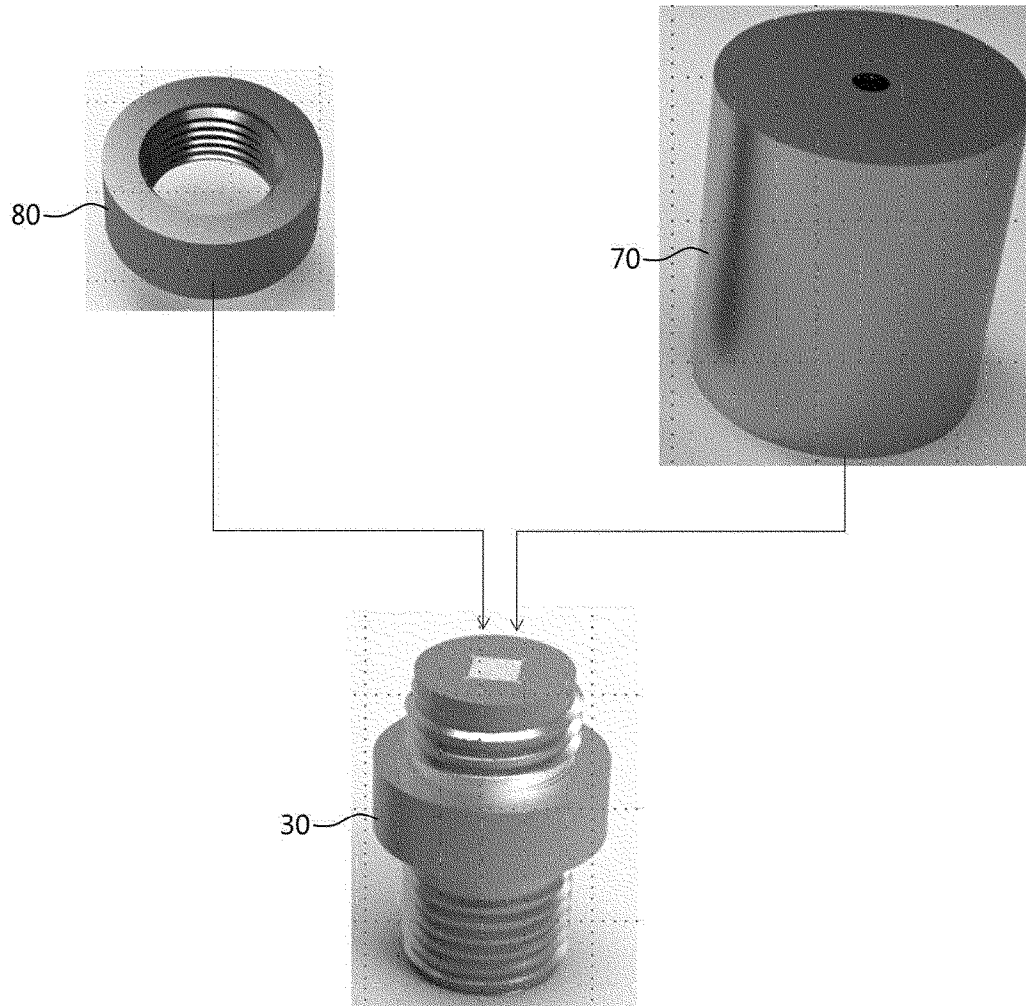
(b)



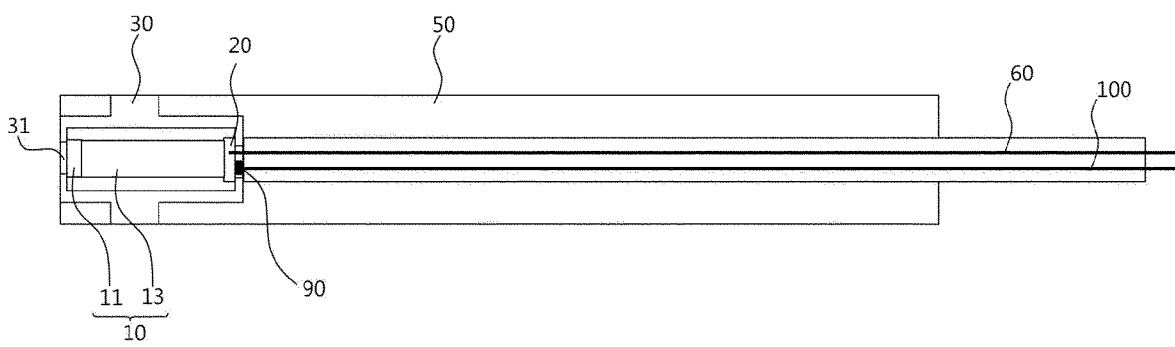
(c)



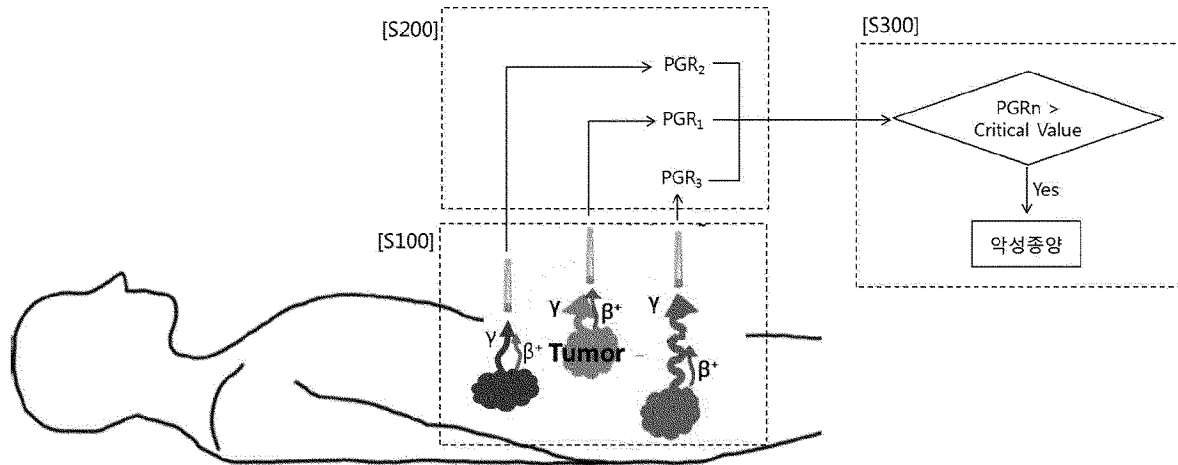
[도5]



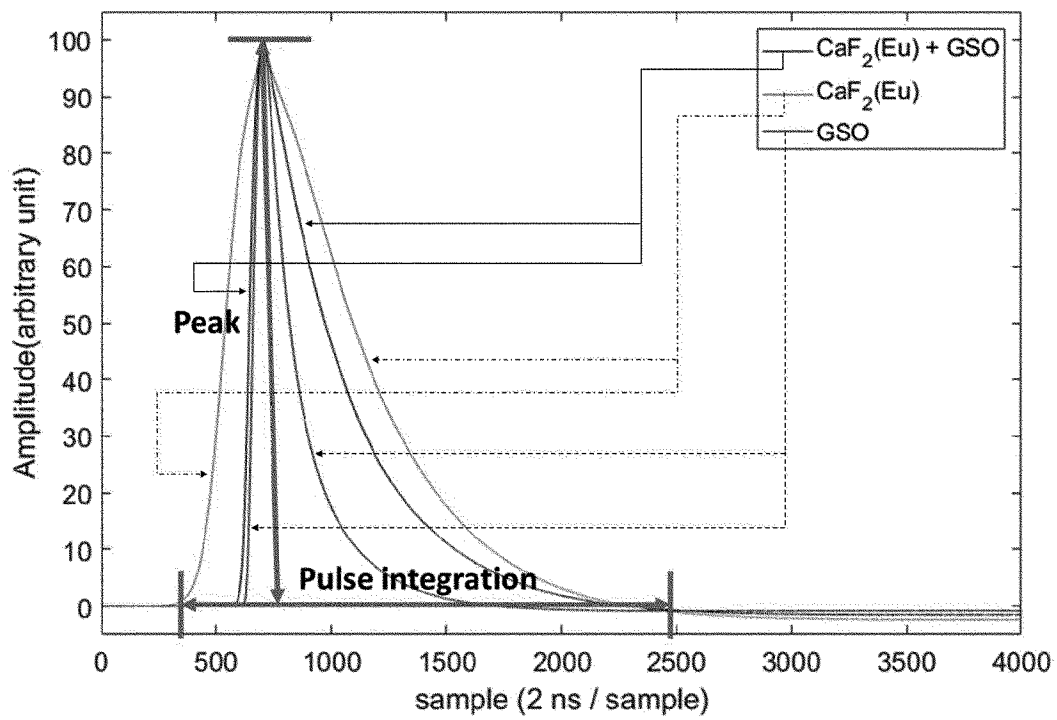
[도6]



