대한방사선의학회지 2001;45:277 - 284

SPIO주입으로 유발한 간실질내 철 농도의 변화에 따른 간의 양자 자기공명분광소견[1]

서창해 · 조순구 · 임명관 · 김미영 · 이경희 · 김형진

목적: 간조직내 철농도의 변화가 간의 양자 자기공명분광(^{1}H - MRS)소견에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 체중 2.5 - 3.0 Kg의 정상 백색가토 40마리를 대상으로 하여 SPIO 주입 전 정상상태와 주입 직후, 주입후 15분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 98시간군 등의 8개 군으로 나누고, 각 시간대에서 해당군의 간에 대한 T2 - 강조영상 및 ^{1}H - MRS소견을 얻었다. 얻어진 ^{1}H - MRS소견에서 정상 및 SPIO주입 후 시간 경과에 따른 분광스펙트럼의 변화를 알아보았고, 이를 T2 - 강조영상에서의 신호강도 및 철염색을 시행한 조직학적 소견과 비교분석하여, 간조직내 철분 농도의 변화에 따른 분광곡선의 변화를 분석하였다.

결과: T2 - 강조영상에서 측정한 신호강도는 정상상태, SPIO 주입 직후, 주입후 15분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 98시간에 각각 121.3±15.5, 41.5±12.7, 30.3±7.9, 31.3±3.5, 33.6±9.4, 45.5±10.9, 80.3±15.7, 110.4±22.9이었다. ^{1}H - MRS소견상 화합물 곡선의 면적에 의거한 (3.9 - 4.1 ppm 공명피크)/(지질피크) 비율은 SPIO 주입 직후, 주입15분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 98시간에 각각 1.10±0.13, 1.86±0.21, 1.80±0.30, 1.76±0.27, 1.74±0.20, 0.07±0.02, 0.03±0.01이었다. 철염색을 시행한 조직소견상 염색된 철의 양은 SPIO 주입 직후 증가하여 15분에 최대 염색양을 보인 후 4시간까지 큰 변화를 보이지 않다가 24시간 및 96시간 후의 소견상 점차 감소하였다. 즉, ^{1}H - MRS소견상 (3.9 - 4.1 ppm 공명피크)/(지질피크) 비율의 변화는 T2 - 강조영상에서 측정한 신호강도 및 조직소견상의 철 염색양과 각각 반비례 및 정비례하는 양상이었다.

결론: 간조직내 철농도의 증가는 지질신호의 상대강도 감소 및 3.9 - 4.1 ppm 공명피크의 상대강도 증가를 보였다.

자기공명분광법(MR spectroscopy; 이하 MRS)은 비침습적으로 생체내의 조직에 산재되어 있는 분자 화학물질의 종류뿐만 아니라 각 화학물질의 농도까지도 측정할 수 있으며, 나아가 생체내의 조직이나 장기에 대한 세포 단위의 대사 과정을 생화학적 측면에서 정성적 및 정량적으로 규명할 수 있는 첨단의 자기공명 분석기법이다. 또한 시간경과에 따른 대사 물질의 양을 측정할 수 있으므로 병변의 진행 과정을 병리학적 측면에서 연구할 수 있는 장점이 있으며 예후 판정에도 이용될 수 있다 (1 - 3). 이러한 MRS의 장점에도 불구하고 복부 장기에 대한 이 분야의 연구가 미미하여 장기의 여러 가지 상태 및 경우에서 그 소견이 어떻게 변화되는지는 잘 알려져 있지 않다.

최근의 연구 결과들에 의하면 B형이나 C형 간염의 간실질에 철성분이 존재한다고 알려져 있다. Burt등 (4)은 만성 C형 간염환자에서 간실질의 철의 농도로 인터페론 치료에 대한 반응을 예측할 수 있다고 하였고, Shedlosky (5)는 만성 C형 간염에서 간의 철을 제거하면 심한 섬유화나 간경화로 가는 것을 지연시킬 수 있다고 하였다. Lefkowitch등 (6)은 만성 간염에서는 심한 간실질내 헤모시데린 침착증이 드물지만, B형이나 C형 간염에서는 철이 풍부한 부분이 존재할 수 있다고 보고하였다. 이와 같이 만성 간염에서 간실질에 침착된 철 성분 농도에 관한 정보는 질환의 치료방침 결정이나 예후예측에 영향을 줄 수 있다.

자기공명영상에서 철에 의한 감수성효과가 어떻게 표현되는지는 이미 잘 알려져 있으나, MRS소견에서는 어떻게 표현되는가에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 철이 양자 자기공명분광(^{1}H - MRS)소견에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

[1]인하대학교 의과대학 방사선과학교실
본 연구는 1999년도 Schering 연구비 지원으로 이루어졌음.
이 논문은 2001년 5월 7일 접수하여 2001년 7월 18일에 채택되었음.

대상과 방법

대상

성별과 나이에 관계없이 체중 2.5 - 3.0 kg의 건강한 백색 가토 40마리를 대상으로 하였다.

마취

마취는 케타민(Ketamine®, ketamine hydrochloride 50 mg/ml) 2.5 ml과 럼푼(Rompun®, xylazine hydrochloride 20 mg/ml) 2.5 ml을 섞어 둔근에 주사하였으며, 필요에 따라 펜토탈(Pentothal®, thiopental sodium 0.5 g, dried sodium carbonate 0.03 g)을 추가로 사용하였다. 5 - 10분을 기다려 호흡운동 이외에는 다른 사지의 움직임이 없고 통증 등의 자극에 대해 반응이 없을 때 마취가 완료된 것으로 간주하였다.

