대한방사선의학회지 1999;41:549-557

가토에서 실험적으로 유발된 급속 진행성 사구체신염과 급성 세뇨관 괴사의 자기공명영상 소견의 비교연구[1]

양 익 · 정수영 · 이경원 · 이 열 · 고은영 · 원미숙 · 노정우[2] · 전노원[2] · 김현태[3] · 박문향[4]

목적 : 급성 신부전증(acute renal failure; ARF)의 원인이 되는 대표적 사구체 질환인 겸상 사구체신염(crescentic glomerulonephritis; CGN)과 대표적 세뇨관 질환인 급성 세뇨관괴사(acute tubular necrosis; ATN)를 가토에서 실험적으로 유발시켜 자기공명영상(MRI) 소견을 비교함으로써 MRI를 이용한 초기 ARF의 원인 질환 감별을 시도하고자 하였다.

대상 및 방법 : 가토 6마리에서 항가토기저막항체를 이용하여 CGN을 유발하였고 다른 6마리에서는 글리세롤 근육주사에 의하여 혈색소뇨증적 ATN을 유발하였으며 정상 가토 3마리를 대조군으로 하였다. CGN군은 질병유발 전, 유발 후 1일, 4일, 7일에, 그리고 ATN군은 유발 전, 유발 후 4시간, 8시간, 1일, 4일, 7일 마다 MRI를 시행하였다. MRI 관상면 T1 및 T2 강조영상에서 신피질, 외수질, 내수질의 상대적 신호강도를 구하여 피질-외수질대비, 피질-내수질대비를 산출하였고, 역동적 MRI(dynamic MRI; DMRI)에서 조영제에 의한 신장 내 검은띠의 이동을 관찰하였다. MRI 촬영 직후 전 예에서 채혈 검사를 하였고 생검 총을 이용해 신조직을 얻었다. MRI 영상 소견은 추적 조직검사 및 혈청 크레아티닌(sCr) 수치와 비교해 두 질환간의 신면적, 피질수질 구분, 조영제의 이동에 의한 검은띠의 출현 등의 영상 소견들을 비교 분석하였다.

결과 : 정상 가토의 T1, T2강조영상에서 신장의 피질-수질구분은 비교적 잘 유지되었으며 DMRI에서는 조영제의 신장내 이동인 검은띠를 뚜렷이 볼 수 있었다. T1, T2영상에서 신피질-수질구분은 ATN군에서는 비교적 잘 유지되었으나, CGN군에서는 덜 유지되었다. 양군 모두에서 신장의 크기와 sCr 수치는 점차 증가하는 양상을 보였으며, DMRI에서 검은띠의 출현은 정상에 비해 중등도 또는 미약한 정도로 보였다.

결론 : DMRI는 CGN과 ATN을 감별하고 ARF의 진행 과정 및 신기능 손상 정도의 평가에 유용하였는데 T1 및 T2 강조영상에서 신피질-수질 구분은 ATN에서는 비교적 잘 유지되었으나 CGN에서는 소실되었다. 이러한 MRI소견은 ARF의 원인인 ATN과 CGN의 감별진단에 도움이 될 수 있는 지표로 생각된다.

내과적 신장 질환 가운데 급성 신부전증(acute renal failure; ARF)은 급성 세뇨관 괴사(acute tubular necrosis; ATN) 등의 세뇨관 질환과 겸상(鎌狀) 사구체신염(crescentic glomerulonephritis; CGN) 등의 사구체 질환 등을 포함하여 다양한 원인에 의해 발생한다. CGN과 ATN은 신기능 악화가 급속히 진행하는 ARF 임상상을 보이는 중요한 원인 질환 군들로서 사구체질환인 CGN은 급속 진행성 사구체신염(rapid progressive glomerulonephritis; RPGN)의 임상소견과 검사소견을 보이는 경우가 대부분이고 ATN도 RPGN양 임상상을 보이는 경우가 많다. CGN은 여러 원인에 의하여 발병하나 발병 시 조기 발견하여 치료하지 않을 경우 신섬유화를 거쳐 만성 신부전(chronic renal failure; CRF)으로 매우 빠르게 진행하는 질환이다. 이 병의 확진은 신기능 감소가 급격한 환자에서 신조직 검사에 의해 겸상의 생성(전체 사구체의 50-70% 이상)을 확인하는 것으로 가능하다. 일반적으로 이 병의 진단 시 이미 신섬유화가 어느 정도 동반되어 있는 경우가 많아 치료에도 불구하고 신기능이 계속 악화되어 회복이 불가능하거나 회복되더라도 완전하지 않은 경우가 많다. 반면에 ATN은 사구체 질환은 아니나 사구체 질환과 유사하게 급격한 신기능의 악화를 보일 수 있다. ATN은 여러 가지 원인질환에 의하여 발병하며 발병의 원인이 확인되는 경우 그 원인에 대한 적절한 치

[1]한림대학교 의과대학 방사선과학교실
[2]한림대학교 의과대학 내과학교실
[3]한림대학교 의과대학 임상병리과학교실
[4]한양대학교 의과대학 병리학교실
이 논문은 1997년도 쉐링 연구비로 이루어진 것임
이 논문은 1999년 1월 6일 접수하여 1999년 7월 2일에 채택되었음.

료를 하면 완전한 신기능의 회복을 기대할 수 있다. 이와 같이 예후가크게 다른 두 질환군 사이의 감별진단에는 과거 병력, 임상상, 다양한 혈액검사 및 요검사 등이 이용되나 정확한 감별을 위해서 신조직 검사가 동반되어야 하는 경우도 적지 않다. 그러나 출혈소인 등이 동반되어 신생검을 하기 어려운 경우가 많고 신기능이 감소하여 요독증이 발생한 경우에 신생검은 매우 위험한 검사가 될 수 있다. 또한 이 두 질환은 그 발병기전과 치료 등이 크게 다르므로 특히 초기에 비침습적 방법으로 이들의 감별진단이 가능하다면 이들 질환의 치료 방침 및 예후 판정에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다(1, 2).

신질환의 방사선학적 검사방법 중 최근 MRI 조영제인 gado- linium diethylene triamine pentaacetic acid(이하 Gd-DTPA, Magnevist, Schering, Berlin Germany)를 이용한 역동적 MRI(dynamic MRI; DMRI)가 어느 정도 신기능을 평가할 수 있다고 보고되고 있다(3-9)

저자들은 가토에서 RPGN의 임상 상을 보이는 대표적인 질환인 항가토기저막항체에 의한 CGN과 글리세롤 근육주사에 의한 횡문근용해증을 유발시켜 발병된 ATN 실험모델에서 MRI를 이용하여 두 질환의 감별진단을 시도하고자 하였다.