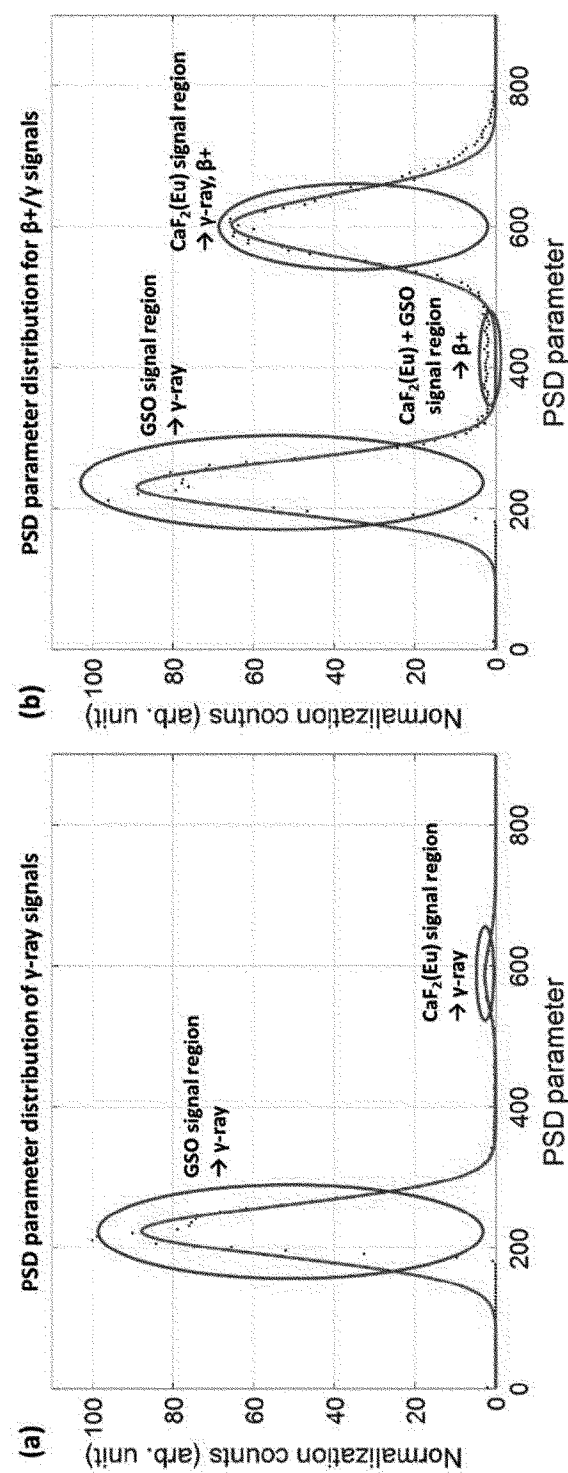
[도7]



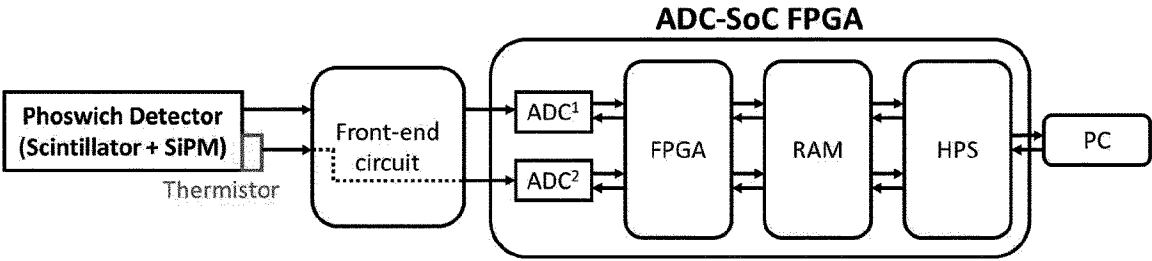
[도8]



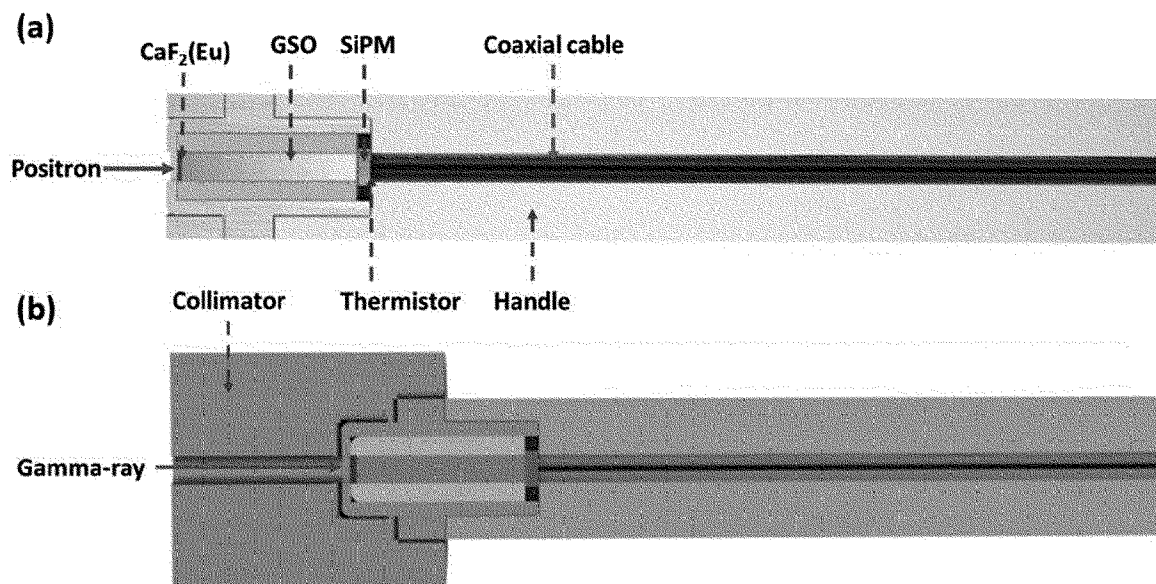
[도9]