철의 투여

철의 간실질내 침착을 위하여 Feridex®(Super Paramagnetic Iron Oxide; SPIO, Advanced Magnetics, Inc., Cambridge, MA, U.S.A.) 0.25 ml/kg를 정주하였다.

MRI 및 ^{1}H-MRS의 시행

SPIO 주입 전 정상상태와 주입직후, 주입15분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 98시간에 각각 T2강조영상을 얻어 간의 신호 강도를 측정하였고, 동시에 ^{1}H - MRS를 시행하였다. 운동성 인공물을 최소화하기 위하여, 마취 후 실험동물을 아크릴 판에 복와위로 단단히 고정한 후 MRI 및 ^{1}H - MRS를 시행하였다. MRI 및 MRS는 1.5T 초전도형 MRI기기(1.5T GE Signa Horizon; GE Medical System, Milwaukee, WI, U.S.A.)에서 슬관절코일을 사용하였고 MRI는 고속스핀에코(fast spin echo)기법 (TR/TE=3000/90 msec)을, ^{1}H - MRS는 STEAM(STimulated Echo - Acquisition Mode)기법을 각각 사용하였으며 호흡정지 없이 검사를 시행하였다. ^{1}H - MRS시행 시 전 예에서 수동 예비스캔(manual prescan)방식을 사용하였다. 관심영역(region of interest: ROI)은 8 - 16 cm^3(2^3 - 2.5^3 cm^3) 크기의 복셀을 축상면 영상에서 간 실질이 가장 많은 우엽에 위치시키고 분광신호를 얻었다. MRS에 사용된 각종 파라메터들은 TR=3000 ms이상, TE=30 ms, Number of Scans=128, NEX=1 이었다. 소요시간은 한 스펙트럼당 10분에서 15분으로 평균 12.7분이었다.

자기공명분광 스펙트럼의 측정 및 분석은 다음과 같은 순서로 진행하였다. 먼저 관심구역 설정을 위하여 시상면(sagittal), 관상면(coronal) 및 축상면(axial) 등 세 가지 직각 방향의 자기공명영상을 얻었다. 자기장의 세기가 최대한 균일하도록 전체 자장의 균일도 보정(global shimming procedure)을 시행하였다. 그 후 관심구역(volume of interest, VOI)을 간 우엽에 위치시키고 관심구역내에서 자장을 균일하게 하는 국소자장 균일도 보정을 실시하였다. 그 후 펄스시퀀스(pulse sequence) 및 파라메터를 결정하고 간으로부터의 스펙트럼 신호를 측정하였다.

조직표본의 생성 및 조직학적 소견

전 예를 각 시간대별로 5마리씩 총 8그룹으로 나누고, ^{1}H - MRS소견을 얻은 직후 모두 희생시켜 간조직을 얻었다. 획득한 간 조직을 10% 포르말린 용액에 1일간 고정시킨 후 파라핀 블록을 만들었다. 이 파라핀 블록을 2 μm 두께로 절편하여 펄스 방법(Perls method)을 이용하여 철 염색하였다. 철 염색한 조직 슬라이드에서 Tirmann - Schmelzer의 방법과 조직학적 등급을 이용하여 철의 양을 측정하였다 (7, 8). 즉, 200배 배율에서 철이 염색된 쿠퍼 세포의 수를 각각 다른 5구역에서 계산하고 그 합을 평균하여 등급을 두었다. 철이 염색된 쿠퍼 세포가 75개이상일 때를 4+, 50 - 75개 일 때를 3+, 25 - 50개 일 때2+, 0 - 25개일 때를 1+, 그리고 철염색된 쿠퍼 세포가 보이지 않을 때를 0으로 하는 5단계의 방법을 사용하였다.

스펙트럼 데이터 의 후처리 및 분석

MRS로 얻은 분광신호의 후처리(post processing)는 SUN SPARC 20 워크스테이션(SUN electronic system, U.S.A.)과 Spectral analysis/General Electric(SA/GE) 소프트웨어를 이용하여 시행하였다. 후처리에서는 물분자신호를 없애기 위하여 저주파수 필터(low frequency filtering)를 사용하였고, 0.5 Hz의 line broadening으로 아포디제이션(apodization)을, 8 k의 제로필링(zero filling), 포리어 트랜스포메이션(Fourior transformation), 로렌즈 및 가우스 트랜스포메이션(Lorenzian to Gaussian transformation)을 각각 사용하였다. 후처리과정을 거쳐 최종적으로 얻어진 분광스펙트럼중 0.9 - 1.6 ppm에서의 지질(lipid)에 의한 공명피크와 3.9 - 4.1 ppm에서의 미지 공명피크를 확인하고, 분광스펙트럼 중 (3.9 - 4.1 ppm 피크)/(지질피크) 상대농도 비율을 각 물질곡선군의 면적을 이용하여 계산하였다. 각 시간대별로 분광소견상 상대농도비율의 변화와 철염색한 병리조직학적 소견과 비교 분석하여, 간조직내 철분농도의 변화에 따른 분광스펙트럼의 변화를 분석하였다.

통계 자료의 처리

데이터 분석을 위한 통계처리는 개인용 컴퓨터와 SPSS - PC v9.0 통계프로그램으로 repeated measures ANOVA test를 사용하여 (3.9 - 4.1 ppm 피크)/지질피크의 상대농도 비율에 대한 시간대별 변화의 통계적인 유의성을 검증하였다.

