대한방사선의학회지 2004;50:199 - 204

쥐의 고환 허혈에서 Gd-DTPA를 이용한 자기공명 영상: 고환 생존 가능성의 평가[1]

최 상 희

목적: 쥐의 정상 고환, 비 가역적 허혈성 고환, 가역적 허혈성 고환에서 생존 가능한 고환의 자기공명영상 소견을 알아 보고자 한다.

대상과 방법: 15마리의 Sprague-Dawley 쥐를 네 군으로 나누어 실험하였다. 제 1군은 정상군, 제 2군은 고환 동맥을 결찰한 군, 제 3군은 결찰 1시간 후에 재 관류를 시킨 군, 제 4군은 12시간 후에 재 관류를 시켰던 군이다. 네 군에서 조영제 주사 후 30분 동안 5분 마다 영상을 얻었고 90분 동안 매 30분 마다 지연 영상도 얻었다. 전 군에서 1주 간격으로 두 번 추적 검사를 하였다. 정상 고환, 허혈 고환, 근육, 지방, 물에서 자기 공명 영상 신호 강도를 측정하여 통계적 처리를 하고, 각 검사에서 네 군의 시간에 따른 조영 증강 그래프를 얻었다.

결과: 처음 검사와 2주 후 추적 검사에서 시간에 따른 변화가 네 집단 간에 차이가 있었다 ($p<0.01$). 제 1군과 제 3군은 각 검사에서 시간에 따른 큰 변화는 없었으나, 1주 후 추적 검사에서 제 3군은 초기부터 강한 조영 증강이 있었다. 제 2군은 각 검사에서 지속적인 지연 조영 증가가 있었고, 제 4군은 제 2군과 비슷한 양상을 보였으나 조영 증가 정도가 더 높았다.

결론: Gd-DTPA로 조영 증강된 자기공명영상은 손상된 고환 조직의 진단과 그 생존 가능성을 결정하는데 유용하다.

Gd-DTPA는 정맥 주사시에 세포외 체액 공간(Extracellular Fluid Space, 이하 EFS)에 빠르게 분포되는 적은 분자량의 상자성 조영제 이다. 자기공명영상(Magnetic Reso-nance Imaging, 이하 MRI) 의 EFS 조영제로서 처음 임상적으로 승인되었고 전형적인 EFS조영제의 특징을 가진다.

고환에서 Gd-DTPA의 조직 분포는 잘 알려져 있지 않으나 1991년에 Fraghali 등이(1) 정상 고환은 Gd-DTPA의 일시 주사 후 30분 동안 약간의 조영 증가가 있고, 혈액-고환 장벽(blood-testicular barrier)이 파괴된 고환은 정상에 비해 계속적으로 조영 증가가 있으며, 100% 알코올의 주사로 조직이 파괴된 고환은 강한 신호 강도를 보인다고 발표하였다. 원인은 확실하지는 않으나 비특이적인 고환 조직의 괴사 혹은 혈액-고환 장벽의 부분적 손실로 설명하였다. 고환 조직의 특성과 염전의 기전은 심근의 것과 다르지만 심근의 비가역성 허혈 조직에서도 Gd-DTPA 주사시에 신호 강도가 증가됨을 보였다는 많은 보고가 있다(2).

고환 관류의 소실을 야기하는 고환 염전은 젊은 남자에서 고환 소실의 가장 큰 원인이다. 급성 고환 염전은 임상적인 관찰, 색 초음파, 방사선 핵종 영상등으로 쉽게 알 수 있으나 자동 꼬임 풀기나 불완전 염전 등으로 인한 아 급성기에는 정확한 진단이 쉽지 않다(3). 조기 발견과 허혈 고환 생존 가능성의 결정 등이 임상적으로 강조되어 왔으나 허혈 고환의 생존 가능성을 찾는 특이한 진단 방법은 없다. 염전이 풀린 고환의 혈관 보전과 생존 가능성을 나타내는 재 관류를 보는데 색 도플러 초음파, 방사선 핵종 영상, 자기공명분광법 등이 쓰여 왔지만 (3) 염증으로 인한 과 순환 때문에 허혈 고환의 생존 가능성을 검사하는데 효과적이지 않다.