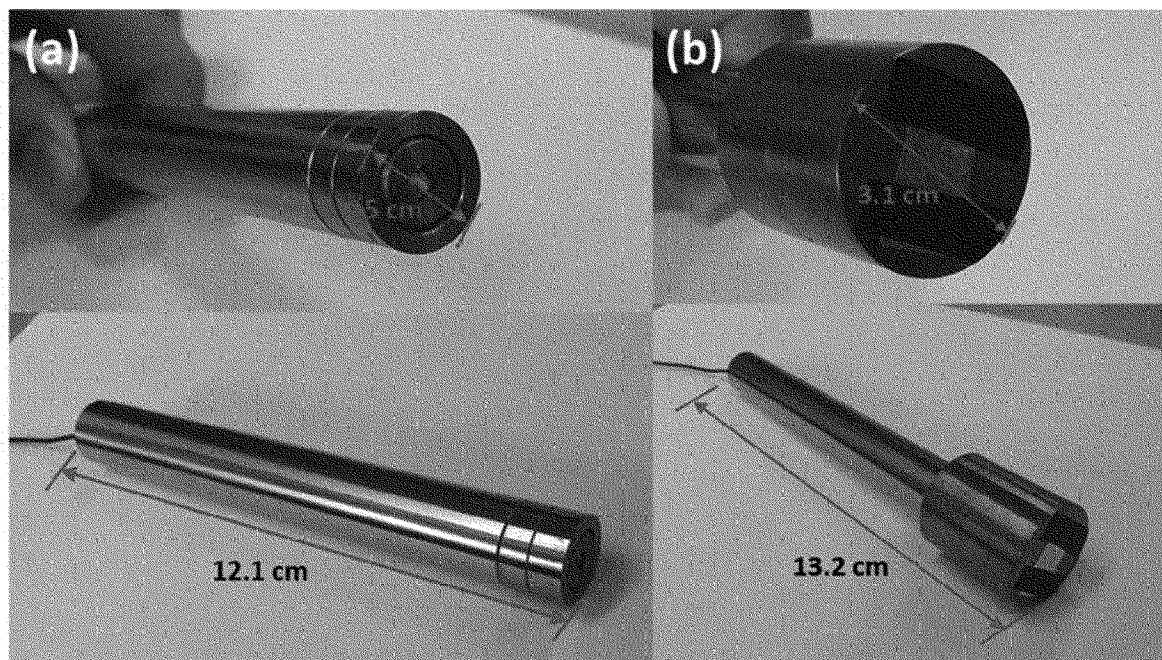
[도10]



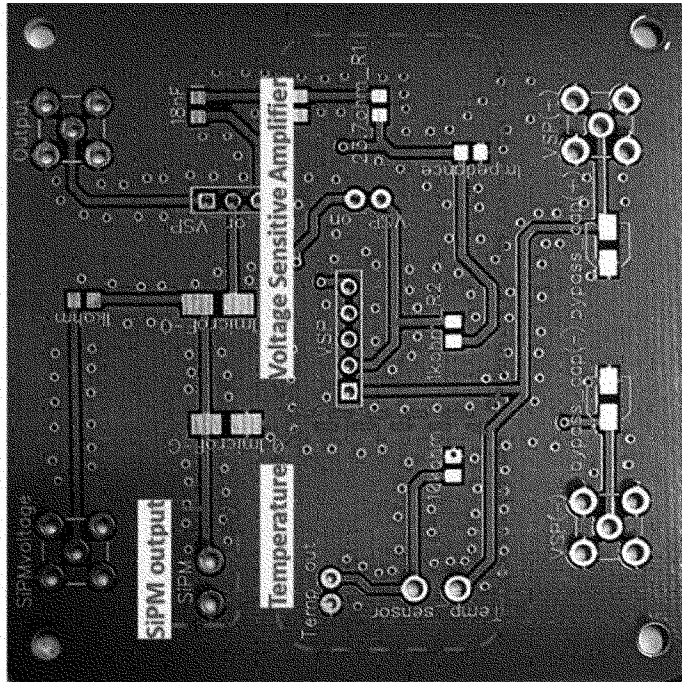
[도11]



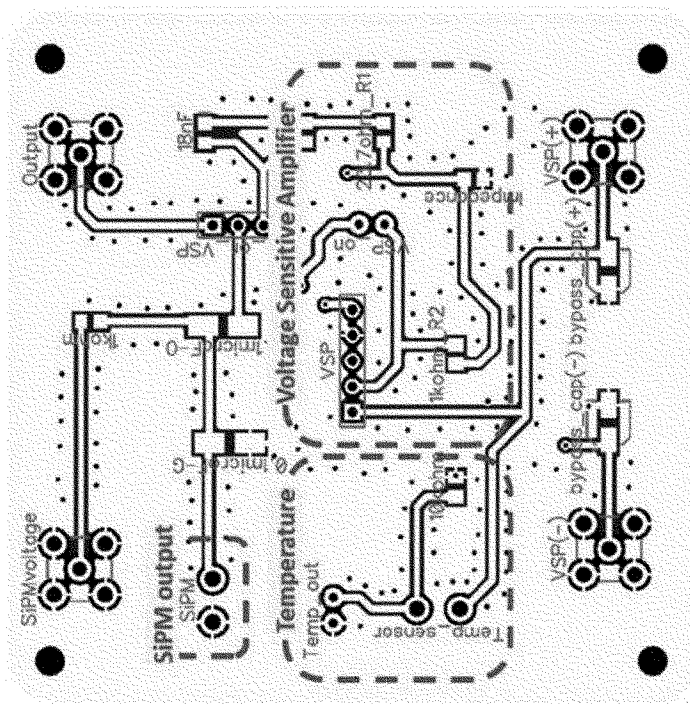
[도12]



[도 13]

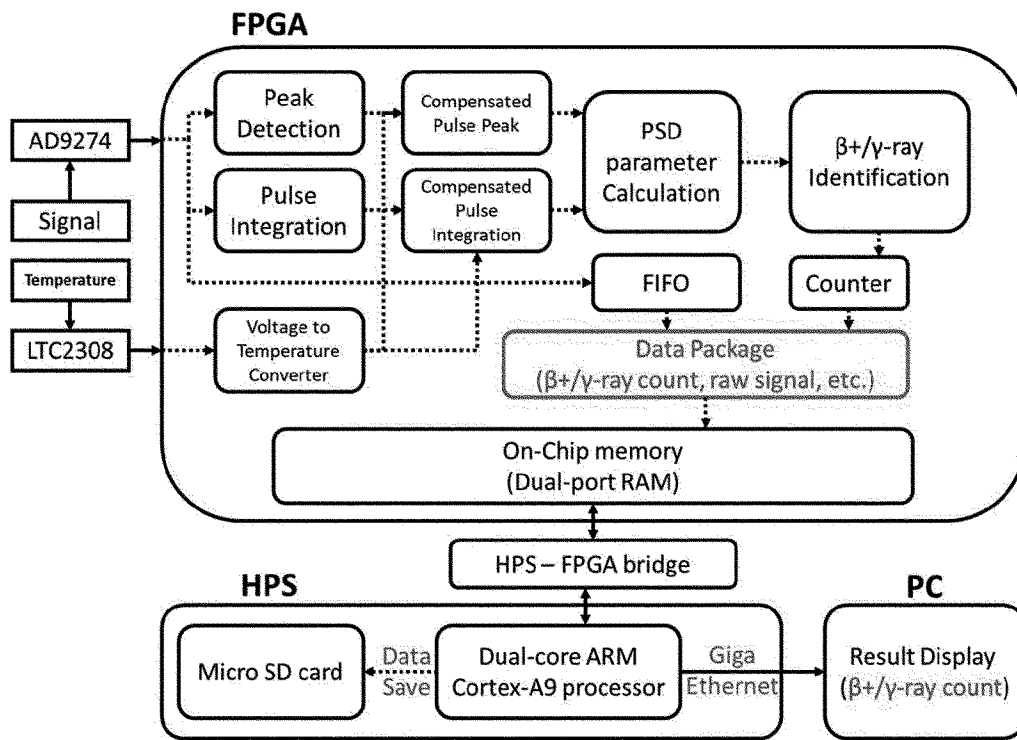


(b)

