대한방사선의학회지 2000;42: 447-452

경피적 고온 식염수 주입 후의 조직반응 : 돼지에서의 실험적연구[1]

윤현기 · 송호영 · 박상수[2] · 송상우[2] · 강경훈[3] · 성규보

목적 : 돼지의 정상 조직들에 고온의 식염수를 주입한 후 시기에 따른 각 조직의 병리조직학적 변화를 알아보고자 하였다.
대상과 방법 : 실험동물은 15-20 kg의 돼지 10마리를 이용하였다. 초음파 유도하에 경피적으로 간, 담낭, 신장, 폐, 위 등을 천자침으로 천자한 후 100°C까지 가열한 생리 식염수, 수용성 조영제, iodized oil의 현탁액을 투시 유도하에 천차침을 통해 주입하였다. 주입 후 1주 및 4주후에 돼지를 희생시켜 각 조직에서의 급성기 및 만성기 병리조직학적 변화를 관찰하였다.
결과 : 급성기에는 모든 조직에서 출혈 및 응고 괴사의 소견이 주로 나타났으며 만성기에는 지속적 응고 괴사와 함께 다양한 정도의 세포 재생이 혼재되는 양상을 보였다. 특히 간, 신장의 경우 실질 부위 뿐만 아니라 주위 혈관 등으로 혼합액의 유출이 잘 되었으며 유출된 해당 부위에 손상이 있었으나 만성기에 대부분 회복되었다. 위와 담낭의 경우는 주로 점막 및 점막하층에 국한된 손상이 있었다. 폐에서는 만성기에서 오히려 급성기보다 더 심한 염증반응을 보였다.
결론 : 정상조직에 주입된 고온의 식염수로 인하여 급성기에 심한 응고괴사가 초래되나 만성기에는 대부분의 조직에서 재생 반응으로 회복되었으나 폐의 경우는 심한 합병증이 초래되었다.

경피적 고온 식염수 주입술(Percutaneous Hot Saline Injection Therapy, 이하 PSIT로 약함)은 1991년 Honda 등이 간암 치료에 처음 시도하여, 소간암(small hepatocellular carcinoma)에 대한 치료 성적이 경피적 에탄올 주입술(Percutaneous Ethanol Injection Therapy, 이하 PEIT로 약함)과 동등하다고 한 바 있다 (1-5). 또한 다른 치료법의 적응이 되지 않는 진행된 간세포암에 대하여도 PSIT를 시도하여 긍정적 효과를 얻은 보고가 있다 (6). PEIT는 에탄올 자체의 독성에 의한 심각한 부작용이 비교적 잘 알려져 있으나(7, 8), PSIT의 부작용에 대한 보고는 많지 않다. 최근 백서의 간을 대상으로 소량의 고온 식염수 주입 후의 변화를 관찰한 보고들이 있었으나 (9-11), 다량의 고온 식염수 주입 후의 변화에 대한 보고는 없었으며, 특히 간 이외 부위에 미치는 영향에 대한 보고는 없었다. 이에 저자들은 여러 장기가 인체와 흡사한 돼지의 여러 정상 조직에 고온의 식염수가 주입되었을 경우 어떤 급, 만성 변화를 초래하게 되는지를 알아보아 PSIT치료로 병발할 수 있는 합병증의 가능성 및 심각성을 알아보고자 하였다.

[1]울산대학교 의과대학 방사선과학교실
[2]아산생명과학연구소
[3]울산대학교 의과대학 진단병리과학교실
이 논문은 97년도 아산 생명과학 연구소 연구비의 지원으로 이루어졌음.
이 논문은 1999년 8월 13일 접수하여 2000년 1월 10일에 채택되었음.