대상 및 방법

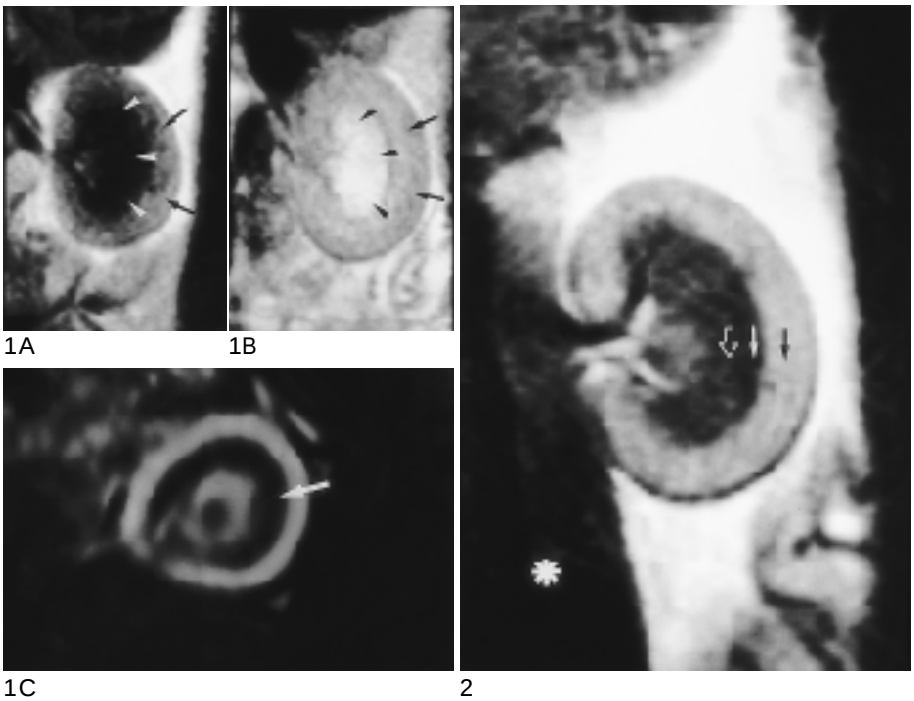
실험 동물은 암수 구별 없이 체중 2.0-3.0 Kg의 뉴질랜드 백색 가토(New Zealand White rabbit)를 사용하였다. 실험 도중에 사망한 2마리와 실험 계획에 의한 추적 영상 획득이 실패한 3마리는 실험에서 제외하였고, 임상적으로 질병 유발이 확인되고 병 유발 후 7일 까지 실험이 가능했었던 ARF군 12마리(ATN군:6마리, CGN군:6마리)와 대조군으로 정상 가토 3마리를 대상으로 하였다. 대상 동물은 독립된 사육장 한 칸에 한 마리씩 배정해(화인상사) 동일한 조건하에 사육하였다. 실험 기간 동안 가토는 일정한 조건하에 동일한 사료로 사육하였으며 수분 섭취에 제한을 두지 않았다.

CGN군 가토 6마리를 다음과 같은 방법으로 병을 유발 시켰다. 정상 가토의 신장에서 사구체를 체로 걸러낸 후 건조하여 사구체 기저막을 얻은 후 기니픽(guinea pig)에 100 μg의 준비된 사구체 기저막을 complete Freund's adjuvant (CFA) (Sigma chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)와 섞어서 발바닥에 주사하였다. 2주 간격으로 incomplete Freund's adjuvant를 피하로 3-4회 재 투여한 후 기니픽에서 얻은 혈청을 처리하여 항혈청 Ig G (guinea pig anti-rabbit GBM IgG) (University of Michigan의 Dr. Wiggins로부터 제공 받음)를 얻었다. 100g의 기니픽 IgG (Sigma chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)와 동량의 complete Freund's adjuvant (CFA)를 섞은 후 양측 어깨와 둔부 네군데에 피하로 주사하였다. 5일후 기니픽에서 만든 항가토 사구체 기저막에 대한 항혈청 IgG 50mg 씩 정맥 주사하였다(10).

ATN군 가토 6마리를 Ketamine hydrochloride (Ketalar, 유한양행, Seoul, Korea) 10-15 mg/Kg와 Xylazine hydrochloride (Rumpun, 한국바이엘, Seoul, Korea) 5 mg/Kg를 근육 주사하여 마취시킨 후 글리세롤(glycerol, Sig-ma, St. Louis, U.S.A.) 용액 6.0 mg/Kg을 동량의 생리 식염수와 혼합하여 잘 섞은 후 한쪽 뒷다리 근육 내에 주사하여 급성 세뇨관 괴사를 유발 시켰다(11).

3마리의 가토는 병을 만들지 않았다. 질병군과 동일한 조건하에서 사육하면서 조직 검사, 체혈 등을 동시에 시행하여 대조군으로 하였다.

MRI 검사는 1.0T Magnetom Impact (Siemens, Erlan- gen, Germany)을 이용하였으며 가토는 동일한 방법으로 마취제를



1A 1B 1C 2

Fig. 1. Normal renal MRI of the rabbit. T1-weighted (A) and T2-weighted (B) coronal image show normal cortex (arrows) and medulla (arrowheads). T1-weighted image show more distinct corticomedullary differentiation than that of the T2-weighted image. Gd-DTPA enhanced renal dynamic MRI (C) shows intratubular passage of Gd-DTPA as inwardly migrating dark band (arrow) pattern.

Fig. 2. Signal intensity were calculated from the circle of region of interest at three points-cortex (black arrow), outer (white arrow) and inner medulla (open arrow). Three times at nearest regions, and then relative signal intensity were calculated from signal intensity divided by signal intensity of adjacent back muscle (astract).

근육 주사하여 마취시켰다. 마취시킨 후 복와위로 눕히고 고정시킨 후, 영상영역을 15 cm로 하여 직경 20 cm의 슬관절용 코일을 이용하였다. MRI 촬영 시 숙임각의 크기, 조영제의 주입 속도, 조영제의 농도 등이 영상에 영향을 주기 때문에 가장 좋은 영상 획득을 위해 예비실험 후 최적의 영상을 얻었던 방법으로 본 실험을 실시하였다. 조영 전 T1 강조영상을 반복시간 400msec, 에코시간 15msec, 200×256 기질, 3 획득, 단면두께 4mm, 단면간격 0.3mm로, T2 강조영상을 반복시간 3000msec, 에코시간 90msec, 200×256 기질, 2 획득, 단면두께 4mm, 단면간격 0.3 mm로 양쪽 신장의 관상 영상을 얻었다 (Fig. 1A, 1B). 또한 호흡의 영향을 적게 받는 왼쪽 신장을 횡단 촬영하여 신장이 가장 크게 보이는 신문부를 횡단하는 부분에 고정하여 Gd-DTPA 0.1mmol/Kg을 가토의 귀 정맥을 통해서 2-3초 이내로 급속 주사 후 생리식염수 6 ml로 관류하면서 FLASH(fast low angle shot sequence) 방법인 지방억제 T1 강조영상(fat suppression T1-weighted image: 이하 FST1WI)으로 반복시간 36msec, 에코시간 8msec, 숙임각 50°, 128×256 기질, 1 흥분, 단면두께 0.5 cm의 조건으로 7초 간격으로 40영상 (전체시간: 4분 40초)을 연속적으로 촬영하여 DMRI 시행하였다(Fig. 1C).