결 과

가토에 SPIO를 주입하였을 때 T2 강조영상의 신호강도는 감소하였는데 특히 주입직후부터 신호강도가 현저히 감소하였다. SPIO 주입 직후의 신호 강도의 감소는 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (p<0.05). SPIO주입전과 주입직후, 15분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 그리고 96시간의 경과후 같은 부위에서 측정한 간실질의 신호강도는 각각 121.3±15.5, 41.5±12.7, 30.3±7.9, 31.3±3.5, 33.6±9.4, 45.5±10.9, 80.3±

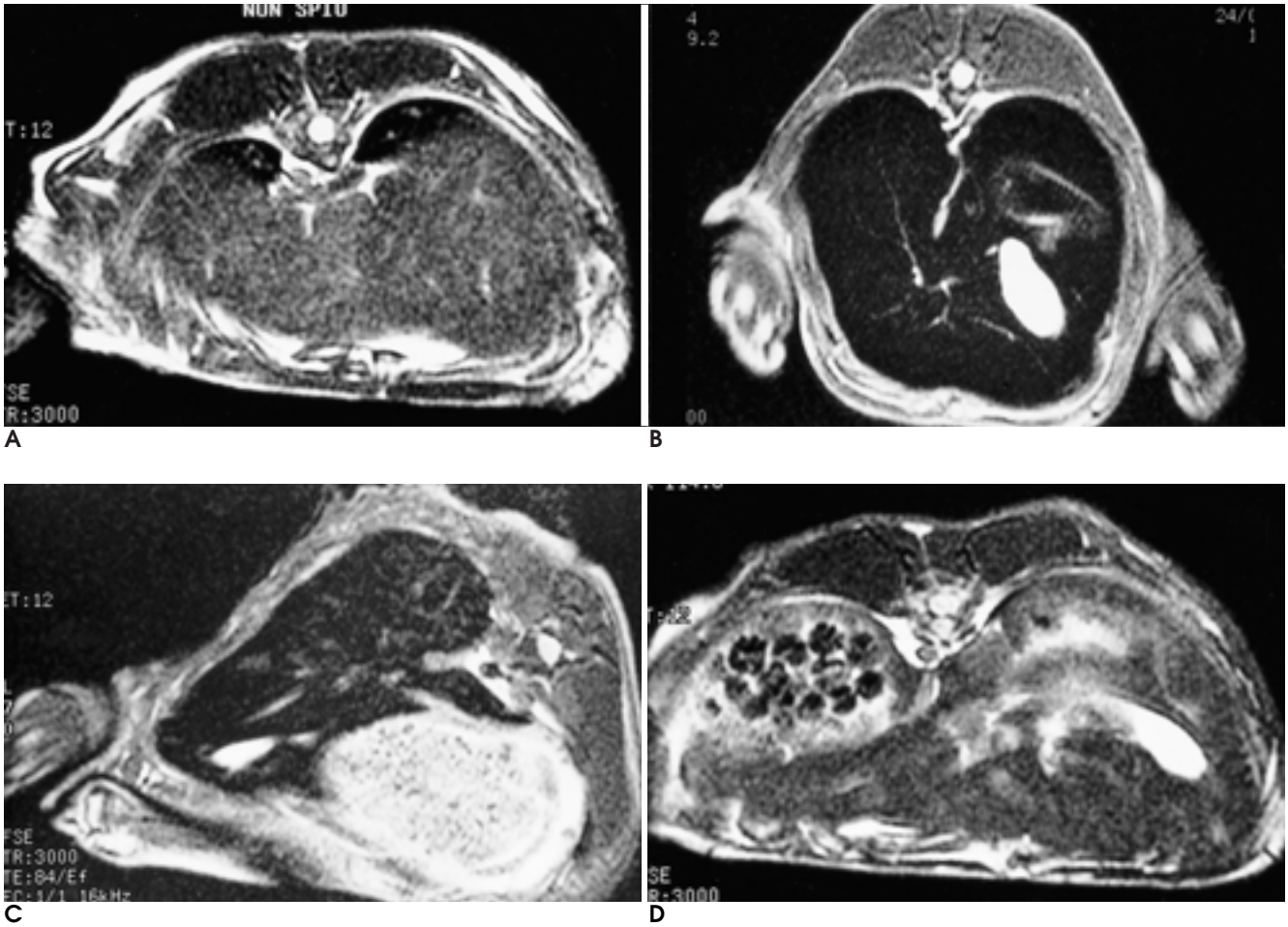

Fig. 1. The changes of signal intensity on serial T2-weighted images in the rabbit liver after IV injection of SPIO; **A**) pre-injection state **B**) 15 minutes after SPIO injection **C**) 24 hours after SPIO injection **D**) 96 hours after SPIO injection. Note the signal intensity change of the liver along the time passing. The MR images show the signal intensity of the normal liver initially (**A**), lowest signal intensity on the image of 15 minutes after SPIO injection (**B**), and gradual recovery of the signal intensity on the images of 24 (**C**) and 96 hours (**D**) after injection.

Table 1. Serial Changes of Signal Intensity on T2WI, the Ratio of Unknown Peak at 3.9-4.1 ppm to the Lipid at 0.9-1.6 ppm on ^{1}H-MRS, and the Grade of Iron Content on Histopathologic Specimen in Rabbit Livers after IV Infusion of SPIO.