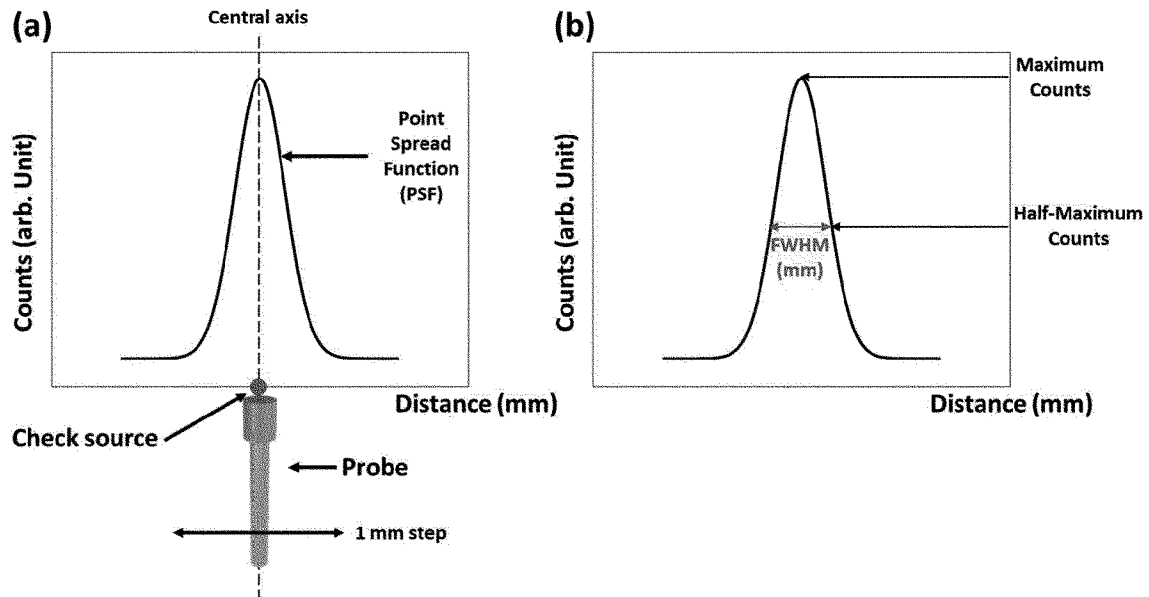


(a)

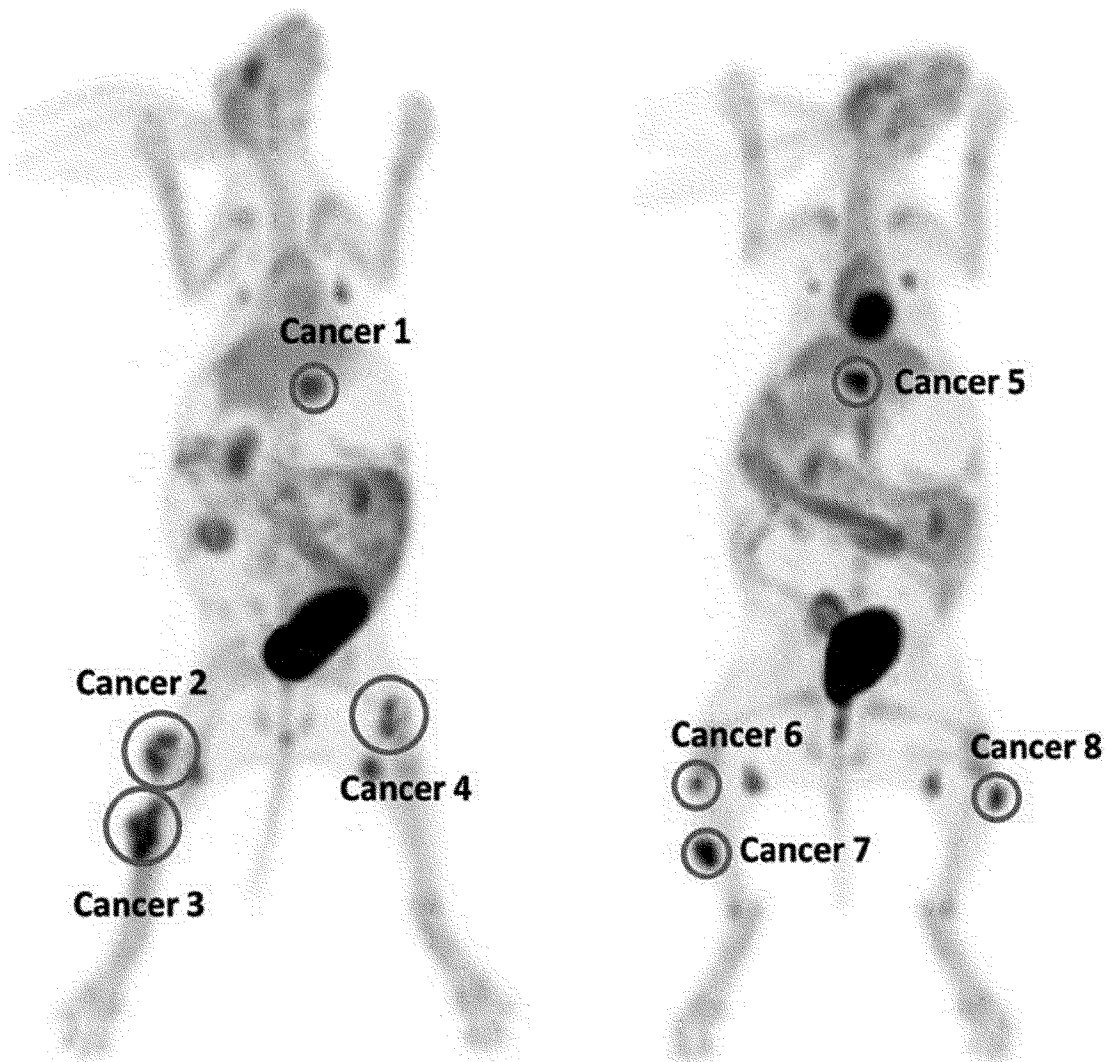
[도14]



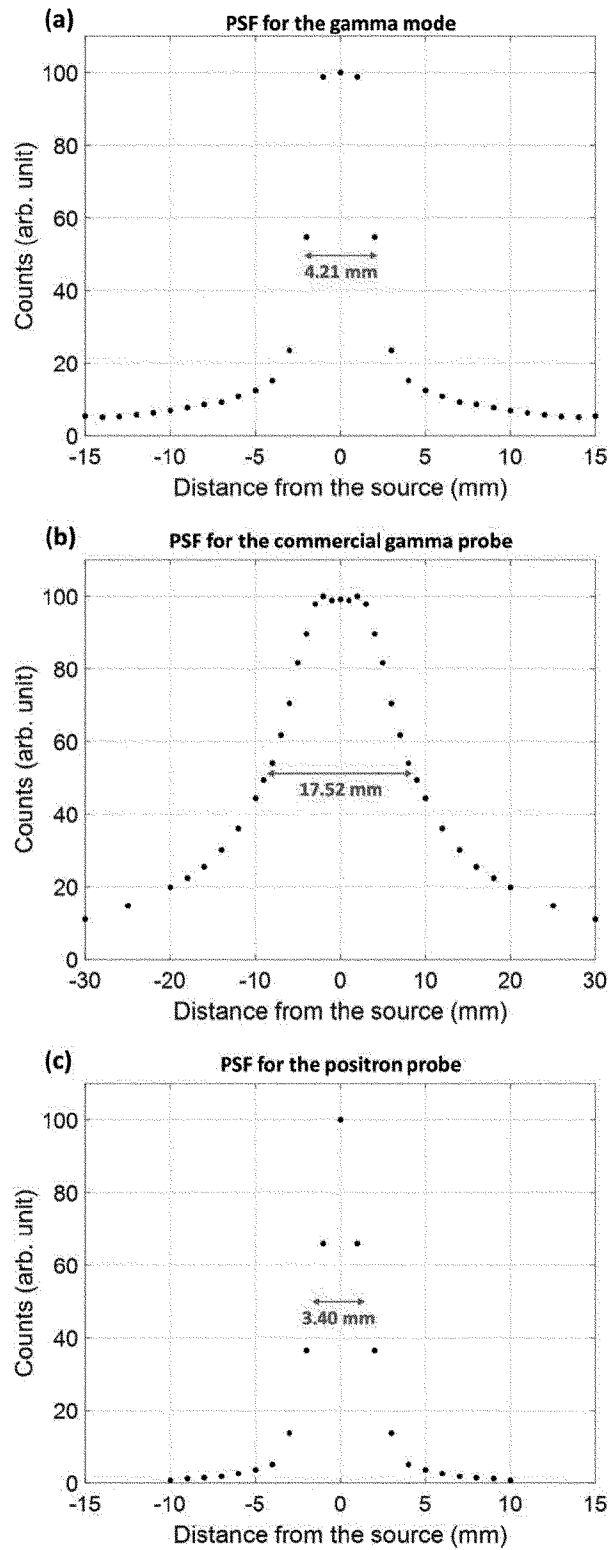
[도15]