영상 분석은 MRI기기에 내장된 무른모를 이용해 신장이 가장 크게 촬영된 부위의 관상과 축상 영상에서 왼쪽 신장의 면적을 구했고, 신피질-수질 구분(corticomedullary differentiation; CMD)을 위해 신피질, 외수질, 내수질에서 상대적 신호강도를 구하였으며, DMRI에서 조영제의 신장 내 이동인 검은띠의 출현을 관찰했으며 이런 MRI결과를 sCr과 비교하였다. CMD는 신피질, 외수질, 내수질에 관심영역의 원을 위치시켜 3회의 평균 신호강도를 T1, T2 강조 관상 영상에서 얻은 후, 신장 근처 근육의 신호강도로 나눈 상대적 신호강도(relative intensity)를 얻어서(Fig. 2), Terrier 등(12)의 방법으로 피질-수질대비(cortex to medulla contrast; CMC) 즉 피질-외수질대비(cortex to outer medulla contrast; COMC) 및 피질-내수질대비(cortex to inner medulla contrast; CIMC)를 산출하였다.

Corticomedullary differentiation (CMD) :
COMC and CIMC

COMC (%) (cortex to outer medulla contrast)

$$= \frac{I\,c - I\,om}{I\,c + I\,om} \times 100$$

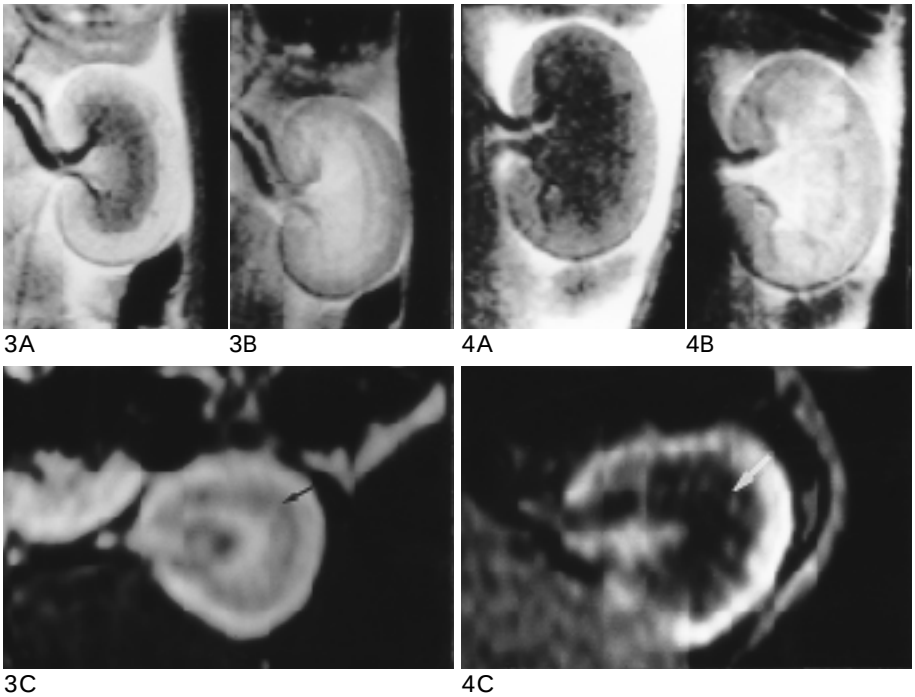
I: relative intensity
c: cortex
om: outer medulla

CIMC (%) (cortex to inner medulla contrast)

$$= \frac{I\,c - I\,im}{I\,c + I\,im} \times 100$$

I: relative intensity
c: cortex
im: inner medulla

가토의 귀 정맥에서 23게이지 주사기를 사용하여 혈액 2 ml를 채취하여 sCr치를 얻었다. 실험 ATN군에서는 발병 전 대조군(0일), 발병 4시간, 8시간, 1일, 4일, 7일의 sCr(mg/dl)치를 구하였고, 실험 CGN군은 발병 질환의 특성 상 sCr이 늦게 증가하므로 발병 4시간과 8시간은 제외하고 발병 전 대조군(0일), 1일, 4일, 7일의 sCr치를 구하였다. 실험군 12 마리는 Xylazine (5mg/Kg)과 Ketamin (10-15mg/Kg)을 피하 주사로 마취시킨 후 외경 20게이지, 길이 10 cm인 생검바늘을 장착한



3A 3B 4A 4B

3C 4C

Fig. 3. Day one Acute Tubular Necrosis.
Corticomedullary differentiation are well noted on T1-weighted (A) and T2-weighted (B) coronal image. Gd-DTPA enhanced renal dynamic MRI (C) well demonstrates a dark band (arrow) but weak signal intensity than normal.

Fig. 4. Day one Crescentic Glomerulonephritis.
Corticomedullary differentiation are slightly obliterated on T1-weighted (A) and T2-weighted (B) coronal image. Gd-DTPA enhanced renal dynamic MRI (C) shows poorly defined dark band (arrow) pattern.

자동생검총(Angiomed, Karlsruhe, Germany)으로 생검을 시행하였다. 7일 이후까지 생존한 경우 이를 실험의 종료 시점으로 삼고 MRI 검사 후 과량의 pentobarbital sodium (Entobar, 한림제약, Seoul, Korea)을 정맥주사 하여 희생시킨 후 개복 하여 신장을 적출 하였다. 총 생검으로 얻은 신조직 절편은 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 사구체, 세뇨관, 간질 혈관의 섬유화 병변을 관찰하였다.

각 실험군에서 시간 별로 신장의 크기, sCr 치(mg/dl) 및 MRI에서 측정 된 COMC 및 CIMC의 T1 및 T2 평균치와 표준편차를 구하였고, 시간 변화에 따른 측정치의 유의성 여부는 Non-parametric Friedman 검사법으로 시행하였으며, 통계적 유의성은 95% (P<0.05) 유의수준에서 판단하였다. 사용된 무른모는 SPSS version 7.5였다

결 과

신장의 크기

각 군에서 시간 별로 신장의 크기를 측정하였을 때 ARF가 진행되면서 관상면 및 횡단면 영상에서의 신장의 단면적이 증가되어 각 군에서 시간대 별 유의성이 있었으나(P<0.001) ATN과 CGN 간에는 시간대 별 차이는 없었다(Table 1, 2).