이 연구의 목적은 쥐의 정상 고환, 혈관이 완전 결찰된 고환 그리고 염전 후 재 관류된 고환에 Gd-DTPA 주입 후MRI의 조영 증강 양상을 보고 이를 이용하여 허혈 조직의 생존 가능성을 결정할 수 있는지 알아 보고자 한다.

대상과 방법

실험동물

200 내지 500 g 정도의 무게를 가진 15마리의 Sprague-Dawley 쥐를 네 군으로 실험하였다. 제 1군(n=2)은 동맥 결찰 없이 고환 고정 만 하는 모의 과정을 거쳤고 제 2군은 (n=3) 음낭을 열고 고환 동맥을 완전 결찰하였다. 제 3군은 (n=5) 결찰 1시간 후에 재 관류 시켰고 제 4군은(n=5) 12시간 후

[1]성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단방사선과
이 논문은 2003년 9월 26일 접수하여 2004년 2월 25일에 채택되었음.

에 재 관류 시켰다. Ketamine (50 mg/kg)과 Xylazine (8.8 mg/kg)의 근육 주사로 마취된 쥐를 표준 방식으로 털을 깎고 실험 준비를 하였다. 모든 쥐는 한 쪽만 중재 시술을 받았다. 음낭 한 쪽을 열고 고환을 노출 시킨 후에 720도 회전을 시켜서 혈관을 완전히 폐색 시켰다. 고환은 음낭의 아래 부위에 3-zero 견사로 고정 시켰고 피부는 4-zero 나일론으로 봉합하였다. 2주간의 실험 후에 쥐들은 안락사 시켰다. 절제된 고환은 10% 포르말린으로 고정 후에 조직학적 검사를 위해 의뢰되었다.

MR Imaging

제 2군의 MRI는 결찰 3 시간 후에 얻었고 제 3군과 제 4군은 재 관류를 시킨 3시간 후에 얻었다. MRI는 1.5T 초전도자석 (Signa; GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin) 을 이용하였다. 각 쥐는 음낭을 표면 코일 (prototype surface coil)의 중심부에 두고 1 cm 두께의 포말 패드에 엎어 두었다. 코일은 동물의 크기에 따라 3-5 inch의 것을 이용하였다. 3 mL 주사기에 공기를 제거한 물을 넣은 물 모형을 쥐 음낭 근처에 고정 시켰다. 조영제 주입 전에 관상 T1 강조 영상 (TR/TE: 500/17), 축상 T1 강조영상, 관상 T2 강조영상 (TR/TE: 3500/152)을 얻었고 조영제 주입 후에 관상 T1 강조영상 (TR/TE: 500/15)을 얻었다. 촬영 범위는 10 cm, 기질의 크기는 256×128, 절편 두께는 10 mm, 여기 수는2회로 하였다. 조영 전 영상을 얻고 나서 몸무게 1 kg 당 0.1 mL 의 Gd-DTPA를 1 mL 주사기와 26 G 바늘을 이용하여 꼬리 정맥에 주사하였다. 조영 후 영상은 5분 간격으로 30분 동안, 지연 MRI는 30분 간격으로 90분 동안 얻었다. 모든 군에서 같은 MR 순서를 이용하여 1주 간격으로 2주간 MRI를 얻었다. 모든 쥐에서 시술을 받지 않은 반대편 정상 고환, 시술 받은 허혈성 고환, 근육, 물, 지방의 신호 강도를 매 번 같은 크기 (5 mm^2)의 관심영역 (ROI) 으로 재었다. 주사하는 동안 음낭 근처에 부착된 물 모형의 신호 강도도 재었다. 기저선이 보정된 신호 강도는 각 시간에서 조영 증강 후의 신호 강도에서 조영 증강 전 신호 강도와 배경 잡음을 뺌으로써 계산 되었다. 각 시간에서 배경 잡음은 조영 증강 전 후 물 모형의 신호 강도 차이를 이용하여 구하였다. 신호 강도는 (각 시점에서 음낭의 조영 증강 후 신호 강도 - 음낭의 조영 증강 전 신호 강도) - (각 시점에서 물 모형의 조영 증강 후 신호 강도 - 물 모형의 조영 증강 전 신호 강도)의 공식으로 구하였다.