대상과 방법

실험에는 열 마리의 집돼지(15-20kg 체중)를 사용하였다. 당일 금식을 시킨 돼지에 Rompun(20mg xylazine in 10ml vial, Bayer Korea Ltd., Korea) 4ml(약 0.15 ml/kg), atropine 0.5 mg, 그리고 Zoletil 50(125 mg tiletamine과 125 ml zolazepam, Virbac Laboratories, France) 5 ml(약 30 mg/kg)를 각각 근육주사하여 마취를 유도하였으며, 실험 중에는 돼지의 귀 정맥에 주사선을 유지하고 Rompun과 Zoletil 50을 3:1로 섞은 용액을 30분에서 1시간 간격으로 2 ml씩 주사하여 마취를 유지하였다. 마취 유도 후 돼지를 바로 누인(supine) 후 초음파 유도 하에서 21-gauge 천자침(Cook, Blooming-ton, IN, U.S.A.)으로 여러 부위를 천자하였다. 천자 부위는 간, 담낭, 신장, 폐, 및 위였다. 10마리 모두에서 기본적으로 간을 천자하였으며 이중 4마리에는 담낭, 나머지 6마리 중 각각 2마리씩에 위, 신장, 폐를 추가로 천자하였다. 주입액은 생리 식염수, 수용성 조영제(Telebrix; Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France)와 iodized oil(Lipiodol Ultra-Fluide; Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) 을 7:2:1의 부피비율로 metallic three-way를 이용하여 현탁액(emulsion)을 만든 것을 스테인레스 재질의 그릇에 담아 전기곤로 위에서 100°C까지 가열하여 만들었으며, 유리재질의 주사기로 흡인하여 천자침을 통해

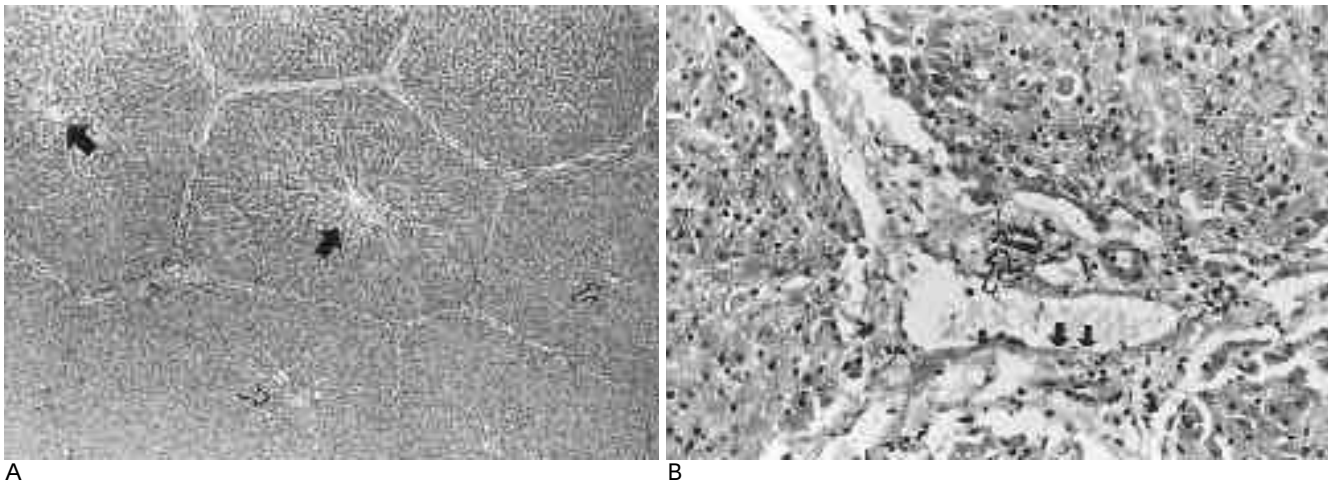
주입하였다. 주입은 투시 유도하에서 하였으며 조영제가 섞인 혼합액이 실질부위를 염색시키거나 내강을 충만시키는 정도와 함께 주위조직으로 유출되는 여부를 비교적 용이하게 관찰하면서 주입하였다. 주입량은 간의 경우 40cc, 폐, 위, 담낭, 신장의 경우는 각각 20cc 였다. 열 마리 중 다섯 마리는 주입 후 1주에, 나머지 다섯 마리는 4주에 희생시켜 각 부위별로 급성기 및 만성기의 조직 변화를 육안 소견 및 병리 조직 슬라이드 검사로 확인하였다.