혈중 Creatinine 치(sCr)

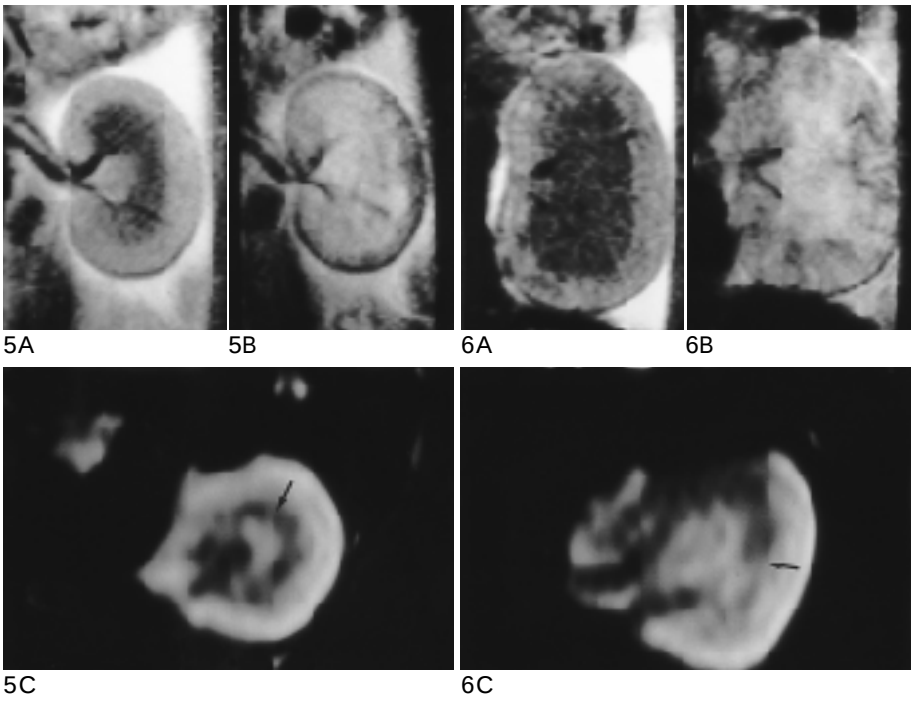
정상 가토의 sCr은 1.2 ± 0.10mg/dl이었으며 ARF를 유발시켰을 때 ATN과 CGN 양측군에서 질병의 진행과 함께 점차 증가되어 보였다. ATN군에서는 시간대 별 유의성이 없었으나(P=0.57) CGN군에서는 시간대 별 유의성이 있었다(P<0.001). ATN군에서는 7일 이후 대부분 정상 수준과 유의한 차이가 없는 정도로 감소되었으나 CGN군은 시간이 지날수록 증가하는 추세를 보였다(Table 1, 2).

피질- 수질 구분(CMD)

정상 가토의 관상 영상에서 신피질과 수질은 잘 구분되어 보였다. 특히 T1 강조영상이 T2 강조영상보다 더 뚜렷한 구분을 보였다(Fig. 1A, B). ARF에 빠진 가토는 유지기에 신피질-수질대비는 ATN군에서는 비교적 잘 유지되었으나, CGN군에서는 덜 유지되었다. 질병 유발 24시간 즉 하루의 ATN의 증례(Fig. 3A, B)는 CMD가 T1과 T2 강조영상에서 잘 유지되어 있으나, CGN(Fig. 4A, B)에서 CMD는 T1, T2 강조영상 모두에서 ATN에 비해 불분명하게 보였다. 질병 유발 4일의 예에서 CMD는 ATN(Fig. 5A, B)에서는 비교적 잘 유지되어 보였으나,CGN(Fig. 6A, B)에서는, 특히 T2 강조영상에서 신피질-수질 구분을 알아볼 수 없었다. 질병 유발 7일째의 ATN과 CGN의 MRI 소견은 4일의 소견과 유사하였다.

피질-수질대비(CMC); COMC와 CIMC

ATN을 유발하기 전의 정상 대조군에서의 COMC의 평균은 T1 강조영상에서 8.01±9.90 , T2 강조영상에서 -8.83±7.24 이었다. CGN을 유발하기 전의 정상 대조군에서의 COMC의 평균은 T1 강조영상에서 11.73±8.45, T2 강조영상에서 -7.88±4.53 이었다 ATN군에서의 COMC는 T1, T2 강조영상에서 전체 시간대에서 시간별 통계학적 유의한 변화가 없었다(P=0.051). 그러나 CGN군에서는 통계학적 유의성을 보였다(P<0.006). ATN을 유발하기 전의 정상 대조군에서의 CIMC의 평균은 T1 강조영상에서 19.57±8.12, T2 강조영상에서 -8.18±23.58 이었다. CGN을 유발하기 전의 정상 대조군에서의 CIMC의 평균은 T1 강조영상에서 18.17±8.80, T2 강조영상에서 -11.83±4.45 이었다. ATN군에서의 CIMC는 T1, T2 강조영



5A 5B 6A 6B 5C 6C

Fig.5. Day four Acute Tubular Necrosis
Corticomedullary differentiation and dark band (arrow) are relatively well defined in T1-weighted coronal image(A), T2-weighted coronal image(B), Gd-DTPA enhanced renal dynamic MRI(C).

Fig. 6. Day four Crescentic Glomerulonephritis.
Corticomedullary differentiation and dark band (arrow) are poorly defined, in T1-weighted coronal image(A), T2-weighted coronal image(B), Gd-DTPA enhanced renal dynamic MRI(C), especially in T2-weighted images.

Table 1. Acute Tubular Necrosis(ATN).

Statistics	0 (n=6)	4 hour (n=6)	8 hour (n=6)	24 hour (n=6)	4 day (n=6)	7 day (n=6)	
Area(cm^2)							
Coronal	6.5	6.8	6.9	7.4	7.7	7.9	*
Axial	3.5	3.7	3.8	3.9	3.95	4.5	*
sCr(mg/dl)	1.3	1.7	2.2	2	1.7	1.4	NS
COMC(%)							
T1	8.6	9.9	-1.2	6.8	6.5	5.1	NS
T2	-10.11	-11.14	-11.22	-10.37	-9.92	-7.9	NS,**
CIMC(%)							
T1	19.52	17.88	9.97	27.89	20.91	21.24	*
T2	-12.93	-19.04	-20.02	-19.19	-14.30	-9.43	NS, **

NS: not significant, COMC: cortex to outer medulla contrast, CIMC: cortex to inner medulla contrast
* statistically significant, **statistically significant in comparison with sCr

Table 2. Crescentic Glomerulonephritis (CGN).