통계처리

집단, 시간 (분), 주 (week)에 따른 조영 증강의 의미 있는 차이를 알아 보고자 반복 측정 분산분석법을 이용하였다. 분석 모델에서 시간의 길이에 상관없이 같은 쥐는 같은 공분산을 갖는다는 가정하에 공분산 구조는 복합 대칭모형이 사용되었다. 집단과 시간 간의 비교를 위해 Bonferroni's 보정법을 이용하여 P-values를 산출하였고, 통계 분석은 SAS 8.2를 이용하였다.

결 과

각 검사에서 제 1군과 제 3군은 시간이 지남에 따른 변화가 거의 없었고 제 2군은 점차적인 지연 조영 증강이 있었다. 제 4군은 제 2군과 유사한 조영 증강 양상이었고 그 정도는 더 강했다.

처음 검사 (Fig. 1)에서, 시간에 따른 변화가 집단 간에 차이 있었다 ($p<0.01$). 제 1군은 각 시간에 비슷한 정도를 보였고 약 30분에 신호 강도가 떨어 지면서 약효 세척 (wash-out) 되었고 제 3군은 25분까지 제 1군과 비슷한 양상을 보이다가 90분까지 서서히 약효 세척 되었다. 제 3군은 큰 변화가 없었다. 제 4군과 제 2군은 점차 조영 증가가 있었다.

1주 후 추적 검사 (Fig. 2)에서, 시간에 따른 변화가 집단 간에 다르지 않았고, 시간에 관계없이 집단 간에 차이가 있었다 ($p<0.01$). 제 1군과 제 3군은 조영 증강 양상은 유사 하였으나 제 3군은 초기부터 강한 조영 증강이 있었다 (Fig. 3). 시간에 따른 변동은 미미 하였다. 제 4군과 제 2군에서는 신호 강도가 지속적으로 증가 하였다.

2주 후 추적 검사 (Fig. 4)에서, 시간에 따른 변화가 집단간에 차이가 있었다 ($p<0.01$). 제 1군의 신호 강도는 30분에 떨어 지면서 약효 세척 되었다. 처음 검사, 1주 후 추적 검사와 같이 제 4군 (Fig. 5)과 제 2군은 시간이 지남에 따라 점차 조영 증가되는 양상을 보였고 제 3군은 어떤 변화도 없었다.