결 과

식염수 혼합액의 주입 부위에 따른 급성기 및 만성기의 조직 변화 소견은 Table 1과 같다. 정상 간 조직에 주입할 때의 투시 소견은 주입액이 실질 뿐만 아니라 쉽게 간문맥, 간정맥, 또는 담관를 따라 유출되는 양상을 보였으며 이 경우 급성기 병리 조직 소견은 간 실질의 응고 괴사와 함께 주변 혈관이나 담관의 내피 세포 손상이 동반되어 있었다 (Fig. 1A, B). 주입

Table 1. Histopathologic Changes of Various Organs after PSIT

	Acute phase (1week)	Chronic phase (4weeks)
Liver	1.Coagulation necrosis, especially around central veins 2.Congestion of blood vessels 3.Denudation of endothelium of portal veins and shrinkage of bile duct endothelial cells	1. Persistent necrosis mixed with regeneration of hepatocytes 2. Recovery of endothelial cells of portal veins and bile ducts
Kidney	1.Coagulation necrosis 2.Denudation of uroepithelial Cells	1.Regeneration with mild inflammatory cell infiltration 2.Recovery of uroepithelium
Gallbladder	Denudation of superficial and deep layer of epithelium	Total recovery of epithelium
Stomach	Superficial injury with denudation of epithelium	Total recovery of epithelium
Lung	Hemorrhagic necrosis	Extensive infiltration of inflam-matory cells in alveolar spaces



A B C

Fig. 1. Histopathologic changes after PSIT in the normal pig liver.
A. Acute phase. Coagulation necrosis, noted as pale areas around central vein (solid arrows). Note the normal adjacent lobule(open arrows). (H & E, ×40)
B. Acute phase. There are denudations of endothelial linings of the portal vein(solid arrows) and shrinkage of bile duct endothelial cells(open arrow). (H & E, ×250)
C. Chronic phase. Regenerated hepatocytes are mixed with necrotic cells (small arrows) and normalization of endothelial linings of the portal vein(solid arrow) and bile duct(open arrow). (H & E, ×100)

이 된 중심부에서는 100% 응고괴사를 보였고 주변부로 갈수록 응고괴사와 정상조직이 혼재하는 양상을 보였다. 만성기에는 중심부의 100% 괴사부위에서는 정상세포 재생이 거의 일어나지 않았으며 주변부의 손상이 덜 심했던 부위에는 염증세포의 침윤, 섬유화 반응 및 세포의 왕성한 재생을 보였다. 한편 혼합액이 유출되었던 혈관, 담관 등은 내피세포가 정상에 가깝게 회복되어 있었다 (Fig. 1C).