Statistics	0 (n=6)	1 day (n=6)	4 day (n=6)	7 day (n=6)	
Area(cm^2)					
Coronal	7.2	7.7	8.8	9.3	*
Axial	4.3	4.3	4.9	5	*
sCr(mg/dl)	1.1	1.5	2.9	4.4	*
COMC(%)					
T1	11.87	13.09	8.62	-0.01	*, **
T2	-7.9	-6.25	-4.59	-2.89	*, **
CIMC(%)					
T1	18.31	23.75	20.42	12.16	*, **
T2	-11.86	-6.99	-9.69	-4.73	NS

NS: not significant
COMC: cortex to outer medulla contrast
CIMC: cortex to inner medulla contrast
* statistically significant
** statistically significant in comparison with sCr

상에서 전체 시간대에서 시간별 통계학적 유의한 변화가 있었다(P<0.05). CGN군에서도 통계학적 유의성을 보였다(P<0.011). ATN군에서의 sCr과 COMC를 비교해보면 T1 강조영상에서는 유의성이 없었으나 T2 강조영상에서는 통계학적 유의성을 보였다(P=0.031). sCr과 CIMC를 비교했을 때 T1 강조영상에서는 유의성이 없었으나 T2 강조영상에서는 통계학적 유의성을 보였다(P=0.002)(Table 1). CGN군에서의 sCr과 COMC를 비교해보면 T1 강조영상(P<0.001) 및 T2 강조영상(P=0.002)에서 통계학적 유의성을 보였고, sCr과 CIMC를 비교해보면 T1 강조영상에서는 유의성이 있었으나(P=0.002) T2 강조영상에서는 통계학적 유의성이 없었다(Table 2). 즉 양군 ATN과 CGN에서 COMC 와 CIMC의 연속적인 변화는 sCr의 변화와 비교해서 통계학적으로 유의하게 변하였다.

DMRI

정상 가토의 DMRI는 조영제인 Gd-DTPA의 신 세뇨관 내의 이동을 나타내는 순차적으로 신장 내부로 이동하는 검은띠의 모양을 볼 수 있었다(Fig. 1C).

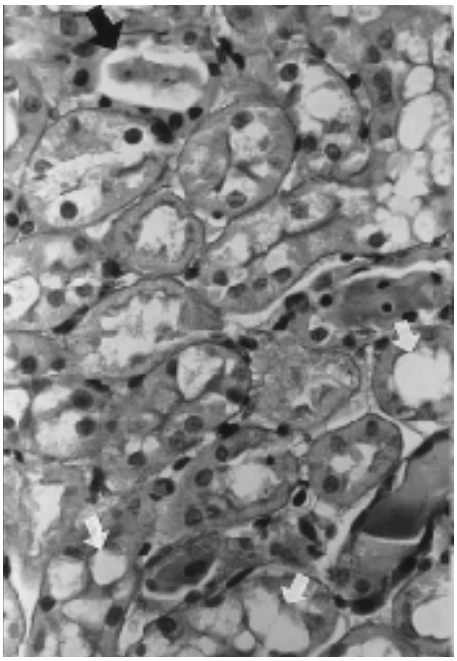
ARF 질병군의 DMRI에서 검은띠의 출현은 정상에 비해 중등도 또는 미약한 정도로 보였다. ATN 유발 후 4시간대의 증례에서는 DMRI에서 검은띠를 볼 수 없었다. 질병 유발 24시간 즉 하루의 ATN의 증례(Fig. 3C)는 DMRI에서 검은띠는 비교적 잘 보이나 신호강도는 정상보다 약하게 보였다. CGN(Fig. 4C)에서 DMRI 역시 검은띠의 출현은 정상에 비해 중등도 또는 미약한 정도로 보였다. 질병 유발 4일의 예에서 검은띠는 ATN에서는 비교적 잘 유지되어 보였으나(Fig. 5C), CGN에서는 정상보다 불분명하게 보였다(Fig. 6C). 질병 유발 7일째의 ATN과 CGN의 MRI 소견은 4일의 소견과 유사하였다. 회복기에서 신장의 크기, sCr, CMD와 검은띠가 양측 군 ATN과 CGN 모두에서 정상화되었다.

병리소견

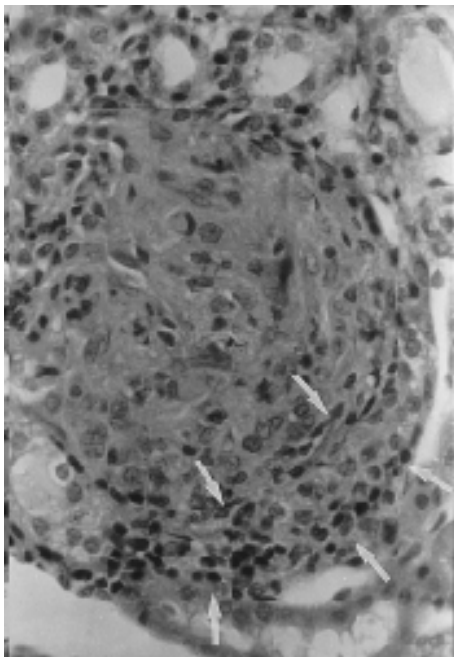
ATN에서는 현미경 소견 상 ARF 유발 후 4시간 군에서는 근위세뇨관의 확장, 상피세포들의 종창이 있으며(Fig. 7), 헨렌고리와 원위 세뇨관의 확장도 보였다. 1일의 ATN군에서는 더욱 괴사가 진행되어 상피세포 조각들이 기저막으로 부터 분리되어 있었으며 세뇨관의 확장을 볼 수 있었다. 4일의 ATN군에서 파괴되었던 상피 세포들의 부분적 재생을 볼 수 있었으며 7일군에서는 상피세포들이 거의 재생되어 완전한 회복을 볼 수 있었다. CGN에서는 1일까지 큰 변화를 관찰할 수 없었고 항체 투여 제 4일부터 사구체에서 세포성분의 증가와 내피세포의 종창이 관찰되기 시작해(Fig. 8) 제 7일에는 변화가 현저하게 진행되어 보우만강(Bowman's space) 내에 단백질성 물질과 섬유소, 적혈구, 소수의 염증세포 등을 볼 수 있었다. 또한 사구체는 분절성으로 세포성분 증가와 내피세포 종창 등의 소견을 보였다.

대조군

실험 기간을 통하여 ARF를 유발시키지 않은 정상 3마리의 가토는 ARF군과 같은 시기에 동일한 조건하에 사육을 하면서 ARF군의 검사 시기 때마다 동일하게 채혈 및 총생검을 시행하였으나 임상적으로나 방사선학적으로도 다른 변화를



7



8

Fig. 7. Microphotography of Acute Tubular Necrosis at 4 hours.
Histologic findings shows tubule vacuolization (white arrows), sloughing and loss of nuclei of tubular cells and denuding portions of the tubular basement membrane (black arrow). Hematoxylin - Eosin stain, ×400

Fig. 8. Microphotography of Crescentic Glomeulonephritis at 4 days.
A glomerulus showing cellular crescent (white arrows) with markedly destroyed glomerular tuft and loss of Bowman's capsule. Bowman's space is obliterated by proliferated epithelial cells, spindle shaped cells and mononuclear cells. Hematoxylin - Eosin stain, ×100

볼 수 없어 저자들의 실험 방법이 실험 결과에 영향을 줄 가능성을 배제할 수 있었다.

