

# Compartment Model을 이용한 정량적인 신장기능 해석에 관한 연구

## A Study on the Quantitative Evaluation of Renal Function using Compartment Model.

서울대학교 의과대학 의공학과 및 내과학교실\*

유 혁 · 민병구 · 이명철\* · 김성권\* · 이정삼\* · 고창순\*

### 서 론

신장의 기능을 나타내는 대표적인 지표로서는 사구체여과율(Glomerular Filtration Rate, 이하 GFR)과 효율성 신혈장유량(Effective Renal Plasma Flow, 이하 ERPF)이 있으며 이것의 비가 여과지수(Filtration Fraction, 이하 FF)가 된다.

GFR을 구하려 할 때는 inulin clearance, ERPF를 구할 때는 P-aminohippurate clearance를 통하여 각각 그 값을 구할 수 있으나 혈장내 추적자의 농도를 일정하게 유지하여야 하고 채뇨 등이 필요하여 그 과정이 복잡할 뿐만아니라 환자에게 invasive하여 임상적인 응용에 어려운 점이 많았다. Endogeneous creatine의 clearance로 GFR을 구하는 경우에는 creatine의 뇨세관 배설의 변화가 매우 심하고 장시간의 채뇨등 어려움때문에 많은 오차를 가지고 있는 것으로 나타났다(Pitto, 1968; Blanfox et al., 1972).

1960년대 초에 개발된 Gamma Scintillation Camera를 이용하여 방사성동위원소를 체내에 주입하여 여러 측정이 가능해진 바, 현재는 <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriamine-pentaacetic acid(이하, <sup>99m</sup>Tc-DTPA)를 이용하여 GFR을 구하며 <sup>131</sup>I-hippuran을 이용하여 ERPF를 구하고 있다. FF를 구하기 위해서는 먼저 GFR과 ERPF를 각각 구한 후 그 비를 취하게 된다. 최근에는 1~3분 동안 신장에 흡수된 동위원소방사능의 양을 측정하여 상대 GFR이나 상대 ERPF를 구하는 방법이 제시되었다. 또 신장의 혈류는 심박출량의 20% 정도로 추정되는데 혈류의 적은 변화가 신장기능에 큰 영향을 미치므로 혈류를 구하려는 연구도 진행되어 여러 방법이 제시되었다(Blanfox, 1963; Brodkey, 1977; Bianchi, 1978; Gates,

1982).

본 논문에서는 <sup>99m</sup>Tc-DTPA를 체내에 주입하고 혈류의 흐름을 가정하여 간단하고, 비관혈적으로 신장의 기능을 알아 볼 수 있는 방법을 연구하였다.

### 이 론

#### A. Compartment Model

Compartment(以下 구획)는 어떤 물질을 가지고 있는 가상적인 container이거나 pool로서 그 물질의 type과 양에 의하여 어떤 구획의 특징이 결정된다. 이때 물질은 구획안에 균질하게 분포되어 있음을 전제로 한다.

몇 개의 구획으로 이루어진 구획-system에 있어서 각 구획간의 흐름은 물질 보존 법칙에 의하여 결정되며 mass balance eq.이라 한다. 이 식은 아래와 같다.

$$\frac{dx_i}{dt} = f_{i0} + \sum_{j=1}^n (f_{ij} - f_{ji}) - f_{oi} \dots\dots\dots(1)$$

이때  $f_{ij}$ : j-구획에서 i-구획으로의 흐름

$f_{i0}$ : 외부에서 i-구획으로의 흐름

$x_i$ : i-구획내의 물질의 양

이제 각 흐름이 clonor-controlled(흐름이 clonor구획에 관계있고 acceptor구획에는 무관한 경우)이고 선형이라고 가정하면 각 구획간의 흐름  $f_{ij}$ 는 아래와 같이 표시된다.