	SI (T2WI)	Pu/Lipid	Gr (histopathology)
pre-inj.	121.3±15.5	-	0
immed.	41.5±12.7	1.10±0.13	3+
15min	30.3±7.9	1.86±0.21	3+
1hr	31.3±3.5	1.80±0.30	3+
2hrs	33.6±9.4	1.76±0.27	3+
4hrs	45.5±10.9	1.74±0.20	3+
24hrs	80.3±15.7	0.07±0.02	2+
96hrs	110.4±22.9	0.03±0.01	1+

*p< 0.05 between pre-inj., immed., 24hrs, and 96hrs groups
p > 0.05 between immed., 15min, 1hr, 2hrs, and 4hrs groups
#Abbreviations:
SI, signal intensity; T2WI, T2-weighted image; Pu, unknown peak at 3.9-4.1 ppm; Gr, grade of iron staining; pre-inj., pre-injection state of SPIO; immed, immediate after SPIO injection

15.7, 110.4±22.9로 나타났다. 즉, SPIO주입 직후부터 4시간까지 신호강도는 비교적 일정한 상태를 유지하였고 (p<0.05) 24시간 후부터 신호 강도가 점차로 증가하여 96시간에는 거의 주입전의 신호 강도로 회복이 되었는데 (p<0.05) 이와 같은 경향은 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 1, Fig. 1).

생존 정상 가토 간의 ^{1}H - MRS소견에서 가장 큰 신호강도를 보인 피크는 0.9 - 1.6 ppm의 지질피크이었으며 그 외 2.4 - 2.5 ppm의 글루타메이트 및 글루타민 혼합피크군(glutamine and glutamate complex), 3.0 - 3.2 ppm의 인산단일인산에스테르 (phosphomonoesters), 그리고 3.4 - 3.9 ppm의 글리코겐 및 포도당 혼합군(glycogen and glucose complex) 등이었으며 이는 기존의 다른 연구 결과와 동일하였다. 0.9 - 1.6 ppm의 지질은 단일 피크를 보이며, 그 외 글루타메이트+글루타민, 인산단일에스테르, 글리코겐+포도당의 피크는 커다란 하나의 단일 피크 주위로 작은 피크들이 같이 뭉쳐있는 모양을 보였다.