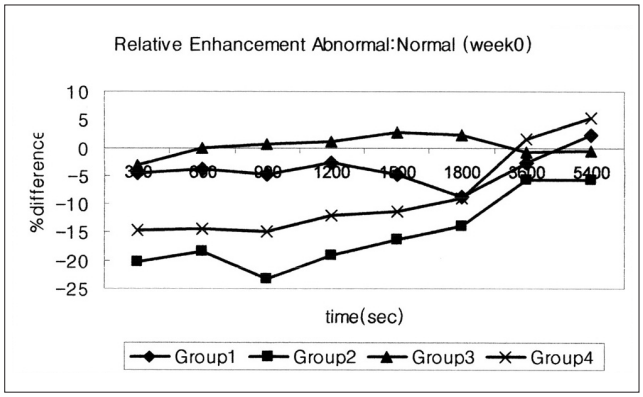


Fig. 1. Relative enhancement in Week 0

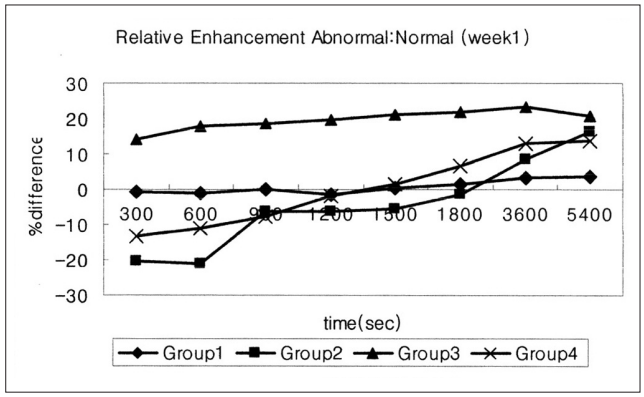
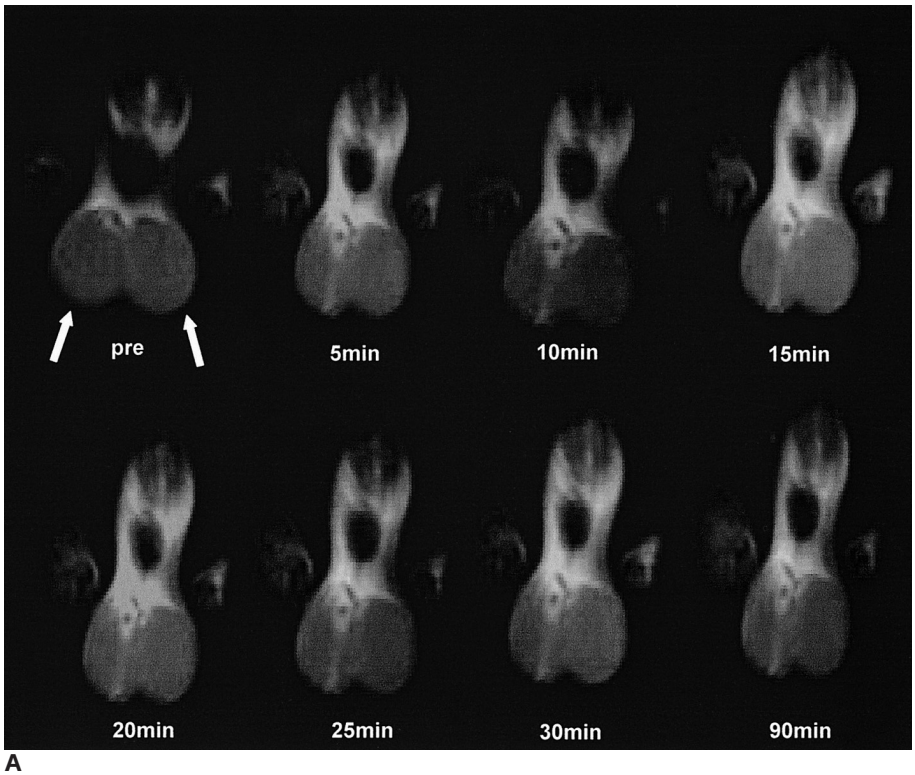


Fig. 2. Relative enhancement in Week 1

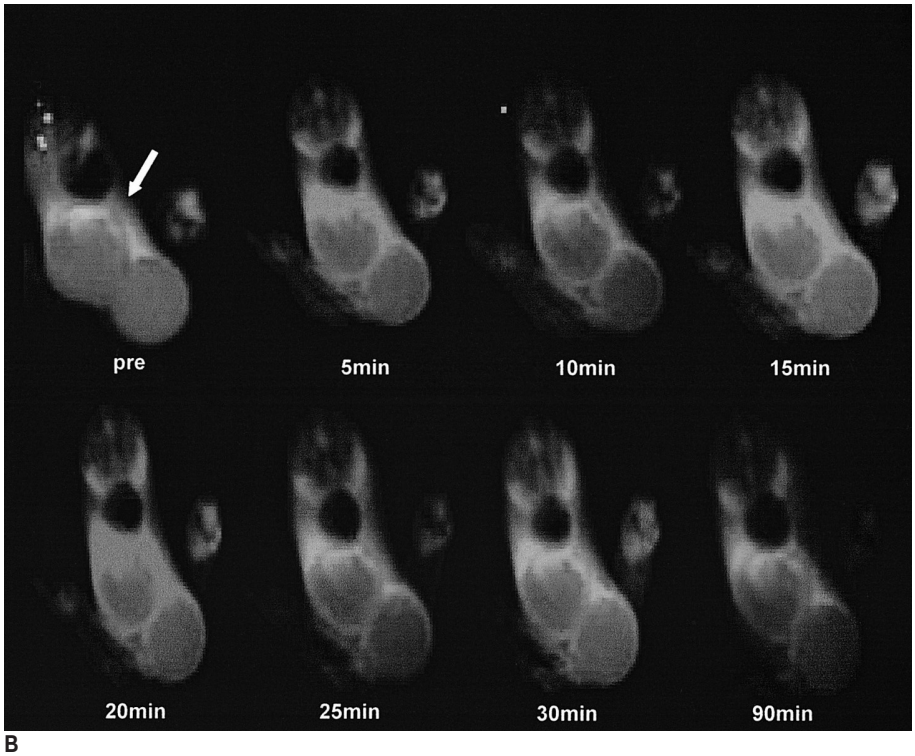
제 3군의 조직학적 검사에서는 정세관 부분 괴사와 석회화가 있었고 대부분의 정세관은 정상이었다. 제 4군에서는 정세관에 완전 응고 괴사와 정세관의 파괴가 있었다.