$$f_{ij} = k_{ij}x_j$$

이때  $k_{ij}$ : rate constant, 흐름상수 또는 j-구획에서 i-구획으로의 물질이동의 fractional rate라고도 하며 흐름을 특징짓는 매개 변수이다. 이 식을 이용하여 (1) 식을 다시 쓰면 선형 mass balance eq.이 된다.

$$\frac{dx_i}{dt} = f_{i0} + \sum_{j=1}^n (k_{ij}x_j - k_{ji}x_i) - k_{oi}x_i \dots\dots\dots(2)$$

\* 접수일자. 1983. 9. 7.

$$0 < t < \infty, x_i(0) = x_{oi}$$

평형 상태에서는 어떤 구획안의 물질의 변화는 없으므로 (2)식은 zero가 된다. (Brown, 1980)

이제 소량의 추적자가 주입된 경우를 생각해 보면 다음과 같다.

평형상태에서 동위원소와 labeling된 추적자의 소량( $q_i$ )이 구획내에 들어왔을 때 그 양이 구획내의 물질의 양보다 무시할만큼 작고 두 물질의 혼합이 급격하면 이 혼합된 물질은 혼합되기 전의 구획안의 물질이 가졌던 것과 거의 같은 흐름의 성질을 가지게 된다. 또한  $[t-\epsilon, t+\epsilon]$  시간동안에  $i$ -구획에서  $j$ -구획으로 이동된 전체 물질의 양은  $2f_{ji}\epsilon$ 가 된다.  $q_i(t)/x_i$ 가 구획내 물질에 대한 추적자의 비율이므로 이동한 labeling된 추적자의 양은 개략적으로  $q_i(t) \cdot (f_{ji}/x_i)$ 이다. 이것을 이용하면 mass balance eq.은 아래와 같아진다.

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{j=1}^n (f_{ji}/x_j) q_j - \sum_{j=1}^n (f_{ij}/x_i) q_i - (f_{oi}/x_i) q_i \dots (3)$$

윗 식에서  $i$ -구획에는 외부에서(구획이 아닌) 들어오는 labeling된 물질은 없는 경우이다. 또  $f_{ij} = k_{ij} x_j$ 라면 (3)식은 아래와 같이 쓰여진다. (Sandberg, 1978)

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{j=1}^n k_{ij} q_j - \sum_{j=1}^n k_{ji} q_i - k_{oi} q_i \dots (4)$$

윗 식은 mass balance eq.이 증가적으로 tracer eq.으로 변환됨을 부여준다. 따라서 각 구획간의 혈장의 흐름을 특징짓는 매개변수  $k_i$ 는 (4)식에서 추적자  $q_i$ 의 값을 이용하여 구할 수 있다( $q_i$ 의 단위는 count로서 시간방사능곡선에서 구해진다).

**B. 신장의 모델링**

앞에서 말한 구획 모델을 이용하여 신장을 모델링하였다. 즉, 좌·우 신장내에 혈장이 들어있는 것을 각각 하나의 구획으로 보고 신장으로 들어오는 동맥을 또 하나의 구획으로 잡았다. 이렇게 세 구획으로 이루어진 모델의 block diagram은 아래와 같다.

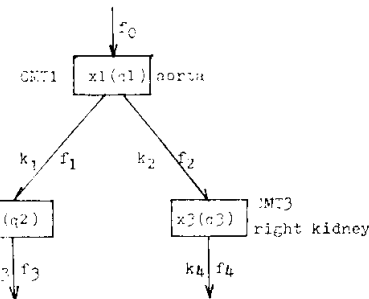


Fig. 1. Three compartment model for kidney function analysis.