신장의 경우도 정상 간 조직과 비슷하게 투시 소견 상 주입

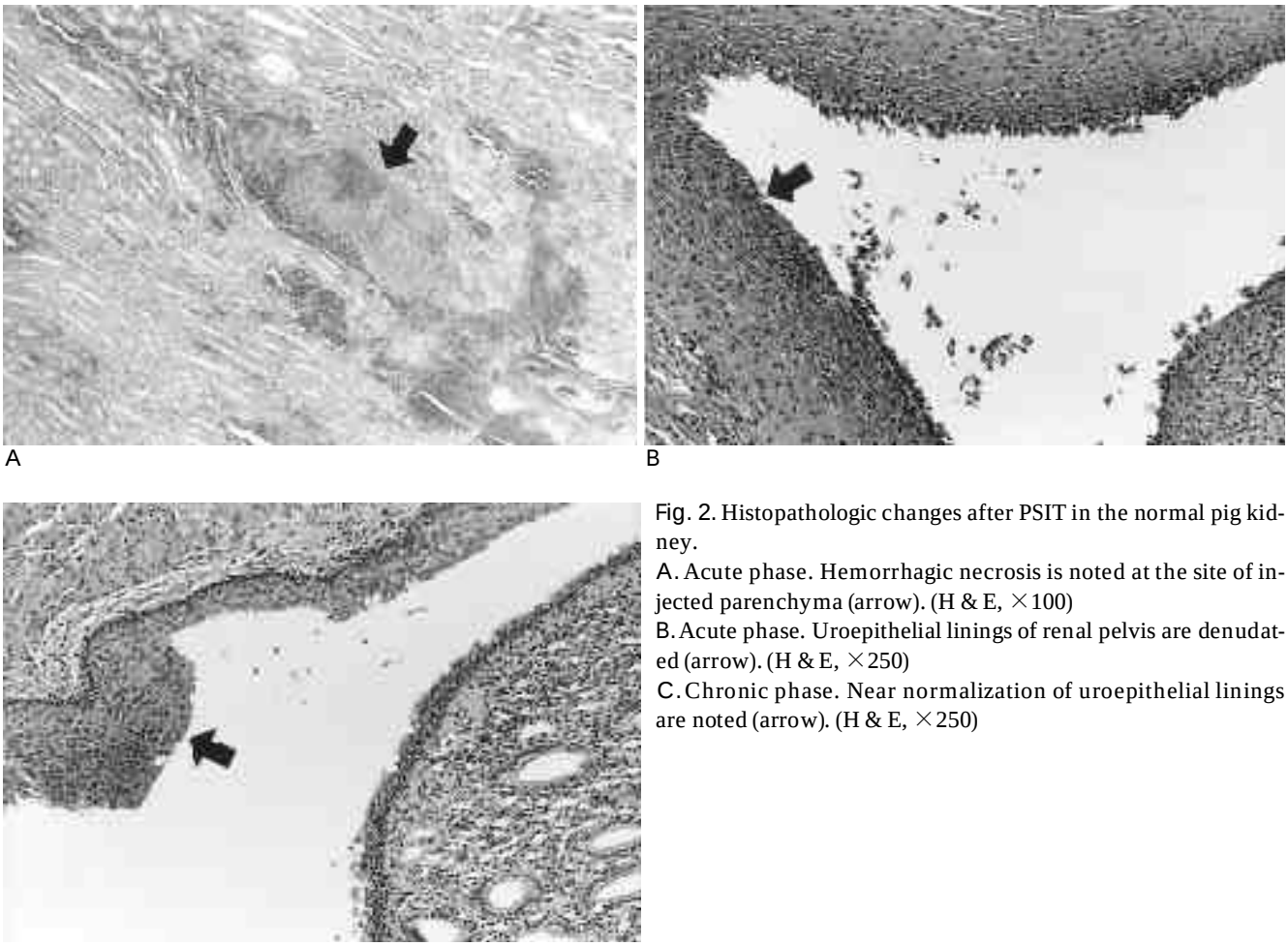


Fig. 2. Histopathologic changes after PSIT in the normal pig kidney.
A. Acute phase. Hemorrhagic necrosis is noted at the site of injected parenchyma (arrow). (H & E, ×100)
B. Acute phase. Uroepithelial linings of renal pelvis are denudated (arrow). (H & E, ×250)
C. Chronic phase. Near normalization of uroepithelial linings are noted (arrow). (H & E, ×250)

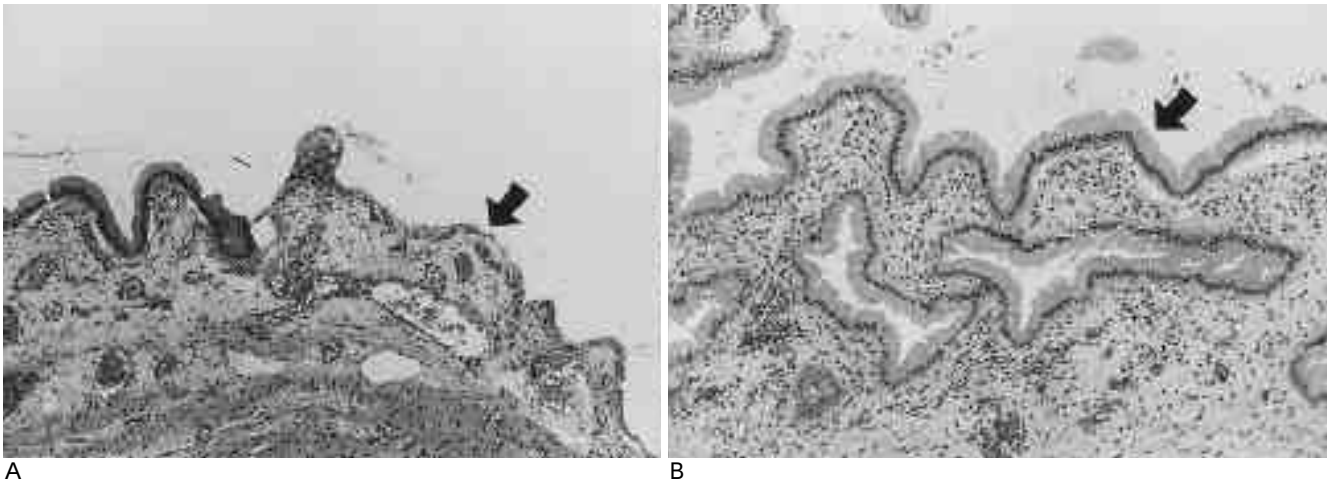


Fig. 3. Histopathologic changes after PSIT in the normal pig gallbladder.
A. Acute phase. Denudated and degenerated epithelial linings are noted (arrow). (H & E, ×250)
B. Chronic phase. Near normalization of epithelial cells are noted (arrow). (H & E, ×250)

액이 실질 뿐 아니라 신정맥, 요관 등으로 쉽게 유출되는 양상을 보였으며 급성기 병리 조직 소견 상 신실질의 응고 괴사와 함께 유출된 주변 조직의 내피세포 손상을 동반하고 있었다 (Fig. 2A). 만성기에는 간에서와 같이 실질과 주입액이 유출된 조직의 손상 세포들의 활발한 재생을 보였다 (Fig. 2B).