고 찰

소아에서 음낭 염전은 신속하고 정확한 진단과 치료가 필요한 응급 상황이다. 고환 염전의 지연된 진단이나 비 수술적 치



A



B

Fig. 3. A. Group I, 1-week follow-up. Normal testis showed mild enhancement then gradually washed out. It 's normal enhancement pattern of testis (arrows).
B. Group III, 1-week follow-up. Group III showed constantly strong enhancement at focal affected area from 5 minutes to 90 minutes probably due to hyperemia by inflammation (arrow).

료로 고환 소실의 가능성이 높다. 염전이 되어 통증이 시작된 6시간 내에 70-100%는 고환 소생이 가능하다. 염전 후 12시간의 소생 확률은 20% 이하로 떨어지고 24시간 이며 그 가능성이 미미하다(3-10). 30세 이하의 환자에서 증상과 징후의 50% 정도가 부 고환염과 겹치기 때문에 아 급성기 고환 염전은 부 고환염과 감별이 더 어려워진다(11-15). 한 쪽 고환이 손상을 받으면 반대편 고환은 면역 매개 반응으로 고환 실질의 허혈이 생겨 불임을 야기 할 수 있기에(4) 아 급성기라 하더라도 반대편 고환의 예방 고환고정술과 동측 고환절제술이 필요하다(16, 17). 그러므로 부 고환염과의 감별과 고환 생존 가능성의 결정은 중요하다.

30% 이상에서 색 도플러 초음파는 주위 조직의 충혈과 곁순환에 의한 재 관류 때문에 결정적이지 못하거나 위 음성을 보인다(18-20). 방사선핵 종 영상도 종종 음낭수종, 종양, 농양 등 동반 병변으로 인해 부정확한 결과를 보인다(20). Trambert 등(21)은 MRI로 아 급성기의 고환 염전과 부 고환염을 100% 정확도로 감별 할 수 있다고 보고 하였다. 주로 꼬인 정삭의 모양과 조영 증강 후의 혈관 분포 정도, 고환 크기의 감소와 백색막의 비후 등의 소견을 감별점으로 하였다. 역동적 MRI로 고환성 병변과 음낭성 병변을 감별할 수 있다 (22, 23)고 하나 저자들은 실험 대상 대부분이 허혈성 고환이었으므로 역동적 MRI로 얻은 데이터들에서 의미를 찾을 수 없었다.