- $f_0$ : 동맥구획으로 들어오는 혈장흐름
- $f_1$ : 동맥구획에서 좌측신장구획으로가는 혈장흐름
- $f_2$ : 동맥구획에서 우측신장구획으로가는 혈장흐름
- $f_3$ : 좌측신장구획에서 나가는 혈장흐름
- $f_4$ : 우측신장구획에서 나가는 혈장흐름
- $x_1$ : 동맥구획안의 혈장량
- $x_2$ : 좌측신장구획안의 혈장량
- $x_3$ : 우측신장구획안의 혈장량

(2)식을 이용하면 mass balance eq.은 아래와 같다.

$$\frac{dx_1}{dt} = f_0 - f_1 - f_2 = f_0 - k_1 x_1 - k_2 x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = f_1 - f_3 = k_1 x_1 - k_3 x_2$$

$$\frac{dx_3}{dt} = f_2 - f_4 = k_2 x_1 - k_4 x_3$$

**C.  $K_i$ 의 추정**

앞의 콩밭모델의 mass balance eq.은 (4)식을 이용하여 증가적으로 아래와 같은 tracer eq.으로 바뀐다.

$$\frac{dq_1}{dt} = \delta_f - k_1 q_1 - k_2 q_1$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_1 q_1 - k_3 q_2$$

$$\frac{dq_3}{dt} = k_2 q_1 - k_4 q_3$$

위의 식에서 미분 항은 시간에 대한 변화양을 말하는 것으로  $q_i(t)$ 의 시간당 변화가 급격하지 않으므로 차분항(difference term)으로 근사된다.

$$\frac{dq_i}{dt} \cong \frac{1}{T} [q_i(nT+T) - q_i(nT)] \equiv \Delta q_i$$

$n$ : 임의의 상수(>0)

$T$ : 두 측정치간의 간격(sec)

흐름상수  $k_i$ 를 구하기 위해 시간방사능 곡선의 측정치를 이용해 행렬방정식을 세우면 다음과 같다.

$$\begin{bmatrix} \Delta \bar{q}_2 \\ \Delta \bar{q}_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \bar{q}_1 & 0 & -\bar{q}_2 & 0 \\ 0 & \bar{q}_1 & 0 & -\bar{q}_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \\ k_4 \end{bmatrix}$$

( $\bar{q}_i$ 는 data vector를 말한다)

pseudo-inverse를 통한 최소 자승법으로 rate constant  $k_1, k_2, k_3, k_4$ 를 구할 수 있다. 본 연구에서는 초기주입상태에 대한 문제때문에 Group-II의 데이터를 이용하였다.

**연구 대상 및 방법**

**1. 연구 대상**

1982년 3월부터 1983년 2월 사이에 서울대학교병원 핵의학과에서 신장스캔을 행한 환자중 152명을 대상으로 하였다.

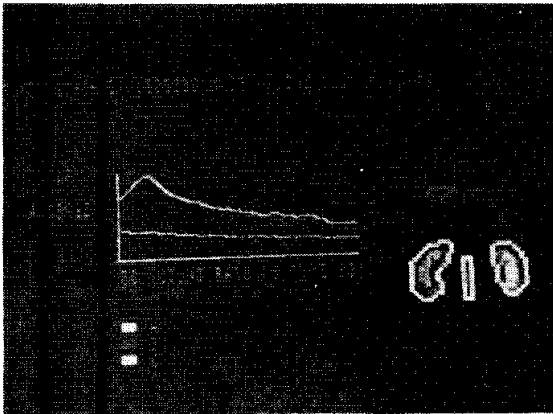


Fig. 2. Regions of interest and time-activity curves of aorta, right and left kidney.

## 2. 연구 방법

체내에 주입하기전에  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 결합도를 검사하여 98% 이상의 결합도를 가지고 있음을 확인하였다. 환자들을 좌위로 위치시킨후  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 를 순간 주사하였다. 카메라는 high sensitivity parallel hole collimator를 갖는 O.N. 410이 사용되었다. 수집된 데이터는 컴퓨터디스크에 저장된 후에 Gamma-11 software를 갖는 PDP11/34A 컴퓨터에 의하여 처리되었다.