SPIO를 주입한 후에 시행한 자기공명분광소견에서 주입직

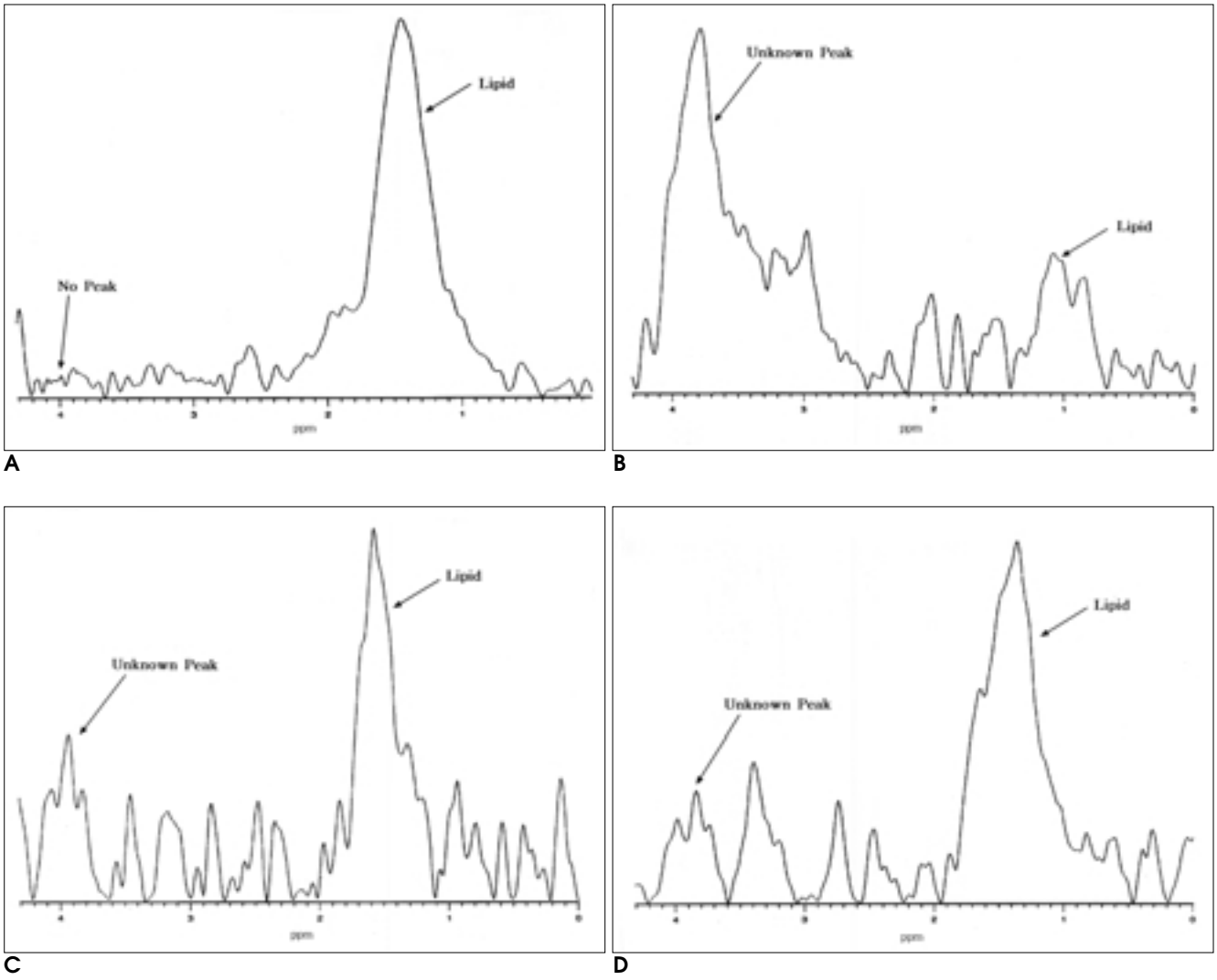

Fig. 2. The changes of the spectral patterns of ^{1}H-MRS of the rabbit liver after IV injection of SPIO; **A**) pre-injection state **B**) 15 minutes after SPIO injection **C**) 24 hours after SPIO injection **D**) 96 hours after SPIO injection. Note the relative size changes between lipid peak and unknown peak at 3.9-4.1 ppm on serial ^{1}H-MRS.

후부터 정상 분광곡선이 사라지기 시작하였는데, 특히 0.9 - 1.6 ppm의 지질피크가 현저히 감소하였고, 지질 피크의 감소는 4시간 경과까지 지속되었으며 24시간경과후의 분광 소견에서는 지질 피크가 완만히 회복되고 4일 경과 후에 약 80%정도의 회복이 보였다. SPIO주입후 3.9 - 4.1 ppm에서 미지의 공명피크가 생겨났고 지질피크에 대한 미지 공명피크의 상대적인 면적비는 SPIO 주입직후, 15분, 1시간, 2시간, 4시간, 24시간, 96시간에 각각 1.10±0.13, 1.86±0.21, 1.80±0.30, 1.76±0.27, 1.74±0.20, 0.07±0.02, 0.03±0.01 으로 주입 직후부터 증가하기 시작하여 (p<0.05) 15분에 최대치를 이룬 후 4시간까지 지속되다가 (p<0.05) 24시간 후부터 감소하기 시작하여 4일까지 점차로 감소하는 양상이었다 (p<0.05) (Table 1, Fig. 2).

철염색 결과, SPIO 주입 전에는 간조직에 철이 전혀 보이지 않다가(등급 0) SPIO주입 직후에는 철이 함유된 쿠퍼세포가 평균 57±25개로 등급은 3+였고, 15분에는 62±27개로 등급은 3+였고 이 시기에 철의 양이 가장 많았으며, 그 후 4시간까지 3+로 높은 상태를 유지하였다. 그 후 24시간에는 철염색된 쿠퍼세포가 46±19개로 등급은 2+였으며, 96시간에는 평균 3±1개정도(등급 1+)로 낮은 상태를 유지하였다 (Table 1, Fig. 3).

고 찰

SPIO(Super Paramagnetic Iron Oxide; 초상자성 산화철)는 간과 비장의 세망 내피세포(reticuloendothelial system) 그 중에서도 간의 쿠퍼 세포(Kupffer cell)에 의해 포획되어 T2 강조영상에서 정상적인 간조직의 신호강도를 감소시키는 조영제이다. 간 종양과 같은 병변에서는 쿠퍼세포가 부족하여 이 조영제의 포획이 일어나지 않아 암조직과 정상조직간의 대조도