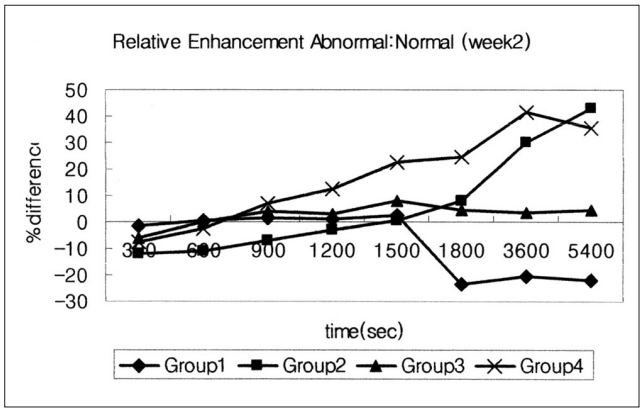


Fig. 4. Relative enhancement in Week 2

아급성기 허혈 고환 자체의 조영 증강 양상에 대한 보고는 없고, 경색이 생기는 기전은 다르지만 가역적인 심근 허혈을 비 가역적인 심근 허혈로 부터 감별 할 수 있다는 보고가 있다. White 등(24)은 경색된 비 가역적인 심근에서 조영제의 농도가 정상 심근 보다 더 짙어져 보인다는 보고를 하였다. 경색된 심근에서 세포와 조직의 부종 때문에 재 관류는 심근에 손상을 증대 시킬 수 있다(24, 25). 심근의 부종은 정맥을 압박하고 Gd-DTPA의 약효 세척을 지연 시켜 재 관류 경색에는 조영제가 더 많이 있게 되기 때문이다(26). Schmiedl U 등(27)도 MRI에서 정상 심근이 균질 조영 증강을 보이고 가역적 심근 허혈도 같은 양상이 1시간 이상 지속되기에 조영 증강된 MRI에서 정상 심근은 가역적 심근 허혈에서 구분될 수 없다는 보고를 하였다.

저자의 실험 결과도 비슷한 양상을 보였다. 제 1군과 제 3군은 30분 내에 연속 조영 증강을 보이고 60분과 90분까지는 약효 세척 되는 등 같은 조영 증강 양상을 보였고 제 2군과 제 4군은 60분과 90분에 지연 조영 증강이 되었고 조영제는 약물 세척되지 않고 계속 남아 있거나 더 증가하는 양상이었다. 이는 720도 회전으로 야기된 정삭 꼬임에도 최소 1시간 정도

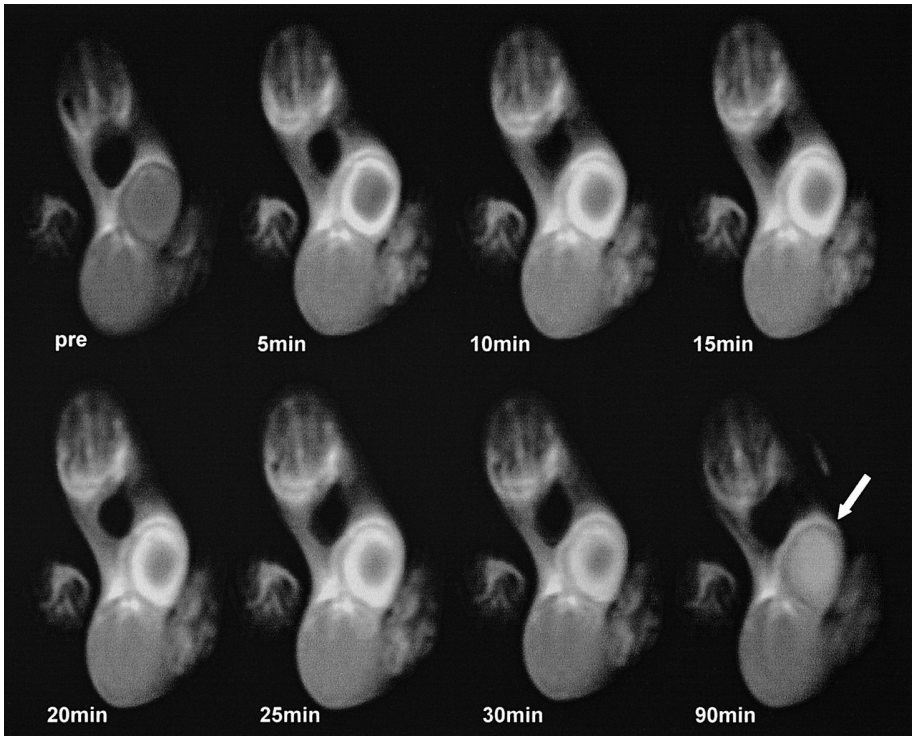


Fig. 5. Group IV, 2-week follow-up. The infracted testis showed subtle marginal enhancement at first then gradual centripetal enhancement. Around 90 minutes, the infracted testis showed homogeneous enhancement. The infracted testis is shrunken (arrow).