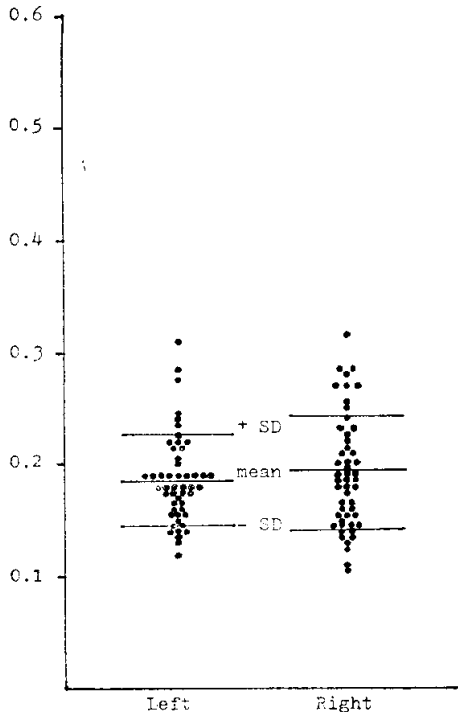


Fig. 3. Computed values of indices ( $k_3/k_1$  for left kidney and  $k_4/k_2$  for right kidney) for 50 normal subjects.

Joy-stick을 이용하여 관심구역(region of interest, 이하 ROI)를 화면 위에서 선택하고 각 ROI에 대한 시간방사능곡선을 얻었다(그림 2). 시간방사능곡선은 두 종류의 데이터로부터 얻을 수 있는데 하나는 1초간격으로 데이터를 구하는 것이고 또 다른 하나는 20초마다 구하는 것이다. 본 연구에서의 시간방사능곡선은  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 가 순간주사된 후 30초 동안은 1초간격으로, 그 뒤에는 20초 간격의 데이터로 이루어 졌다. 이 시간방사능곡선을 포트란 프로그램으로 처리하였다.

## 성 적

대동맥 및 좌우신장을 (그림 1)과 같이 3개의 compartment로 구분하여 각각의 시간-방사능 곡선으로부터 rate constant  $k_1, k_2, k_3$  및  $k_4$ 를 구하였다.

좌우측 신장의 각각에 대하여 그 입구와 출구에서의 rate constant의 비  $k_3/k_1$  및  $k_4/k_2$ 를 계산하여 이 값과 임상소견에 의한 결과와 비교하면(그림 3) 및 (그림 4)와 같이 정상 Group과 비정상 Group간의 확연한 차이를 볼 수 있다.

1) 신장의 기능이 정상이라고 판정이 난 50명의 경우 rate constant의 비  $k_3/k_1$ 는  $0.19 \pm 0.04$ (mean  $\pm$  S.D.)이었으며  $k_4/k_2$ 는  $0.19 \pm 0.05$ 이었다.

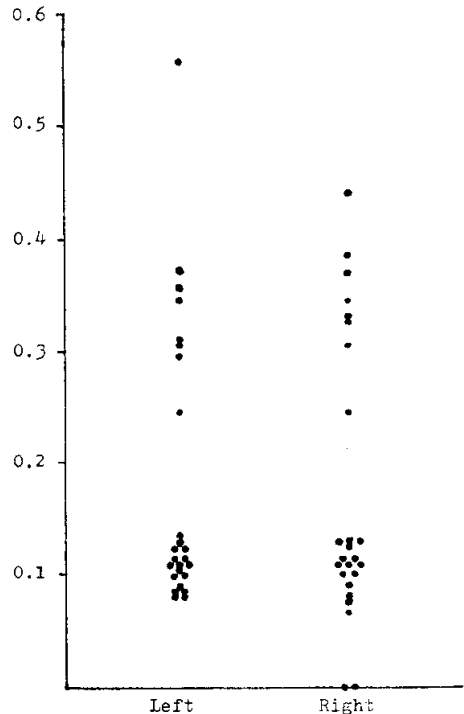


Fig. 4. Computed values of indices ( $k_3/k_1$  for left kidney and  $k_4/k_2$  for right kidney) for 25 abnormal subjects.

2) 비정상인 25명의 경우 좌우측 모두 범위를 벗어난 이 지표가 신장기능을 판단하는데 정량적인 수치를 제공함을 알 수 있다.