고 찰

최근 새롭고 빠른 영상기법의 개발과 MRI 조영제의 사용 등으로 MRI를 이용한 신기능의 평가가 활발해지고 있다(3, 5, 13-15). DMRI에서 신수질에 형성되는 검은 띠는 세뇨관에서 수분의 재흡수에 의해서 세뇨관내의 Gd-DTPA가 농축되기 때문에 이러한 DMRI를 통해서 신기능을 평가할 수 있다(9, 15-17). 만성 사구체신염이나 낭창성 신염 등에서는 CMD가 소실되는 것이 일반적인 특성으로 알려져 있으며(13, 18) CMD를 객관적으로 나타내기 위하여 동일 신장 내에서 피질과 수질의 신호강도를 비교한 CMC가 쓰이는데 가토는 구조상 피질 및 외수질, 내수질이 잘 구별되어 관찰되어 사람과는 달리 T1 강조영상 뿐만 아니라 T2 강조영상에서도 CMC가 뚜렷한 것이 특징이다(12). CMC 변화는 신장 질환의 변화에 매우 민감한 지표로 이용되지만 특이성은 떨어지는 것으로 알려져 있다(19). 그러나 다른 내과적 질환과는 달리 신증후성 출혈열(20)에서는 CMC가 유지되며, 이와 반대로 겸상 적혈구증과 발작성 야간성 혈색뇨증에서는 피질에 혈철소의 침착에 의해 피질의 신호강도가 수질보다 떨어져서 CMC가 역전되어 구별이 명확하게 된다(18, 20, 21).

ARF는 신독성 ARF와 허혈성 ARF의 두 가지로 분류되는데 mercuric chloride나 uranyl nitrate를 혈관 주사하는 것이 신독성 ARF의 모델로(21-24), 피하나 근육으로 글리세롤을 주사해 허혈성 ARF 모델로 사용되는데(11, 25-27). 저자들은 허혈성 ARF의 모델 방법으로 ATN을 유발하였다. ATN의 예비 실험에서 가토에 글리세롤 10ml/Kg를 동량의 생리 식염수에 혼합하여 주입하였을 때 치사율이 높았으므로 본 실험에서는 6 ml/Kg로 낮춰서 사용하였다. 이 용량으로 글리세롤의 근육 주사 후 혈색소뇨를 방뇨하기 시작해 급속한 신장기능의 장애를 유발하였다가 7일 후에는 다시 정상으로 돌아오는 ATN의 과정을 가토에서 재현할 수 있었다. 글리세롤과 생리식염수의 혼합액을 근육 주사시 주사약에 의한 통증이 너무 심하기 때문에 근육 마취 후 시행하였다. 또한 CGN의 동물 실험 모델은 Wiggins 등(10)과 같은 방법으로 유발시켜 비교 실험에 사용하였다.

ARF를 유발시키기 위해 가토의 수분 상태를 변화시키는 것은 MRI 소견에 영향을 줄 수 있으므로(28) 저자들은 인위적인 조작을 가하지 않고 사육장내에서의 자연스러운 수분섭취를 허용하였다. 조영제의 급속 주사를 위해 생리 식염수로 가토 귀의 변연 정맥에 정맥 주사 후 유지시킨 상태로 MRI 영상을 얻었으나 이는 단지 정맥 확보를 위한 수단으로 이 용량은 검사의 결과에 큰 영향이 없을 것으로 사료된다.

MRI는 사용된 기기의 생산회사, 용량, 신속영상의 방법 및 영상 획득의 펄스 시퀀스(TR,TE), 숙임각, 조영제의 양 등이 서로 다르며 또한 관찰자들의 주관이 서로 다를 수 있어 동일 질환의 연구에서도 조금씩 다른 결과를 보여주기 때문에 근육이나 신장 주위의 지방과 비교한 상대적 신호강도를 이용하며, CMC를 산출하는 이러한 방법은(12, 29-31) 특이성은 떨어지나 내과적 신장 질환에서 민감한 지표로써 유용하게 쓰이고 있어 저자들도 같은 방법으로 상대적 신호강도를 구하였다.

신 (30)의 MRI연구는 가토에서 글리세롤을 근육주사 함으로써 실험적으로 유발한 혈색소뇨증적 ARF 에서 신장의 CMC가 유지되며 주로 외수질에서 혈색소 대사산물의 침착으로 인한 것으로 추측되는 저신호 강도대가 나타났다고 하였다. 신 등(16)은 가토의 요관 폐쇄로 인한 급성 수신증에서 시행된 DMRI에서 신장의 기능 및 해부학적 변화와 어느 정도 비례적

으로 나타나는가를 연구하였고, 장 등(17)은 염화제이수은으로 인한 가토의 급성 세뇨관괴사에서 DMRI가 신장의 구조와 기능의 변화를 함께 평가할 수 있는 지를 알아보았으며, 가토의 근육 내 글리세롤을 주사해 ARF를 유발시킨 임(26)의 보고에서는 DMRI와 시간-신호강도 곡선(time-signal intensity curve)은 유지기와 회복기를 구분하는데 도움이 된다고 하였다. 양 등(9)은 실험적으로 가토에 CGN을 유발시킨 후 추적 DMRI 검사, 신 조직검사 및 sCr 측정 검사를 병행하여 DMRI가 질환의 조기진단 및 진행과정을 추정하는 기초자료를 제시하였다.

CGN은 급속 진행형 사구체신염으로서 특징적인 병리조직학적 소견은 50% 이상 또는 70-80% 이상의 사구체내 겸상형성과 섬유화 변성이다. 임상적으로 빠르게 진행하여 사구체의 경화와 간질의 섬유화에 의한 신기능의 급격한 저하를 가져온다(2, 32). CGN의 실험적 연구로 항기저막항체로 가토에서 유발된 CGN이 그 대표적인 실험 모델로 이용되고 있다(9, 14, 30). 이 질환은 급격한 신기능의 감소를 야기시키는 여러 신질환과의 감별이 반드시 필요한데 특히 ARF의 대표적인 원인질환군인 ATN 등과의 감별이 중요하다.