담낭의 경우는 투시 소견 상 비교적 고르게 담낭 전체가 혼합액으로 충만되는 양상이었으며 급성기 병리 조직 상 심한 내피 세포의 손상이 관찰되었다 (Fig. 3A). 만성기에는 정상에 가까운 점막세포의 재생과 점막하층에 염증세포 침윤의 소견을 보였다 (Fig. 3B).

위의 경우는 혼합액이 내강을 따라 흐르는 양상을 보였으며 병리 조직 상 점막세포에 국한된 비교적 경미한 손상이 주된 양상을 보였으며 (Fig. 4), 만성기에는 거의 정상 점막조직 소견을 보였다.

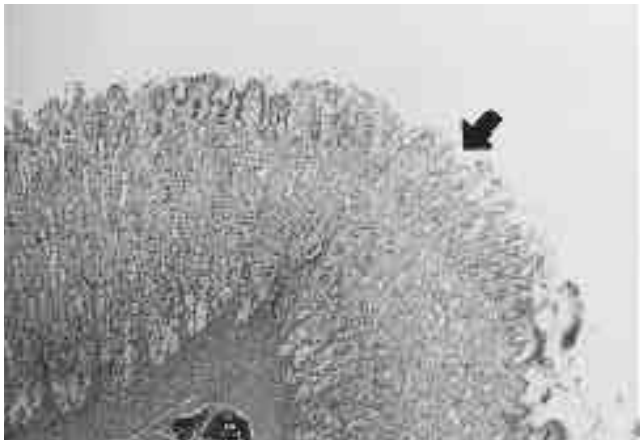


Fig. 4. Acute phase changes after PSIT in the normal pig stomach.
Only superficial layers of epithelium are denudated (arrow). Normal epithelial cells were fully recovered on chronic phase. (H & E, ×100)

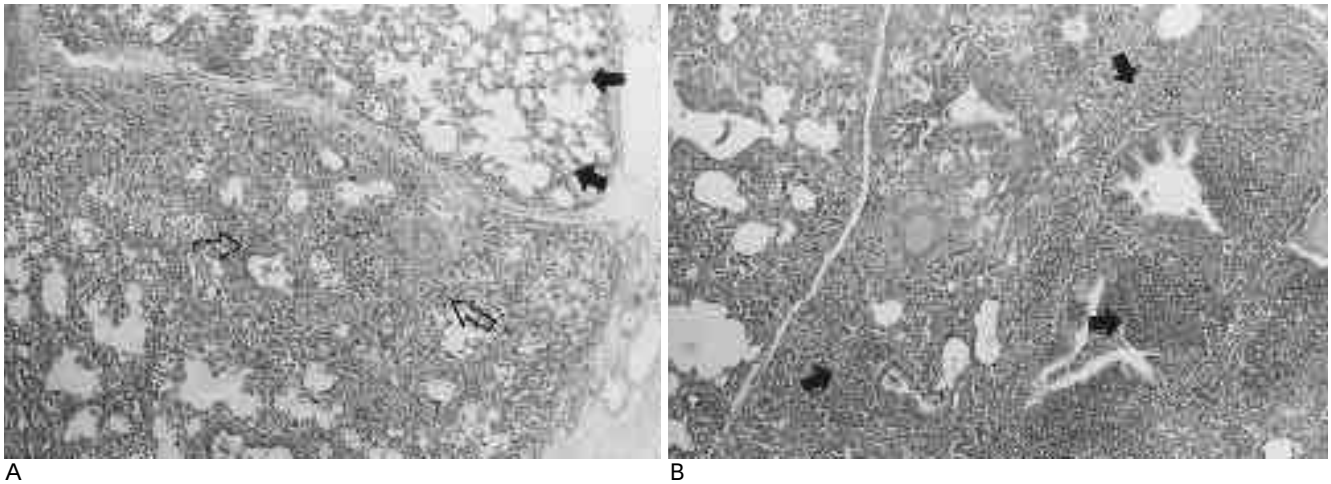
폐의 경우는 폐 실질 주입 및 흉강 내로의 유출이 관찰되었으며 급성기에 심한 출혈 및 응고괴사의 소견을 보였으며 (Fig. 5A), 만성기에는 오히려 더욱 광범위한 미만성 폐렴의 소견을 나타내었다 (Fig. 5B).