고환의 관류는 유지될 수 있음을 시사한다(3). 1 주 후 추적 검사에서 제 1군과 제 3군은 처음 MRI와 조영 증강 양상은 유사 하였으나, 제 3군에서 주위에 동반된 염증 반응으로 첫 30분 동안 강한 조영 증강을 보였다. 제 4군과 제 2군은 점차적인 조영증강을 보였고 조영제의 약효 세척은 뚜렸하지 않았다. 2주 후 추적 검사에서 제 3군은 1주 후 추적 검사와 유사 곡선을 보였으나 조영 증강의 정도가 약했고 제 2군은 30분까지 약하게 조영 증가 되다가 30분 이후에 지연 조영 증강 되었다. 제 4군은 60분까지 점차적으로 조영 증강된 후 서서히 약효 세척 되었다. 이는 조영제가 제 2군에서 고환에 들어 가기가 4군에서 보다 더 어렵고, 들어간 조영제는 조직의 경색과 섬유화 때문에 약효 세척이 어렵다는 것을 시사한다.

고환 정맥은 1시간 정도의 염전에도 재 관류 시에는 정상 고환의 혈관 분포 상태를 유지 할 수 있고, 증상 발현 후 1주일 정도의 시간이 경과된 고환 염전에서 조영 증강 초기부터 강한 조영 증강을 보이는 경우는 생존 가능한 고환에 염증성 충혈이 더해진 것이다.

제 3군의 조직학적 검사에서는 정세관 부분 괴사와 석회화가 있었고 대부분의 정세관은 정상이었으며 제 4군에서는 정세관에 완전 응고 괴사와 정세관의 파괴가 있었다.

결론적으로 병리학적 결과와 종합하면 Gd - DTPA 조영 증강 MRI로 손상된 고환 조직의 진단을 할 수 있고 고환의 생존성 여부를 결정할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Farghali H, Williams DS, Simplaceanu E, Ho C, Van Thiel DH. An evaluation of the integrity of the blood-testis barrier by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1991;22:81-87
2. McNarama MT, Tscholakoff D, Revel D, et al. Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-DTPA. *Radiology* 1986;158:765-769
3. Stoller ML, Kogan BA, Hrick H. Spermatic cord torsion: diagnostic limitations. *Pediatrics* 1985;76:929-933
4. Landa HM, Gylys-Morin V, Mattrey RF, et al. Detection of testicular torsion by magnetic resonance imaging in a rat model. *J Urol* 1988;140:1178-1180
5. Costabile RA, Choyke PL, Frank JA, et al. Variability of ischemia during spermatic cord torsion in the rat. *J Urol* 1994;151:1070-1072
6. Costabile RA, Choyke PL, Frank JA, et al. Dynamic enhanced magnetic resonance imaging of testicular perfusion in the rat. *J Urol* 1993;149:1195-1197
7. Baker LL, Hajek PC, Burkhard TK, et al. MR imaging of the scrotum: normal anatomy. *Radiology* 1987;163:89-92
8. Hricak H, Filly RA. Sonography of the scrotum. *Invest Radiol* 1983;18:112-121
9. Carroll BA, Gross DM. High-frequency scrotal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:511-515
10. Hricak H, Jeffrey RB. Sonography of acute scrotal abnormalities. *Radiol Clin North Am* 1983;21:595-603
11. Chinn DH, Miller EI. Generalized testicular hyperechogenicity in acute testicular torsion. *J Ultrasound Med* 1985;4:495-496
12. Finkelstein MS, Rosenberg HK, Snyder HM 3rd, Ducket JW. Ultrasound evaluation in scrotum in pediatrics. *Urology* 1986;27:1-9
13. Rifkin MD. Scrotal ultrasound. *Urol Radiol* 1987;9:119-126
14. Krone KD, Carroll BA. Scrotal ultrasound. *Radiol Clin North Am* 1985;23:121-139
15. Vordermark JS. Testicular torsion: management with ultrasonic Doppler flow detector. *Urology* 1984;24:41-42
16. Anderson JB, Williamson RC. The fate of the human testes following unilateral torsion of the spermatic cord. *Br J Urol* 1986; 58:698-704
17. Ryan PC, Whelan CA, Gaffney EF, Fitzpatrick JM. The effect of unilateral experimental testicular torsion on spermatogenesis and fertility. *Br J Urol* 1988;62:359-366
18. Rodriguez DD, Rodriguez WC, Rivera JJ, Rodriguez S, Otero AA. Doppler ultrasound versus testicular scanning in the evaluation of the acute scrotum. *J Urol* 1981;25:343-346
19. Haynes BE. Doppler ultrasound failure in testicular torsion. *Ann Emerg Med* 1984;13:1103-1107
20. Tzika AA, Vigneron DB, Hricak H, Moseley ME, James TL, Kogan BA. P-31 MR spectroscopy in assessing testicular torsion: rat model. *Radiology* 1989;172:753-757
21. Trambert MA, Mattrey RF, Levine D, Berthoty DP. Subacute scrotal pain: evaluation of torsion versus epididymitis with MR imaging. *Radiology* 1990;175:53-56
22. Watanabe Y, Dohke M, Ohkubo, K, et al. Scrotal disorder: evaluation of testicular enhancement patterns at dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 2000;217:219-227
23. Choyke PL. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the scrotum: reality check. *Radiology* 2000;217:14-15
24. White FC, Sanders M, Bloor CM. Regional redistribution of myocardial blood flow after coronary occlusion and reperfusion in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1978;42:234-243
25. Kloner RA, Ganote CE, Whalen DA Jr. Jennings RB. Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells II. Fine structure during the first few minutes of reflow. *Am J Pathol* 1974;74:399-422
26. Wesbey GE, Higgins GB, McNamara MT, et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984;153:165-169
27. Schmiedl U, Sievers RE, Brasch RC, et al. Acute myocardial ischemia and reperfusion: MR imaging with albumin-Gd-DTPA. *Radiology* 1989;170:351-356