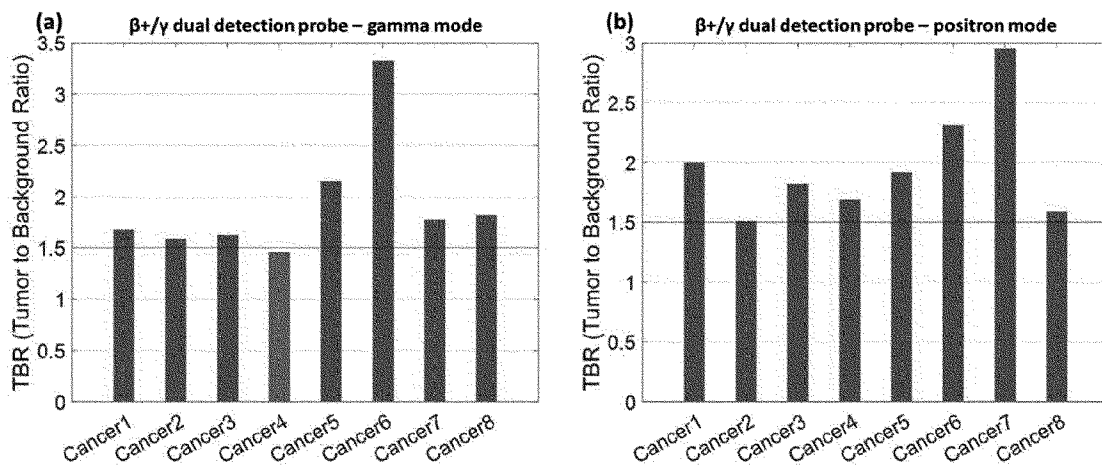
[도16]



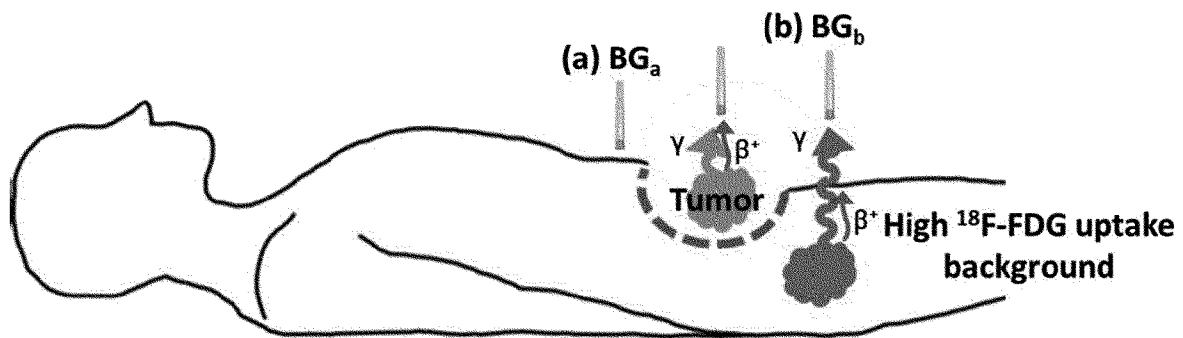
[도17]



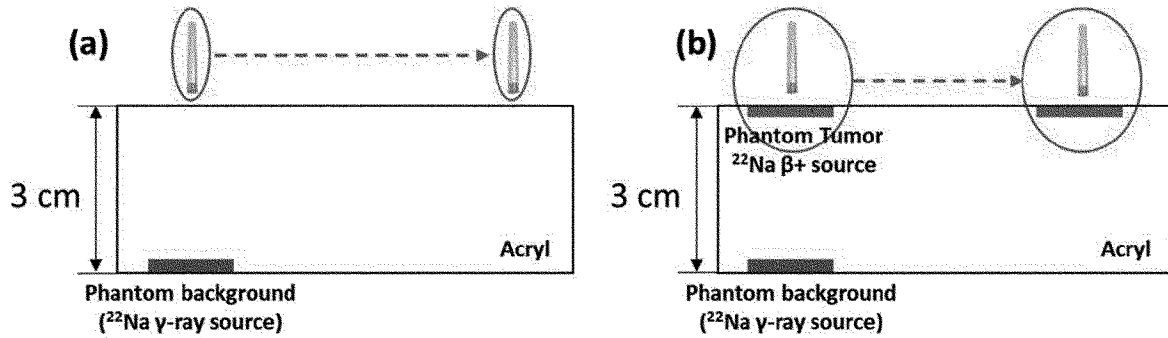
[도18]



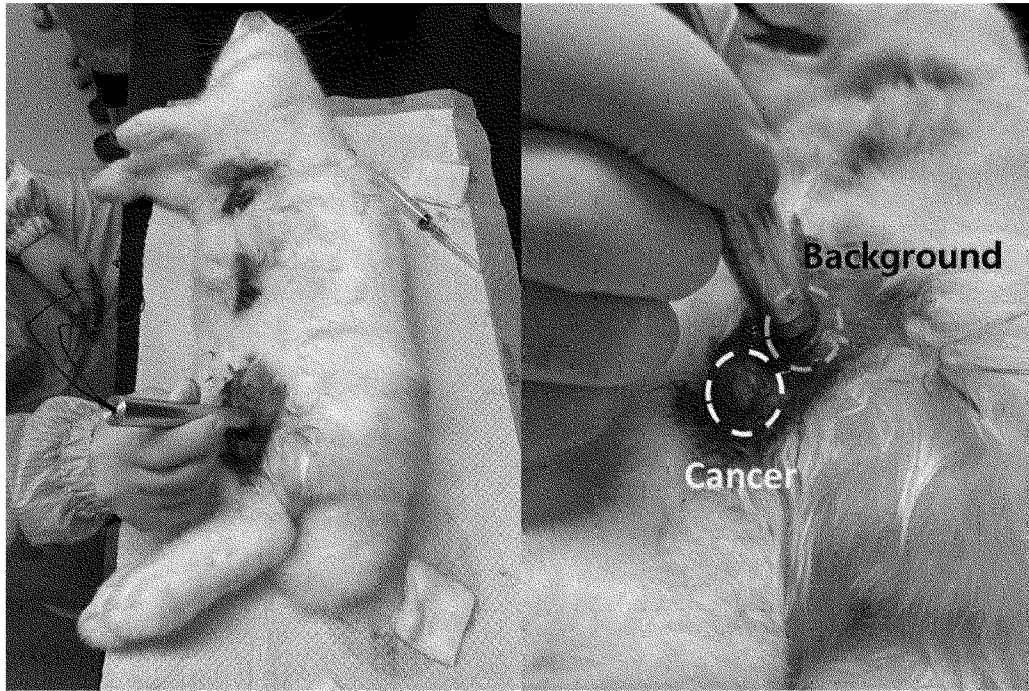
[도19]