고 활

본 논문에서 실제 기관(organ)을 구체적으로 하고 혈장흐름을 가정하여 신장기능을 알 수 있는 새로운 지표가 제시되었다. 많은 환자에 대하여 적용해 본 결과 임상적으로 밝혀진 관경과 새로운 지표에 근거한 관경이 매우 일치하였다. 또한, 새로운 지표의 의미를 해석하면서 FF에 비례하는 양임을 알게 되었다. 이것은 다음과 같이 설명된다.

$f_3$ 과  $f_4$ 는 좌·우측신장에서 빠져나가는 혈장흐름으로 흐름상수  $k_3, k_4$ 가 그 특성을 나타낸다. 이  $f_3$ 과  $f_4$ 에는 정맥으로 나가는 것과 방광으로 나가는 것이 있다. Cheru와 Blanfox(1982)에 따르면 DTPA는 신장에 흘러들어와서 80%가 정맥으로 빠져나가고 20%가 여과되는데 일단 여과되면 재흡수나 “요관분비” 없이 방광으로 빠져나가게 된다. 이것은 GFR를 구하는 기준물질인 inulin이 갖는 특성과 같은 것이다. 이러한 성질을 감안할때 각 신장에서 여과되어 나가는 흐름인 GFR을  $f_3', f_4'$ 라 하면  $f_3$ 와  $f_4$ 는  $f_3'$  및  $f_4'$ 의 5배가 된다. 또한  $f_1$ 과  $f_2$ 는 동맥에서 좌, 우신장으로의 혈장흐름이므로 ERPF에 해당된다. 이런 주장들은 모델을 세울 때 전제된 가정에 의하여 성립되며 실제  $f_1, f_2, f_3, f_4$ 의 값을 구할 수는 없다.

그러나 흐름상수는 (2)식을 이용하면 다음과 같이 표시된다.

$$k_3/k_1 = \frac{f_3}{x_2} \cdot \frac{x_1}{f_1} = \frac{x_1}{x_2} \cdot \frac{f_3}{f_1} = \alpha \cdot \frac{f_3'}{f_1}$$

$$k_4/k_2 = \frac{f_4}{x_3} \cdot \frac{x_2}{f_2} = \frac{x_2}{x_3} \cdot \frac{f_4}{f_2} = \beta \cdot \frac{f_4'}{f_2}$$

여기에서  $x_2, x_3$ 은 측정중의 신장내의 혈장량으로 일정하다고 가정할 수 있으므로 동맥 구획의 혈장량  $x_1$ 이 일정하면 위식에서  $\alpha, \beta$ 는 상수가 된다.

여과지수 FF는 GFR과 ERPF의 비이므로

$$FF_f = f_3'/f_1 \quad FF_r = f_4'/f_2$$

이 된다.

따라서 새로운 지표  $k_3/k_1, k_4/k_2$ 는 FF와 비례관계에 있음을 나타낸다. 비례상수  $\alpha, \beta$ 는  $x_1$ 에 의해 결정되는데 본 논문에서는 ROI의 크기를 일정하게 하여  $x_1$ 의 값을 고정시켰다.

본 연구에서의 방법은 시간방사능곡선의 데이터를 처리하는 것으로 소요시간은 1분미만일 뿐만 아니라 정

량적이라는 장점을 가지고 있다.

앞으로  $k_3/k_1, k_4/k_2$ 와 각종 질병과의 관계가 연구된다면 더욱 유용한 지표가 될 수 있을 것이다.

결 론

포트란 프로그램으로 행렬방정식을 풀어  $k_1, k_2, k_3, k_4$ 를 구하였다. 이들은 각각 혈장의 흐름  $f_1, f_2, f_3, f_4$ 의 특성을 나타내는 매개변수이므로 새로운 지표로서  $k_3/k_1, k_4/k_2$ 를 선택하였다. 임상적인 방법으로 신장기능의 정상유무가 판명된 환자 75명에 대한 연구결과는 다음과 같다.