고 찰

PSIT는 최근 간세포암의 치료에 이용되고 있으며 소간세포암에 대해 PEIT와 동등한 치료 효과를 보이며 일부 진행된 간세포암에도 유용한 치료 방법이다 (1-6). 그러나 종괴가 정확히 천자 되지 않는 경우나 정확히 천자가 되었다 하더라도 복강 내로나 종괴 주위의 정상 조직으로 주입액이 유출되는 경우를 자주 보게 되며, 이러한 관찰은 초음파 유도하에서보다는 투시 유도하에서 보다 용이하게 관찰된다. 이렇게 종괴 이외의 정상 간 조직으로 고온의 식염수가 유출될 경우 어떤 손상을 받게 되며 이를 어떻게 회복하는지의 보고는 일부 있었다 (9-11).

임 등 (9)은 백서의 정상 간에 0.1 ml의 비등 식염수를 주입하고 3일, 1주, 2주, 4주 경과 후의 병리학적 변화를 분석하여 급성기에는 응고성 괴사, 만성기에는 정상에 가까운 재생성 변화를 기술하였다. 채 등 (10)은 고온의 생리식염수를 각각 0.1ml, 0.2ml, 0.4ml씩 주입한 후 1주 및 2주 후의 병리학적 변화를 분석하여 임등과 비슷한 결과를 보고하였으며 주입량의 차이에 따른 조직 손상의 정도는 통계학적으로 의미가 없었다고 하였다. 공 등 (11)도 비등 식염수 0.1ml 씩을 주입한 후 2일과 1주 후에 병리학적 변화를 분석하여 임 등과 비슷한 결과를 보고하고 있으며 에타놀, 아세트산 등의 다른 경화제(sclerosant)들에 비해 비등식염수 주입군이 현저히 작은 손상범위를 보인다고 하였다. 그러나 이 실험들은 백서의 간을 대상으로 소량의 주입만으로 실험하였다는 문제점을 지니고 있었다.

본 연구에서는 사람과 흡사한 해부학적 및 조직학적 구조를 갖고 있는 돼지를 대상으로 다량의 주입액으로 실험을 하고자



A B

Fig. 5. Histopathologic changes after PSIT in the normal pig lung.
A. Acute phase. As compared with normal lung(solid arrows), injected areas shows hemorrhagic necrosis(open arrows). (H & E, × 100)
B.Chronic phase. Extensive infiltration of inflammatory cells at air way spaces are noted (arrows). (H & E, ×100)

하였으며, 간 뿐만 아니라 간 주위에서 뜻하지 않게 천자 될 수 있는 부위들인 폐, 신장, 담낭, 위 등에 주입이 될 경우 각 조직의 손상 및 회복의 변화를 규명하고자 하였다. 물론 작은 종괴에 대하여 주의를 기울여 시술할 경우 이러한 장기들이 천자되는 경우는 매우 드물다고 하겠으나, 간종괴가 매우 커지게 되면 인접장기와 접하거나 인접장기에 가려져 천자 경로가 용이하지 않은 경우가 발생하여 부득이 인접장기가 천자될 수 있다. 또한, 저자들은 앞으로 간암 뿐 만 아니라 신장 등의 종괴에 대하여도 PSIT를 할 수도 있으리라고 보고 이에 앞서 손상에 대한 조직 반응을 알아보는 것이 유용하리라고 보았다.