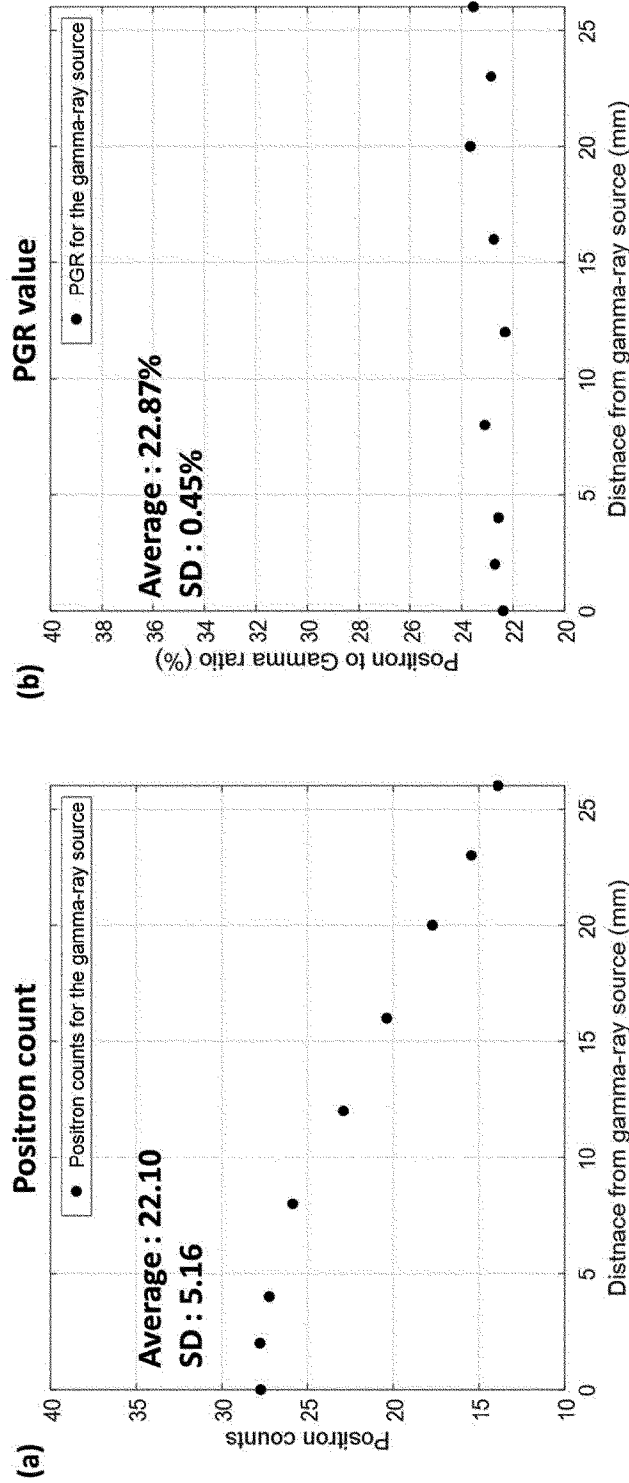
[도20]



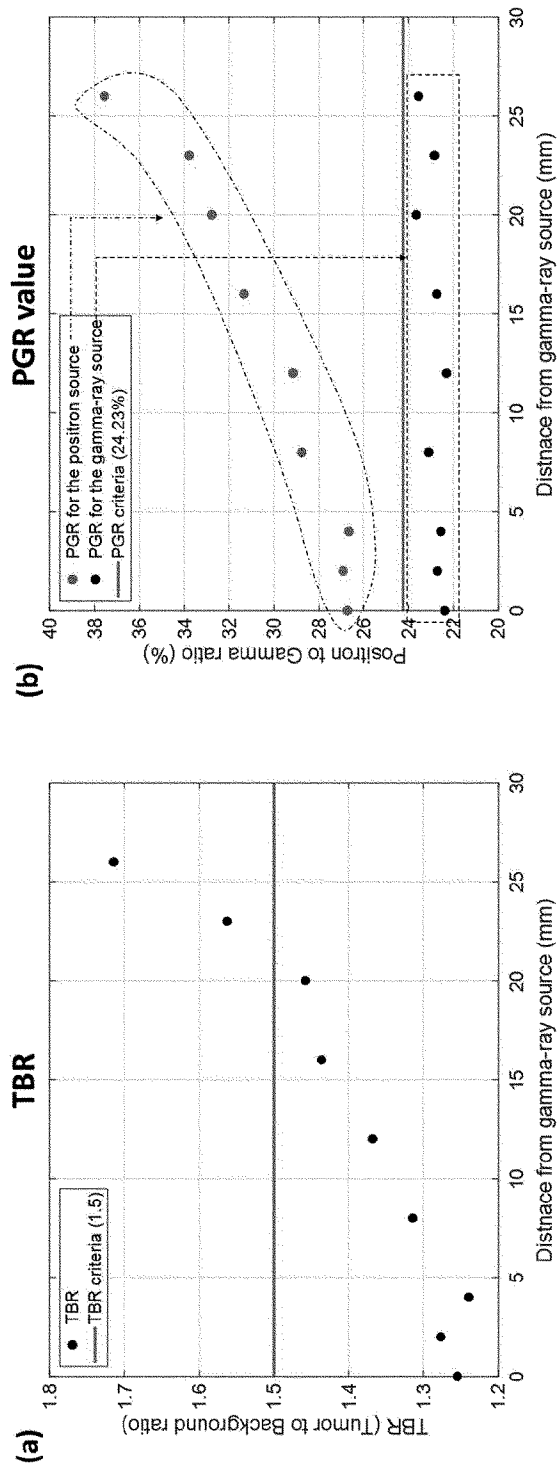
[도21]