1. 정상환자 50명에 대하여 정상범위를 구할수 있었는데, 좌측( $k_3/k_1$ )의 경우  $0.19 \pm 0.04$ , 우측( $k_4/k_2$ )은  $0.19 \pm 0.05$ 이었다. (Fig. 3)

2. 이상이 있다고 판명된 25명의 경우 정상범위를 벗어난 2그룹으로 나타났는데 큰 경우는  $0.33 \pm 0.09$ , 작은 경우는  $0.11 \pm 0.02$ 의 값을 가졌다. (Fig. 4)

이상에서 볼 수 있는 바와 같이 정량적인 구별을 할 수 있었다.

—ABSTRACT—

A study on the Quantitative Evaluation of Renal Function using Compartment Model

Hyuck Yoo, Byoung Goo Min, Ph. D.  
Myung Chul Lee, M.D. Sung Kwon Kim, M.D.  
Seong Sang Lee, M.D. and  
Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University Hospital and Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

A new method for estimation of the renal function was developed using three-compartments model analysis with gamma camera system.

The rate constants of the plasma flows between the compartments were obtained from the time activity curves of three regions of interest (ROI), the aorta, the left and right kidney.

The ratio of these rate constants was shown to be proportional to the ratio of the glomerular

filtration rate (GFR) to the effective renal plasma flow (ERPF), thus providing the estimated filtration fraction (FF).

In 50 normal subjects, the ratio of the rate constants ( $k_3/k_1$  or  $k_4/k_2$ ) was  $0.19 \pm 0.04$  for left kidney and  $0.19 \pm 0.05$  for right kidney. In 25 patients with abnormal renal function, these ratios were larger than those in normal groups ( $0.33 \pm 0.09$ ) or smaller ( $0.11 \pm 0.02$ ).

This method is simpler and more non-invasive than other methods. And it provides a quantitative evaluation method of the renal function.

## REFERENCES

- Bianchi, C., Bonadio, M., Donadio, C., Tramonti, G. and Figns, S.: *Measurements of glomerular filtration rate in man using DTPA-<sup>99m</sup>Tc. Nephron*, 24:174-178, 1978.
- Blanfex, M.D. and Bronx, N.Y.: *Evaluation of renal function and disease with radionuclides. In progress in Nuclear Medicine Vol. 2. Baltimore, University press, 1972.*
- Blanfex, M.D. and Orvis, A.: *Compartment analysis of the radiorenogram and distribution of <sup>131</sup>I hippurate in dogs. Amer. J. Physiol.*, 240:1059, 1963.
- Brodkey, M.J. and Schlegel, J.U.: *Determination of renal plasma flow using the gamma scintillation camera. Invest. Urol.*, 14:417-420, 1977.
- Brown, R.F.: *Compartmental system analysis: State of the art. IEEE trans. on Biomedical Eng., BME-27: 1-11, 1980.*
- Cheru, L.R. and Blanfox, M.D.: *Renal radio pharmaceuticals An Update. Seminars in Nuclear Medicine*, 12(3):224-245, 1982.
- Gates, R.F.: *Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA (stannous). Amer. J. Radio.*, 138:565-570, 1982.
- Klopper, J.F., Hanser, W., Atkins, H.L., Eckelman, W.C. and Richards, P.: *Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. J. Nucl. Med.*, 13:107-110, 1972.
- Pitts, P.F.: *Physiology of kidney and body fluids. 3rd ed., Chicago, Year Book Medical, 1968.*
- Sandberg, I.W.: *On the mathematical foundation of compartmental analysis in biology, medicine, ecology. IEEE trans. on circuits and systems, CAS-25:273-279, 1978.*
- Schlegel, J.U. and Halikiopoulis, H.L.: *Determination of filtration fraction using the Gamma Scintillation Camera J. Urol.*, 122:447-450, 1979.
- Zieler, K.L.: *Equation for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes, Circ. Res.*, 16:309-321, 1965.