J Korean Radiol Soc 2004;50:199 - 204

MR Imaging with Gd-DTPA Enhancement in the Testicular Ischemia in Rat Model: Evaluation of Testicular Viability[1]

Sang-Hee Choi, M.D.

[1]*Department of Radiology and Center for Imaging Science, Sungkyunkwan University School of Medicine*

Purpose: To find the magnetic resonance (MR) imaging patterns and to determine the viability in normal, infracted and reversible ischemic testis of the rat.

Materials and Methods: Fifteen Sprague-Dawley rats were examined and they were divided into four groups. Group 1 was the control group, group 2 had a complete testicular artery ligation, group 3 had a complete ligation with reperfusion after 1 hour and group 4 had a complete ligation with reperfusion after 12 hours. All four groups were imaged every 5 minutes for 30 minutes. Delayed MR imaging was obtained every 30 minutes for 90 minutes. Two follow-up MR images were performed in all groups at a one-week interval. The signal intensity was measured in the normal testis, ischemic testis, and in muscle, water and fat in every rat at each time, with the phantom attached near the scrotum during the scanning. The signal intensities were analyzed statistically.

Results: On initial and 2-week follow-up examinations, the pattern of change differed among four groups ($p < 0.001$). Group 1 and Group 3 did not show any marked change over time at each examination. Group 3 showed strong enhancement at the first week follow-up. Group 2 showed steadily delayed enhancement at each examination. Group 4 had same pattern with the Group 2 with higher enhancement intensity in parallel.

Conclusion: MR images with Gd-DTPA could be useful for the diagnosis of damaged testicular tissue and for the determination of testicular viability.

Index words : Magnetic resonance (MR), contrast enhancement
Testis, infarction
Testis, torsion
Testis, abnormalities

Address reprint requests to : Sang-Hee Choi, M.D., Department of Radiology and Center for Imaging Science, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul 135-710, Korea.
Tel. 82-2-3410-6436 Fax. 82-2-3410-0049 E-mail: shchoi@smc.samsung.co.kr