사구체와 세뇨관 각각의 대표적인 ARF 임상 상을 보이는 CGN과 ATN 두 질환 군은 여러 가지 방법에 의하여 비교적 어렵지 않게 감별이 가능한 경우가 많으나 또한 적지 않은 예에서 감별이 힘든 경우가 많고 신생검까지 필요한 경우도 적지 않다. 따라서 ARF의 가장 많고 중요한 원인인 세뇨관에서 발병된 ATN과 ARF 임상 상을 보이며 RPGN의 양상을 띠는 사구체에서 발병된 CGN과의 감별을 비침습적 방법인 MRI를 이용 시도해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 이것은 각 질환군의 발병부위와 발병기전이 서로 크게 다르므로 더욱 가능성이 높을 것이다. 또한 급성 세뇨관 괴사와 비교적 드문 질환인 CGN과의 감별만을 의미하는 것이 아니라 세뇨관 질환이자 가장 많은 ARF의 원인인 ATN과, 발병기전과 부위가 유사한 전체 사구체질환들과의 감별을 의미하는 것으로도 생각되고 세뇨관이상에 의한 ARF와 사구체 이상에 의한 ARF에 있어서의 기본적인 MRI 이상소견 및 그 기본적 차이를 확인 할 수 있을 것으로 사료된다. ARF의 원인을 확인하기 어려운 경우에 침습적 검사인 신 조직검사를 시행하지 않고 비침습적 검사인 DMRI가 적어도 ARF의 가장 많은 원인이며 세뇨관 질환인 ATN을 감별하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한 ATN인 경우는 그 예후가 ARF 임상 상을 보이는 CGN과 달리 CRF로의 발전도 거의 없을 뿐만 아니라 신기능의 완전한 회복을 기할 수 있는 경우가 대부분인 경우이므로 그 예후를 예측하는데 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 DMRI가 모든 병인을 감별해줄 것으로 사료되지는 않으나 이상과 같은 임상적인 도움과 적어도 위험이 따르는 요독증을 보일 때의 신생검 전에 시도해 볼 수 있는 유용한 진단 방법이 될 수 있어 임상적으로 치료 및 예후 판정에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

저자들의 결과에서 혈색소뇨증적 ATN을 가토에 일으켰을 때 MRI의 T1 강조영상과 T2 강조영상에서 정상 대조군과 동일하게 피질과 외수질 및 내수질간의 대비가 유지되었는데 이러한 소견은 횡문근 괴사에 의한 미오글로빈뇨증 ARF의 임상 환자들의 MRI 소견에서 다른 내과적 신장 질환과는 달리 CMC가 유지된다는 보고(33)와 신(30)의 가토에 의한 임상실험의 결과와 일치한다.

글리세롤에 의한 ATN의 기전을 보면 글리세롤 주사 후 수분내에 혈색소뇨증이 발생하는 초기 상태를 지나 2-24시간부터 심박동량과 신혈류량은 회복되나 계속 사구체 여과율이 감소되어 있는 유지기가 시작된다. 이 시기에 해당하는 24시간 경에 조직 병리소견이나 혈액 검사에서 가장 심한 상태에 도달한다(34). 임 (26)의 연구에서 글리세롤 근육 주사에 의해 유발된 ARF의 sCr치가 3.0±0.5 mg/dl인 시점에서 ARF의 유지기에서는 신피질과 외수질의 경계면에서 형성되어 구심성으로 이동하는 얇은 검은띠는 나타나지만 얇은 검은띠 주위에 형성되는 넓은 검은띠가 소실되며 유지기에서 얇은 검은띠의 이동속도가 빨라진다는 결과를 얻었다. 저자들의 연구에서도 ATN의 유지기에 해당하는 시기에 DMRI는 검은띠의 변화를 관찰할 수 있었다. 출혈을 야기하는 다른 신질환의 MRI처럼 신피질 혹은 신수질의 저신호 강도대는 특히 T2 강조영상에서 두드러지며 이는 혈색소 대사산물에 의해 발생한다(20). 본 실험에서도 ATN 유발 후 4시간군 부터 신장의 세뇨관에 메트헤모글로빈, 혹은 혈철소색소(hemisiderin)를 볼 수 있었다. 저자들의 증례에서도 혈색소뇨증적 급성 ARF인 ATN군에서의 MRI 소견은 CMC가 유지되는 것이 특징이며, 외수질에는 혈색소 대사산물 침착에 의한 것으로 추측되는 저신호강도대가 나타날 수 있었다. 그러나 CGN군에서는 사구체내의 세포성분의 증가와 내피세포의 종창, 또한 증가된 섬유화는 CMD를 소실 시켰으며 DMRI에서도 불분명한 검은띠의 이동을 보여주었다.

저자들은 ARF의 원인인 ATN과 CGN이 유발되어 진행된 어느 한 시점에서 얻은 MRI와 DMRI를 비교 분석하였기 때문에 임상적으로 비슷한 sCr 치를 갖는 질병의 진행정도가 같은 시점에서의 영상 획득이 안되었다. 따라서 향후 sCr가 같은 동일한 질병의 진행 정도에서 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

결론적으로 조영증강 DMRI는 CGN과 ATN에서 ARF의 진행과정 및 신기능 손상 정도의 평가에 유용하였으며 또한 CMD는 ATN에서는 비교적 잘 유지되었으나 CGN에서는 소실되었다. 따라서 이러한 MRI소견은 ARF의 원인인 ATN과 CGN의 감별 진단에 도움이 될 수 있는 하나의 지표로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Glassack RJ, Cohen AH, Adler SG. *Primary glomerular diseases.* In Brenner BM ed. *The kidney*. 5th ed. Philadelphia: Saunders 1995;1402-1411
2. Glassock RJ, Brenner BM. *The major glomeropathies.* In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles* of internal medicine. 13th ed. St. Louis: McGraw-Hill, Inc. 1994:1303-1305
3. Carvlin MJ, Arger PH, Kundel HL, et al. Use of Gd-DTPA and fast gradient-echo and spin-echo MR imaging to demonstrate renal function in the rabbit. *Radiology* 1989;170:705-711