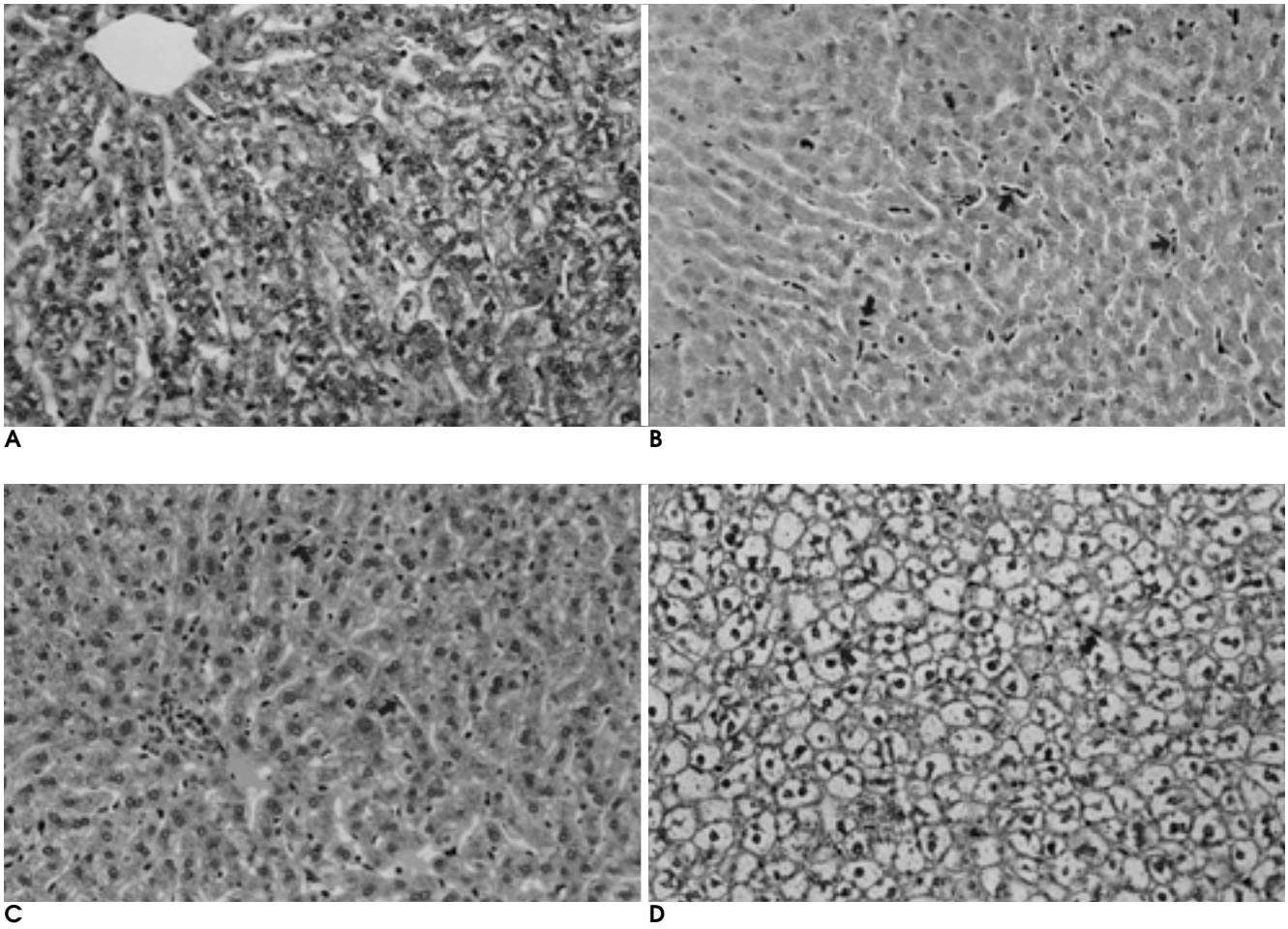

Fig. 3. The changes of the iron content after IV injection of SPIO on histopathologic specimens with iron staining(×200); **A**) pre-injection state **B**) 15 minutes after SPIO injection **C**) 24 hours after SPIO injection **D**) 96 hours after SPIO injection. Note the change in number of iron containing Kupffer cells (arrows).

를 증가시킴으로써 조영증강의 효과를 얻게 된다 (9 - 12). T2 강조 영상에서 정상 간 조직의 신호강도를 떨어뜨리는 이유는 쿠퍼세포에 의해 포획된 SPIO 속에 철분이 국소적인 자장의 불균등성을 초래하여 양성자 이완율(proton relaxation rate)을 증가시키기 때문인 것으로 알려져 있다 (13 - 15). SPIO는 1 ml에 약 11.2 mg의 철분이 있고 그 중에서 12%는 2가 철이고 88%는 3가 철로 이루어진 비화학량론 자철광(nonstoichiometric magnetite)이다.

Weissleder 등 (16)의 연구 결과에 의하면, 혈중 농도는 2상성의 소실 곡선을 보이는 것으로 되어 있고 첫번째는 0.8시간 그리고 두번째는 15.1시간으로 투여 24시간 후에는 혈청에서 완전 소실되었다. 쥐를 이용한 그들의 실험에 의하면, SPIO의 체내분포는 주입 1시간후에 간장에 83%, 비장에 6%가 존재하는 등 투여 초기부터 간과 비장에 고율로 분포하며, 신장이나 폐, 뇌 등에는 거의 분포하지 않는 것으로 알려져 있다. 간에서는 2시간후 89%로 가장 높은 상태를 보였고 비장에는 4시간에 19%로 가장 높은 상태를 보이며, 하루가 지나면 간에 56%, 비장에 5%, 그리고 4일이 지났을 때 간에 34%, 비장에 2%가 남아 있게 된다.

SPIO에 포함된 철은 간과 비장에서 서서히 없어지는데, 간내의 반감기는 3일, 비장내는 4일 정도이다. 시간이 경과할수록 SPIO에 포함된 철의 일부는 적혈구속의 헤모글로빈으로 사용되어 투여 30일 - 40일 경에는 적혈구에서 최고치를 보이게 된다.

조직학적으로는 SPIO투여 3시간 후에는 간의 모든 소엽에 많은 양의 철을 함유하고 있는 쿠퍼세포가 존재하고, 24시간이 지나면 중심 소엽 영역(centrilobular zone)의 철은 많이 빠져나가고 문맥 주위 영역(periportal zone)이나 중간 세엽 영역(midacinar zone)의 쿠퍼세포는 여전히 많은 양의 철을 함유하고 있다. 2일이 지나면 철을 함유한 대식세포가 문맥로(portal tracts)를 따라서 보이기 시작하고 중간 세엽 영역이나 문맥 주위영역의 철의 양도 더 감소하게 되고 9일이 지나면 아주 적은 양의 철이 쿠퍼 세포에서 보이고 철을 함유한 대식 세포의 양은 증가하게 된다. 16일에서 30일 이 지나면 간에서 철은 완전히 없어지게 되고 SPIO를 투여하지 않은 간과 구별을 할 수 없게 된다. 그러므로 투여된 SPIO 속의 철을 비롯한 여

러 성분들은 대식세포에 의해 제거되어 가수분해 효소(hydrolytic enzyme)에 의해 세포내 분해가 일어나는 라이조좀(lysosome) 에서 발견된다 (16).