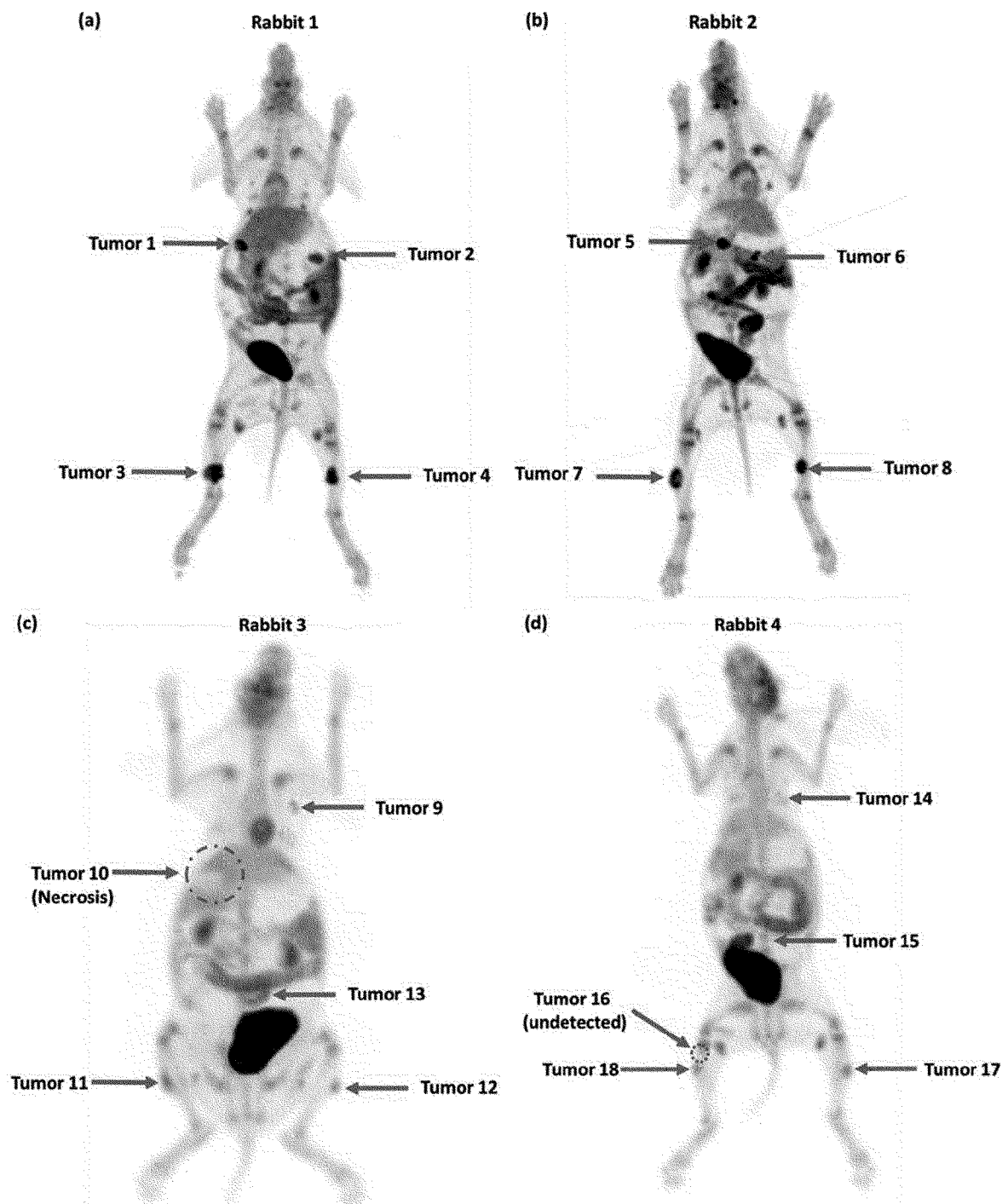
[도22]



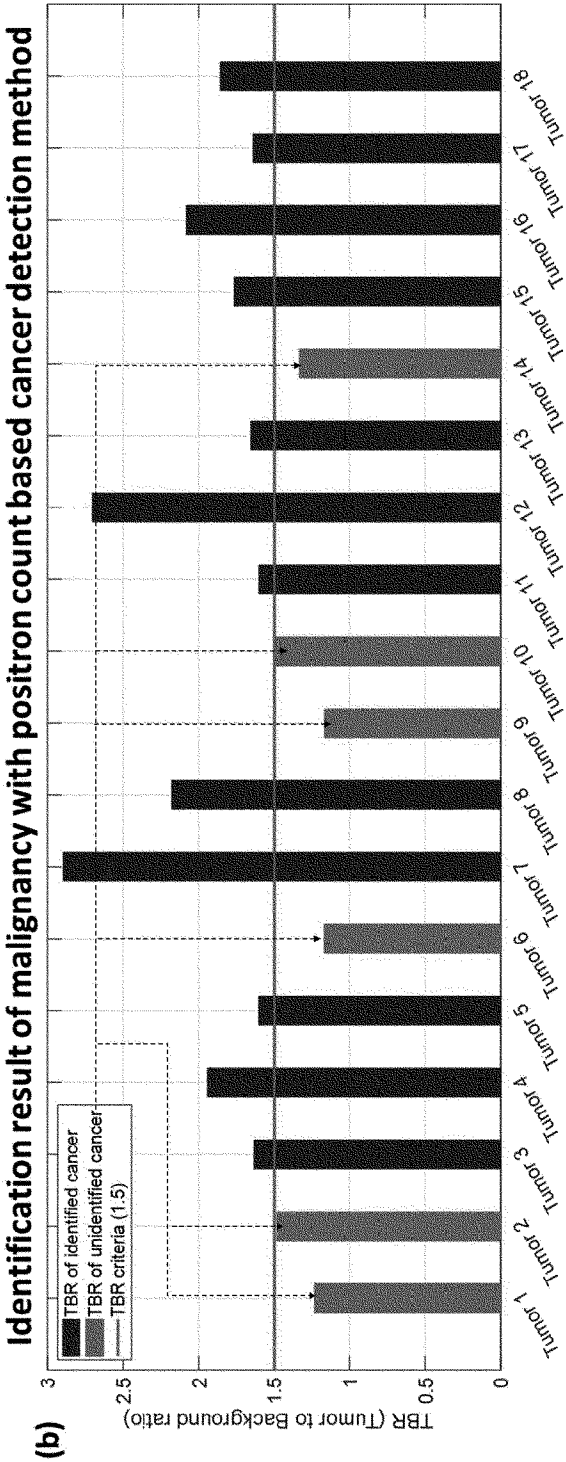
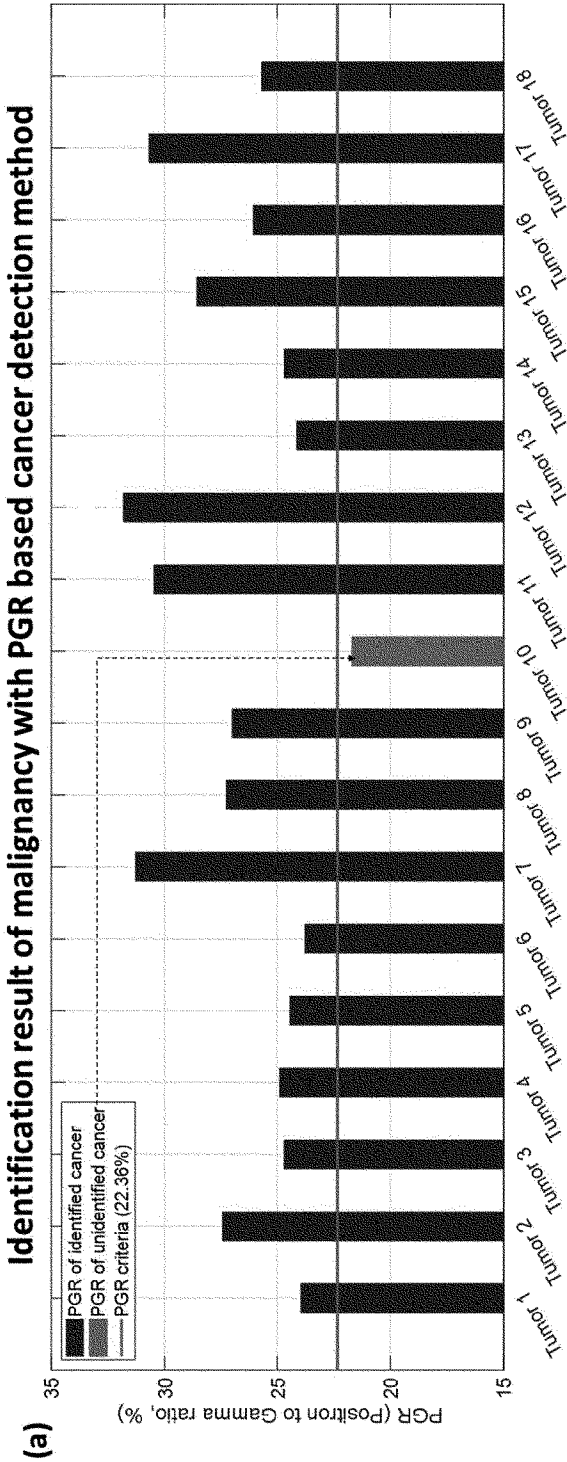
[도23]