4. Kikinis R, von Schulthess GK, Jager P, et al. Normal and hydronephrotic kidney: evaluation of renal function with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1987;165:837-842
5. Semelka RC, Hricak H, Tomei E, et al. Obstructive nephropathy: evaluation with dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1990;175:797-803
6. Semelka RC, Corrigan K, Ascheer SM, et al. Renal corticomedullary differentiation: observation in patient with differing serum creatinine levels. *Radiology* 1994;190;149-152
7. Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, et al. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 1992;27:153-156
8. Carvlin MJ, Arger PH, Dougherty L. et al. Dynamic renal MR imaging to investigate antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis (abstr). *Radiology* 1987;165:85
9. 양익 . 정수영. 이열등 . 가토에서실험적으로유발된겸상사구체신염에관한 Gd-DTPA 조영증강후의역동적신자기공명영상 . *대한방사선의학회지* 1998;38:319-327
10. Wiggins RC, Glatfelter A, Brukman J. Procoagulant activity in glomeruli and urine of rabbits with nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 1985;53:156-165
11. Oken DE, Arce ML, Wilson DR. Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest* 1966;45:724-735
12. Terrier F, Hricak H, Revel D. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute renal allograft rejection and its differentiation from acute tubular necrosis experimental study in the dog. *Invest Radiol* 1985;20:617-625
13. Hricak H, Crooks L, Sheldon F, Kaufman L. Nuclear magnetic resonance imaging of the kidney. *Radiology* 1983;146:425-432
14. Leung AW, Bydder GM, Steiner RE, et al. Magnetic resonance imaging of the kidneys. *AJR* 1984;143:1215-1227
15. Choyke PL, Frank JA, Girton ME, et al. Dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the kidney: experimental results. *Radiology* 1989;170:713-720
16. 신경자, 정은철, 이정식. 가토의급성뇨관폐쇄후신기능변화에대한 Gd-DTPA 조영증가후역동적 MRI 소견에관한실험적연구 . *대한방사선의학회지* 1994;30:893-900
17. 장승국, 차성숙, 은충기, 한창열. 염화제이수은으로유발한가토의 급성세뇨관괴사 : Gd-DTPA 증강역동적자기공명영상 . *대한방사선의학회지* 1995;33:313-320
18. Choyke PL, Pollack HM. The role of MRI in disease of the kidney. *Radiol Clin North Am* 1988;26:617-631
19. Marotti M, Hricak H, Terrier F, McAninch JW, Thruroff JW. MR in renal disease: importance of cortical-medullary distinction. *Magn Reson Med* 1987;5:160-172
20. Kim SH, Kim S, Lee JS, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome; MR imaging of the kidney. *Radiology* 1990;175:823-825
21. Carvlin MJ, Arger PH, Kundel HL, et al. Acute tubular necrosis : use of Gadolinium-DTPA and fast MR imaging to evaluate renal function in the rabbit. *Radiology* 1989;170:705-711
22. Clark RL, Hillman BJ, Tracey P, Lee MS. Comparative microangiographic studies of glycerol- and mercuric chloride-induced acute renal failure in rats. *Invest Radiol* 1984;19:96-109
23. Munechika H, Sullivan DC, Hedlund LW, et al. Evaluation of acute renal failure with magnetic resonance imaging using gradient-echo and Gd-DTPA. *Invest Radiol* 1991;26:22-27
24. Yuasa Y, Kundel HL. Magnetic resonance imaging following unilateral occlusion of the renal circulation in the rabbits. *Radiology* 1985;154:151-156
25. de Miguel MH, Yeung HN, Goyal M, et al. Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging as a noninvasive technique for measuring renal scarring in a rabbit model of antiglomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1861-1868
26. 임주원. 실험적으로유발된가토의급성신부전증에서 Gd-DTPA 조영증강역동적 MRI의유용성 : 유지기와회복기의감별 . *경희대학교의과대학학위논문* 1996
27. Carrol R, Kovacs K, Tapp E. The pathogenesis of glycerol-induced renal tubular necrosis. *J Path Bact* 1965;89:573-580
28. Kurtz TW, Maletz RM, Hsu CH. Renal cortical blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res.* 1975; 38:30-35
29. Rholl KS, Lee JKT, Ling D, et al. Acute renal rejection versus acute tubular necrosis in a canine model: MR evaluation. *Radiology* 1986;160:113-117
30. 신용문. 글리세롤에의한혈색소뇨증적급성신부전증의자기공명영상에관한연구. *서울대학교의과대학학위논문* 1993
31. Kundal HL, Schlakman B, Joseph PW, et al. Water content and N-MR relaxation time gradients in the rabbit kidney. *Invest Radiol* 1985; 21:12-17
32. Thomson MN, Holdsworth SR, Simpson IJ, Peters DK. Defibrination with ancrod in nephrotoxic nephritis in rabbits. *Kidney Int* 1976;10:343-347
33. Kim SH, Han MC, Kim S, Lee JS. Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis: MR imaging of the kidney. *Acta Radiol* 1992; 33:1-4
34. Finckh ES. Experimental acute tubular necrosis following subcutaneous injection of glycerol. *J Pathol Bacteriol* 1957;73:69-85

대한방사선의학회지 1999;41:549-557

J Korean Radiol Soc 1999;41:549-557

A Comparative Study of MRI Findings of Experimentally Induced Rapid Progressive Glomerulonephritis (RPGN) and Acute Tubular Necrosis (ATN) in Rabbits[1]

Ik Yang, M.D., Soo Young Chung, M.D., Kyung Won Lee, M.D., Yul Lee, M.D.,
Eun Young Ko, M.D., Mi Sook Won, M. D., Jung Woo Noh, M.D.[2],
Roh Won Chun, M.D.[2], Hyun Tae Kim, M.D.[3], Moon Hyang Park, M.D.[4]

[1]Department of Radiology, Hallym University College of Medicine
[2]Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine
[3]Department of Clinical Pathology, Hallym University College of Medicine
[4]Department of Pathology, Hanyang University College of Medicine

Purpose : To evaluate the usefulness of MR imaging in the differential diagnosis of the underlying causes of early-stage acute renal failure (ARF) by comparing the MRI findings of experimentally-induced crescentic glomerulonephritis (CGN) and acute tubular necrosis (ATN) in rabbits.

Materials and Methods : Experimental CGN was induced by injecting anti-glomerular basement membrane antibody into six rabbits, and ATN by injecting glycerol solution into six rabbits. A normal control group of three rabbits was also used. Renal MR imaging (T1-and T2-weighted coronal images and dynamic MRI : DMRI) was performed the day before, and one, four, and seven days after the induction of CGN; and immediately before, and four, and eight hours, and one, four, and seven days after the induction of ATN. Sequential renal gun-biopsies and blood sampling (serum creatinine, sCr) were performed. Renal area, corticomedullary differentiation (CMD), and the passage of Gd-DTPA (pattern of dark band), as seen on MRI, were analyzed and correlated with serial change of sCr.

Results : In normal kidneys, CMD was clearly apparent on both T1-and T2-weighted images. DMRI demonstrated a progressively inwardly migrating dark band in the kidneys. CMD was relatively clearly demonstrated in the ATN group but less clearly identified in the CGN group. Renal size (area) and sCr gradually increased in both the CGN and ATN groups, and dark bands were moderately to poorly defined in both.

Conclusion : We conclude that DMRI could be used to differentiate and evaluate disease processing and compromised renal function in cases of CGN and ATN. On T1-and T2-weighted images, CMD was relatively well preserved in the ATN group, but was less clear in the CGN group. These MRI findings may be helpful for differentiation of the underlying causes of early-stage ARF, particularly between CGN and ATN.

Index words : Animals
Kidney, inflammation
Kidney, MR

Address reprint requests to : Ik Yang, M.D., Department of Radiology, Kangnam Sacredheart Hospital, College of Medicine, Hallym University, #948-1, Daelim-1-dong, Youngdeungpo-ku, Seoul, 150-071, Korea.
Tel. 82-2-829-5241, Fax. 82-2-832-1845