본 연구에서는 총 40마리의 가토를 희생시켜 철염색을 시행하였는데 병리조직소견에서 SPIO를 투여한 직후부터 쿠퍼 세포에 철이 다량 보이기 시작했고 15분에 철이 가장 많이 보였고 4시간까지 비교적 높은 상태를 유지하다가 24시간부터 감소하는 추세를 보였고 96시간에는 철을 함유한 쿠퍼세포가 거의 보이지 않았다. 이러한 결과는 초기 2시간에 SPIO가 최대치를 보인다는 쥐에서의 연구와 약간의 차이를 보였고 특히 96시간에는 철을 함유한 쿠퍼세포가 거의 보이지 않아 34%가 남아 있다는 전술한 쥐에서의 연구와 많은 차이를 보였다. 이는 쥐와 가토의 차이 때문에 기인하는 것일 수도 있고 본 연구에서는 대상 동물의 수가 적어서 일어난 결과일 수도 있으나 앞으로 더 연구가 필요한 것으로 생각한다. 동일 시간대에 희생한 가토 간내의 철의 양도 편차가 크게 나타났는데, 주입 즉시군에서는 특히 편차가 컸으며, 같은 조직에서도 철을 포획한 쿠퍼세포가 균등하게 분포되지 않는 경우가 많았다. 따라서 본 연구에서처럼 여러 구역에서 철의 양을 측정하여 평균하는 방법이 반드시 필요하다고 사료된다. 또한 철이 들어 있는 쿠퍼세포가 아주 많은 조직에서는 일부 간실질내에서도 철결정(iron crystal)이 들어 있는 경우가 있었는데 본 연구에서는 그러한 철결정들을 쿠퍼 세포수의 측정에서 배제하였다.

조 등 (17)이나 Stanka 등 (18)의 간에 대한 양자 자기공명분광법에 대한 연구에서, 인체의 정상 분광소견은 1) 1.3 ppm 근처에서 보이는 가장 큰 지질 피크(lipids peak)와 2) 2.4 - 2.5 ppm의 글루타민및 글루타메이트(glutamine+glutamate)군 3) 3.0 - 3.2 ppm의 인산 단일에스테르(phosphomonoesters) 그리고 4) 3.4 - 3.9 ppm의 글리코겐및 포도당(glycogen+glucose)군 등의 4개의 피크를 보인다고 하였는데, 본 연구에서 SPIO를 투여하지 않은 정상 가토의 간에서 얻은 양성자 자기공명분광소견은 조 등 (17)이나 Stanka 등(18)의 정상 인체의 분광소견과 유사하였다. 즉 1.3 ppm의 가장 큰 지질 피크와 그 외 글루타민 및 글루타메이트 피크, 인산단일에스테르 피크, 그리고 글리코겐및 포도당 곡선 등이 모두 잘 보였고 지질에 대한 각 대사물질의 비도 인체와 비슷하였다.

본 연구에서 SPIO를 투여한 직후부터 ^{1}H - MRS소견상 정상적인 지질의 양이 감소되고 미지 공명피크의 상대강도가 증가되었고, 이러한 변화는 조직소견에서 정량적으로 산출된 철의 양과 정비례하는 형태를 보였다. 이러한 소견변화는 SPIO를 투입한 직후부터 급격히 증가되는 철의 농도가 국소 자장을 급격히 변화시킴으로 인하여 분광 소견의 변화를 초래하며, 조직내 철 농도가 증가함에 따라 점차로 더욱 큰 국소 자장 변화가 생김으로 인하여 그 소견변화가 더욱 심하여 지는 것으로 사료된다. 즉 지질피크의 상대강도 감소와 동반된 미지 공명피크의 강도 증가는 ^{1}H - MRS소견상 표현되는 철에 의한 감수성 효과(susceptibility effect)의 일환인 것으로 사료된다.

본 연구를 통하여 밝혀진 몇 가지 제한점으로는 첫째, 호흡운동으로 인한 분광신호획득 부위의 변화를 들 수 있다. 호흡을 의식적으로 중지할 수 없는 살아있는 동물을 이용하는 연구에서 공통적으로 당면하게되는 문제인데, 본 연구에서는 SPIO가 간실질에 고루 퍼지는 물질인 까닭에 큰 제한이 되지는 않을 것으로 보인다. 그러나 보다 정확한 분광신호획득 및 분석을 위하여 향후 호흡동기화 신호획득방법과 같은 소프트웨어의 개발이 필요하다. 또 다른 제한점으로는 본 연구에서 사용된 초상자성 조영제(Feridex)의 조성상 SPIO가 거대 콜로이드에 붙어있는 모양을 취하게 되는데, 이때 이러한 거대단백질을 이루는 CH2 - 또는 CH3 - 기가 자기공명분광 스펙트럼에서는 3 - 4 ppm 사이의 넓은 영역에서 나타나므로 콜로이드 자체가 미지 공명피크의 생성에 일조를 할 수 있었을 것으로 사료된다. 이것은 향후 시험관내(in - vitro) 실험을 통한 심층연구를 통하여 밝혀져야 할 문제로 사료된다.

본 연구 결과로 알게 된 자기공명분광소견상의 철에 의한 감수성효과에 대한 이해는 향후 자기공명분광법을 이용한 여러 가지 연구에서 꼭 염두에 두어야 할 인공물 이해의 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 간실질내 철 침착농도에 대한 정보는 만성간염환자에서 그 치료방침 결정과 경과추적 및 예후판정에 결정적인 자료로 활용될 수 있고, 이는 우리나라와 같은 간염 만연지역에서 간염환자의 질병 평가에 유용할 것으로 사료된다.