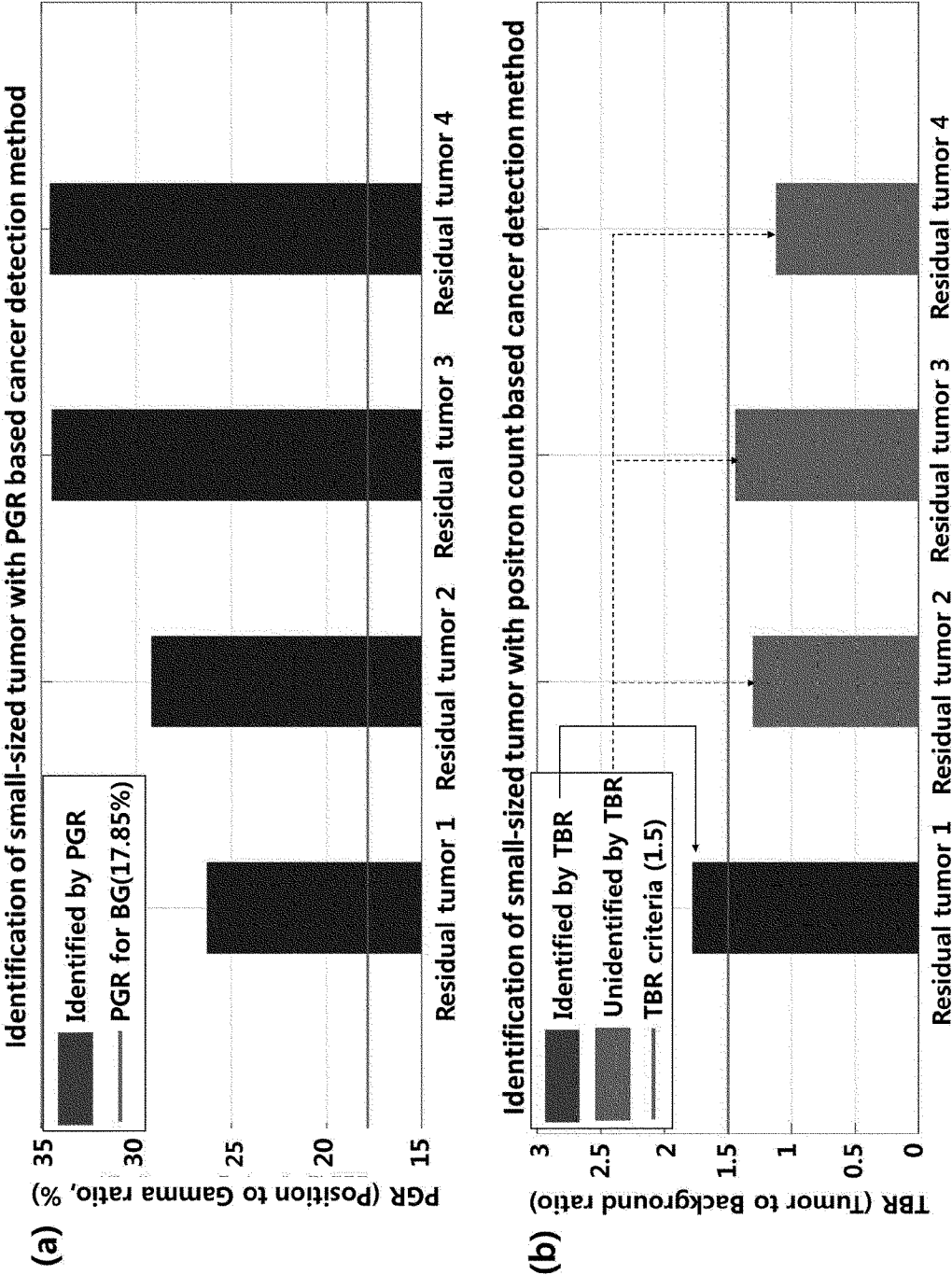
[도24]



[도25]



[도26]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/008805

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B 6/12(2006.01)i; A61B 6/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 6/12(2006.01); A61B 6/00(2006.01); A61B 6/03(2006.01); A61B 90/00(2016.01); A61N 5/10(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 암(cancer), 검출기(detector), 양전자(positron), 감마(gamma), 섬광(scintillator), 하우징(housing)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ULLAH, Muhammad Nasir et al. A new positron-gamma discriminating phoswich detector based on wavelength discrimination (WLD). 26 August 2019. [Retrieved on 07 October 2023]. Retrieved from <Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900219311283?via%3Dihub >< https://doi.org/10.1016/j.nima.2019.162631 >. See pages 2-5; table 1; and figure 1.	1-11
Y	KR 10-2057959 B1 (EULJI UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMY COOPERATION FOUNDATION) 20 December 2019 (2019-12-20) See paragraphs [0034] and [0042]; claim 4; and figure 1.	1-11
Y	STRONG, Vivian E. et al. A novel method to localize antibody-targeted cancer deposits intraoperatively using handheld PET beta and gamma probes. 20 November 2007. [Retrieved on 07 October 2023]. Retrieved from <Surg Endosc. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18027053 ></Surg><DOI: 10.1007/s00464-007-9611-3>. See pages 386-388.	9-11
A	KR 10-2018-0122803 A (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) 14 November 2018 (2018-11-14) See entire document	1-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 October 2023		Date of mailing of the international search report 23 October 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/008805

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5113828 B2 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY et al.) 09 January 2013 (2013-01-09) See entire document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/008805

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2057959	B1	20 December 2019	KR	10-2019-0101211	A	30 August 2019
KR	10-2018-0122803	A	14 November 2018	None			
JP	5113828	B2	09 January 2013	EP	2127697	A1	02 December 2009
				EP	2127697	A4	28 July 2010
				EP	2127697	B1	15 August 2012
				US	2010-0142677	A1	10 June 2010
				US	8428218	B2	23 April 2013
				WO	2008-102843	A1	27 May 2010
				WO	2008-102843	A1	28 August 2008

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61B 6/12(2006.01)i; A61B 6/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 6/12(2006.01); A61B 6/00(2006.01); A61B 6/03(2006.01); A61B 90/00(2016.01); A61N 5/10(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 암(cancer), 검출기(detector), 양전자(positron), 감마(gamma), 섬광(scintillator), 하우징(housing)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	MUHAMMAD NASIR ULLAH 등 "A new positron-gamma discriminating phoswich detector based on wavelength discrimination (WLD)", 2019.08.26 [검색일] 2023.10.07] 출처<Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900219311283?via%3Dihub >< https://doi.org/10.1016/j.nima.2019.162631 > 페이지 2-5; 테이블 1; 도면 1	1-11
Y	KR 10-2057959 B1 (울지대학교 산학협력단) 2019.12.20 단락 [0034],[0042]; 청구항 4; 도면 1	1-11
Y	VIVIAN E. STRONG 등 "A novel method to localize antibody-targeted cancer deposits intraoperatively using handheld PET beta and gamma probes", 2007.11.20 [검색일] 2023.10.07] 출처<Surg Endosc, URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18027053 ><Surg><DOI: 10.1007/s00464-007-9611-3> 페이지 386-388	9-11
A	KR 10-2018-0122803 A (전남대학교산학협력단) 2018.11.14 전체 문헌	1-11
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2023년10월23일(23.10.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년10월23일(23.10.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 이강하 전화번호 +82-42-481-5003

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2057959 B1	2019/12/20	KR 10-2019-0101211 A	2019/08/30
KR 10-2018-0122803 A	2018/11/14	없음	
JP 5113828 B2	2013/01/09	EP 2127697 A1	2009/12/02
		EP 2127697 A4	2010/07/28
		EP 2127697 B1	2012/08/15
		US 2010-0142677 A1	2010/06/10
		US 8428218 B2	2013/04/23
		WO 2008-102843 A1	2010/05/27
		WO 2008-102843 A1	2008/08/28