우선 간의 경우, 앞서 인용된 문헌들과 유사하게 1주 후의 급성기에는 응고괴사가 주로 보였으며 다량을 주입하면서 유출이 일어난 담관, 간문맥 등에도 내피세포의 손상이 동반되어 관찰되었다. 4주 후에는 완전 괴사된 중심부를 제외한 손상 세포들 사이로 정상 세포들의 재생이 매우 활발히 진행되어 보였다. 즉, 정상 간에 다량의 식염수가 주입될 경우 대개 한 부분에만 국소적으로 주입되는 것이 아니라 주위 조직으로 쉽게 유출되어 나가는 현상을 관찰할 수 있었으며 유출된 해당부위의 조직 손상이 동반된다는 것을 볼 수 있었다. 그러나 간정맥, 간문맥, 또는 담관으로 유출이 일어날 경우에도 유출액이 혈액이나 담즙에 의하여 희석되는 효과가 있어 단시간에 대량의 주입이 일어나지 않는 한 심한 손상은 잘 발생하지 않으리라고 사료된다. 또한 이런 유출이 발생할 경우에는 통상적으로 쓰이는 공식(주입량 = 4/3 πr^3, r: 종괴의 반경)에 대입하여 주입량을 산출할 경우, 상대적으로 주입량이 부족하게 되는 결과가 초래될 것이다. 종괴의 크기가 5cm 이상으로 큰 경우에 액체의 주입에 의한 치료를 시도할 경우, 초음파 유도하에서 하는 경우는 artifact에 의하여 종괴내로 균질하게 주입된 여부를 판단하기에 어려움이 있으며 또한 주변 조직으로의 유출을 용이하게 확인하기에는 본 연구의 방법처럼 조영제를 혼합하여 투시 유도하에서 시술을 하고 CT검사를 하여 3차원적으로 치료효과 및 유출여부를 확인하는 것이 좀 더 효과적일 것이라 사료된다. 본 연구에서 주입액에 소량의 Lipiodol을 혼합한 것은 수용성조영제의 경우 시술 후 몇 시간이면 종괴 내의 고음영이 소실되는데 반해 Lipiodol은 장기간 종괴 내에 남아 있어 장기 추적 검사에 유용하기 때문이며 한번 형성된 혼합액은 끓인 후에도 비교적 안정적이었으나 장시간이 경과한 경우에는 Lipiodol이 분리되어 용기의 하방으로 이동하는 변화를 보였다.

신장의 경우도 간과 비슷하게 혼합액이 혈관이나 요관을 통해 쉽게 유출되는 경향을 보였고 신장의 실질에서는 응고괴사와 출혈이 있다가 회복되었으며 혈관 및 요관의 내피세포의 급성기 손상도 만성기에는 회복되어 심한 합병증이 유발되지는 않았다. 이 역시 유출액의 희석효과 때문에 심한 손상은 초래되지 않았음을 의미한다고 사료된다. 그러나 이 경우도 대량의 주입이 이루어질 경우 요관 협착 등의 부작용이 발생할 가능성은 갖고 있다고 사료된다.

담낭의 경우는 초기에 심한 내피세포의 손상이 관찰되었으나 변화가 주로 점막에만 국한되는 양상이었고 만성기에는 거의 회복되는 양상을 보여 심각한 합병증은 없었다. 즉, 담낭염이 초래되나 외과적 처치를 필요로 하는 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 위의 경우 점막에 국한된 내피세포의 탈락과 정상조직의 회복을 보였으며 궤양과 같은 심각한 합병증은 없었다. 즉 내부에 액체를 함유하고 있는 내강을 갖는 조직에서는 주입액이 내강을 타고 흐르면서 내강의 표재층에만 국한된 비교적 경미한 손상을 초래하며 만성기에 완전회복된다는 것을 알 수 있었다.

그러나 폐의 경우는 만성기에 오히려 급성기에 보이던 괴사의 영역보다 더 광범위하게 폐렴이 진행되는 양상을 띄었다. 이는 유출액이 다른 액체에 의해 희석되는 효과가 거의 없이 파괴된 폐포내에 정체되어 있기 때문일 것이며 본 실험에서는 항생제를 사용하지 않아 이차적 감염이 병발한 것의 가능성도 있다고 사료된다. 따라서 주입액이 폐로 유출될 경우에는 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 적절한 항생제의 사용 등의 주의가 요망된다고 하겠다.