결론적으로, SPIO투여 후 간에서의 ^{1}H - MRS소견은 조직내 SPIO농도와 정비례하는(3.9 - 4.1 ppm 공명피크)/지질피크의 비로 나타나며, 이러한 3.9 - 4.1 ppm 미지 공명피크의 상대강도 증가 및 지질피크의 강도 감소는 ^{1}H - MRS소견상 표현되는 철에 의한 감수성 효과인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bore P. The role of magnetic resonance spectroscopy in clinical medicine. *Magn Reson Imaging* 1985;3:407-413
2. Shungu DC, Bhujwalla ZM, Wehrle JP, et al. 1H NMR spectroscopy of subcutaneous tumors in mice: preliminary studies of effects of growth, chemotherapy and blood flow reduction. *NMR in Medicine* 1992;5:296-302
3. Henriksen O. MR spectroscopy in clinical research. *Acta Radiol* 1994;35:96-116
4. Burt MJ, Cooksley WG. The influence of iron on chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:330-333
5. Shedlofsky SI. Role of the iron in the natural history and clinical course of the hepatitis C disease. *Hepatogastroenterology* 1998;45:349-355
6. Lefkowitch JH, Yee HT, Sweeting J, et al. Iron-rich foci in chronic viral hepatitis. *Hum Pathol* 1998;29:116-118
7. Barry M, Sherlock S. Measurement of liver-iron concentration in needle-biopsy specimens. *The Lancet* 1971;16:100-103
8. Brissot P, Bourel M, Henry D, et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology* 1981;80:557-565
9. Winter TC, Freeny PC, Nghiem HV, et al. MR imaging with IV superparamagnetic iron oxide: efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1191-1198
10. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in

the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995;196:481-488
11. Seneterre E, Taourel P, Bouvier Y, et al. Detection of hepatic metastases: ferumoxide-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996; 200:785-792
12. Vogl TJ, Hammerstingl R, schwarz W, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996;198:881-887
13. Fretz CJ, Elizondo G, Weissleder R, et al. Superparamagnetic iron-oxide enhanced MR imaging: pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology* 1989;172:393-397
14. Marchal G, Hecke PV, Demaerel P, et al. Detection of liver metastases with superparamagnetic iron oxide in 15 patients: results of MR imaging at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:771-775
15. Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron-oxide enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;195:106-112
16. Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:167-173
17. 조순구, 김미영, 김영수, 등. 인체 간의 양성자 자기공명분광소견: 생존, 정상상태에서의 적용. *대한방사선의학회지* 1999;40:77-81
18. Stanka M, Rummeny E, Reimer P, et al. Characterization of chronic liver diseases by localized 1H-MR-STEAM spectroscopy. *Proceedings of the ISMRM,* Vancouver, Canada, 1997;1272

J Korean Radiol Soc 2001;45:277 - 284

Proton MR Spectroscopic Features According to Change of Hepatic Parenchymal Iron Content after SPIO Injection[1]

Chang Hae Suh, M.D., Soon Gu Cho, M.D., Myung Kwan Lim, M.D,
Mi Young Kim, M.D., Kyung Hee Lee, M.D., Hyung Jin Kim, M.D.

[1]*Department of Radiology, Inha University College of Medicine*

Purpose: To determine the effect of iron on proton MR spectra (^{1}H-MRS) by evaluating changes in ^{1}H-MRS of the liver according to changes in hepatic parenchymal iron content.

Materials and Methods: We evaluated serial changes in ^{1}H-MRS of the liver after intravenous infusion of SPIO in 40 rabbits. These were divided into eight groups of five, and in each group, respectively, ^{1}H-MRS and T2WI MR images were acquired prior to SPIO infusion, just after infusion, and at 15 minutes and 1, 2, 4, 24 and 96 hours after infusion. MR spectra were evaluated with particular attention to the curve pattern observed at specific times after the infusion of SPIO, and the results were correlated with the signal intensity observed on T2W1 images and the histologic giade of ilon content of samples of resected liver parenchyma.

Results: As observed on T2WI, the mean signal intensity of rabbit liver in its pre-SPIO infusion state, just after infusion, at 15 minutes, and at 1, 2, 4, 24 and 96 hours after SPIO infusion was 121.3±15.5, 41.5±12.7, 30.3±7.9, 31.3±3.5, 33.6±9.4, 45.5±10.9, 80.3±15.7 and 110.4±22.9, respectively($p<0.05$). Mean standard deviation of the ratio of the area of the peak (3.9-4.1 ppm) / lipid peak (1.3 ppm) peak at each of the above times except for the pre-infusion state was 1.10±0.13, 1.86±0.21, 1.80±0.30, 1.76±0.27, 1.74±0.20, 0.07±0.02 and 0.03±0.01, respectively($p<0.05$). The hepatic parenchymal iron content increased rapidly from just after SPIO infusion, reaching its maximal level (as revealed by histologic specimens) at 15 minutes, sustaining this for up to 4 hours, and then decreasing gradually over periods of 24 and 96 hours. These results show that serial changes in patterns of MR spectra and the signal intensity seen on T2WI images correlate closely with changes in hepatic parenchymal iron content.

Conclusion: Elevated hepatic parenchymal iron content leads to increases in the relative intensity of unknown peaks at around 4.0 ppm and decreases in the relative intensity of lipid peaks.

Index words : Magnetic resonance(MR), spectroscopy
Magnetic resonance(MR), contrast media
Magnetic resonance(MR), experimental studies
Liver, MR
Liver, iron content

Address reprint requests to : Chang Hae Suh, M.D., Department of Radiology, Inha University Hospital,
7-206, 3rd St., Shinheung-dong, Choong-gu, Incheon 400-711, Korea.
Tel. 82-32-890-2769 Fax. 82-32-890-2743 E-mail: suhchae@netsgo.com