결론적으로 PSIT시술 시 주입액이 정상조직으로 유출될 경우, 급성기에는 응고괴사를 포함한 다양한 정도의 조직손상이 나타날 수 있으며 특히 간, 신장 등과 같이 혈관이 풍부하고 담관, 요관 등의 배출경로가 있어 이런 경로를 통한 주입액의 유출이 발생할 경우, 주입액의 희석에 의해 대부분 심한 손상이 발생하는 경우는 없었다. 만성기의 변화는 폐의 경우를 제외하고는 대부분 정상조직으로 재생되는 반응을 보였으며 특히 담낭, 위 등의 내강을 갖고 내부에 액체를 갖는 장기에서의 손상이 가장 경미하였다. 이상의 결과를 바탕으로 PSIT시술 시 돼지의 정상조직으로의 주입액의 유출이 발생할 경우 비교적 다량의 유출액에도 심각한 합병증은 유발되지는 않았으나 이보다 더 많은 대량의 주입액이 유출될 경우에는 조직의 손상은 그만큼 커질 수 있으므로 부작용을 잘 고려하여 PSIT시술을 시행하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Honda N, Yokoi H, Hirai T, et al. An experimental study of percutaneous hot water injection therapy (PHoT) for hepatic tumor. *Jpn J Med Ultrasonic*s 1991;18(suppl I):167-168
2. Honda N, Yokoi H, Hirai T, et al. Percutaneous hot water injection therapy (PHoT) for hepatic tumor: clinical studies. *Jpn J Med Ultrasonics* 1991;18(suppl II):171-172
3. Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 1994;190:53-57
4. Ikeda Y. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1994;192:284
5. Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatocellular carcinoma (reply). *Radiology* 1994;192:284
6. Yoon HK, Song HY, Sung KB, et al. Percutaneous hot saline injection therapy: effectiveness in large hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10: 477-482
7. Ellman BA, Green CE, Eigenbrodt E, et al. Renal infarction with absolute ethanol. *Invest Radiol* 1980;15:318-322
8. Doon O, Hester M, Brian JS, et al. Hepatic infarction with absolute ethanol. *Radiology* 1984;15 :627-630
9. 임현철, 홍은경, 조온구등. 무수에타놀과비등식염수의간내주입

이백서의정상간에미치는영향연구 . *대한방사선의학회지* 1995; 32:281-289
10. 채수경, 이종범, 이경효등. 에타놀, 고온생리식염수및고농도식염수를 백서간에 주입 후 조직학적 변화. *대한방사선의학회지* 1997; 36:301-306
11. 공근영, 오주형, 윤엽등 . 각종경화제를간내주사시백서의정상간에미치는조직손상에관한실험적연구 : 50% 아세트산의유용성. *대한방사선의학회지* 1998;39:305-311

J Korean Radiol Soc 2000;42:447-452

Histopathologic Reactions of Normal Tissues after Percutaneous Injection of Hot Saline : an Experimental Study in Pigs[1]

Hyun-Ki Yoon, M.D., Ho-Young Song, M.D., Sangsoo Park, Ph.D.[2], Sang Woo Song, B.S.[2], Kyung Hoon Kang, M.D.[3], Kyu-Bo Sung, M.D.

[1]*Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine*
[2]*Asan Institute for Life Science*
[3]*Department of Diagnostic Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine*

Purpose: To determine the histopathologic changes occurring in normal pig organs after percutaneous injection of hot saline.

Materials and Methods: Under sonographic guidance, the livers, the gallbladders, kidneys, stomachs, and lungs of ten pigs weighing 15-20kg were punctured with a fine needle. Physiologic saline mixed with contrast medium and Lipiodol was heated to 100。C and injected under fluoroscopic guidance. One to four weeks after injection, the animals were sacrificed and histopathologic examination was performed to investigate acute and chronic tissue responses.

Results: In all organs, coagulation necroses developed during the acute phase. Histopathologic changes observed four weeks after injection were as follows: in the liver, most damage was restored, though central necrosis persisted; in the kidney, parenchymal and uroepithelial damage fully recovered, and in the gallbladder and stomach, superficially located damage also fully recovered. In the lung, however, extensive pneumonic infiltration developed during the chronic phase. Fluoroscpoic examination revealed that saline in the liver or kidneys tended to leak easily into blood vessels, the bile duct, or ureter, and corresponding regions showed mild to moderate damage during the acute phase which fully recovered in the chronic phase.

Conclusion: In normal pigs, significant chronic damage after the injection of hot saline mixture occurred only in the lungs.

Index words : Liver, effects of drugs on
Gallbladder, effects of drugs on
Stomach, effects of drugs on
Kidneys, effects of drugs on
Lungs, effects of drugs on

Address reprint requests to : Hyun-Ki Yoon, M.D., Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
388-1 Poungnap-dong Songpa-ku, Seoul, 138-736 Korea.
Tel. 82-2-2224-4379 Fax. 82-2-476-4719 E-mail : hkyoon@www.amc.seoul.kr