

신 허혈 및 재관류 손상의 역동적 자기공명영상 소견¹

백준현·안명임·박영하·정수교

목적: 신 허혈과 재관류 손상 평가에 있어 자기공명영상의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 실험군 토끼를 3군으로 분류하고 각 군당 7마리 토끼의 좌 신장을 일시적으로 결찰하여 신 허혈을 발생시킨 후 1군은 30분, 2군은 1시간, 3군은 2시간 후 결찰을 제거하여 재관류를 유발하였다. 자기공명영상은 결찰 전과 재관류 1시간, 24시간, 72시간 후에, 신 피질 스캔은 ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid(DMSA)를 이용하여 결찰 전과 재관류 24시간, 72시간 후에 시행하였다. T2 강조 영상과 역동적 조영 증강 영상을 얻었다. T2 강조영상에서의 신호대잡음비, 역동적 자기공명영상에서 시간에 따른 상대신호강도 곡선과 DMSA 스캔에서 상대적 신 섭취비를 분석하였으며, 이를 조직학적인 소견과 비교하였다.

결과: T2 강조 영상에서 피질의 신호대잡음비는 재관류 시간에 따른 변화는 유의하였으나($p < 0.001$) 허혈군 간의 차이는 유의하지 않았다. 역동적 자기공명영상에서 상대신호강도 곡선은 재관류 후 정점까지 도달하는 시간이 지연되거나 곡선의 형태가 편평하게 바뀌었으며, 허혈 시간이 길수록 이러한 변화가 뚜렷했다. 재관류 후 역동적 자기공명영상에서 피질의 상대신호강도 곡선 아래 면적보다 수질의 곡선 아래 면적이 더 커져 역전되었으며 시간 경과에 따라 그 정도는 감소하여 회복되는 양상을 보였다. 외수질과 내수질 모두에서 상대신호강도 곡선 아래 면적은 허혈 군에 따라 유의한 차이를 보였다($p=0.04$, $p=0.008$). DMSA 스캔에서 상대적 신 섭취비는 허혈군과 재관류 시간에 따른 변화가 유의하였다($p=0.03$, $p=0.005$). 세뇨관 세포의 괴사는 16마리(76.2%)에서 관찰되었다. 3군의 조직학적 등급은 1군이나 2군보다 유의하게 높았다($p=0.002$). 조직학적으로 세뇨관 세포의 괴사가 관찰되지 않은 5마리에서도 재관류 72시간 후의 피질, 외수질, 내수질의 상대신호강도곡선 아래 면적은 각각 신동맥 결찰 전보다 유의하게 낮았다($p=0.007$, $p=0.005$, $p=0.004$).

결론: 역동적 자기공명영상은 신 허혈 및 재관류 손상 평가에 유용할 것으로 생각한다.

신 허혈과 재관류는 신동맥 혈전 용해술, 신장 이식, 신동맥 재개통술, 대동맥류의 수술적 치료, 저혈압성 쇼크로부터 회복 등의 치료에 따라 불가피하게 발생하는 경우가 많다. 특히 신 이식에 따른 신 허혈과 재관류는 지연 이식 실패(delayed graft failure)의 중요한 원인 중 하나인 급성 세뇨관 괴사를 일으키고, 거부반응과도 관련된 것으로 알려져 있다(1). 신 허혈과 재관류에 의한 신장 손상 기전을 밝히고 이를 방지할 수 있는 방법을 찾기 위한 많은 연구가 있었으며, 세뇨관과 주변 혈관 내벽 세포들의 사멸, 괴사, 염증반응, 재관류 시 부분적으로 환원된 산소계 분자(partially reduced oxygen species) 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(2, 3). 최근에

허혈과 재관류로 인한 혈액학적인 변화에 관한 연구가 있었는데, 허혈로 세뇨관 주변의 모세혈관이 영구적인 손상을 받게 되고, 이는 급성 세뇨관 괴사와 같은 영향뿐 아니라, 급성 세뇨관 괴사로부터 회복되고 나서도 섬유화를 유발하여 만성적인 신장 기능 장애를 가져온다는 보고가 있었다(4).

허혈과 재관류에 의한 신장 손상의 진단에는 흔히 도플러 초음파와 핵의학적 검사가 이용되고 있다. 도플러 초음파는 신동맥 질환의 진단에는 유용하나 신장 기능 평가에는 제한적인 것으로 알려져 있다. 반면, 핵의학적 검사는 전체적인 신장 기능 평가에는 유용하나, 영상 분해능이 떨어져서 신장의 해부학적 부위별 평가가 어렵다는 단점이 있다. 최근 자기공명영상 기기의 발전으로 급속 촬영 기법이 발달하면서, 기능적 자기공명 영상으로 조직의 형태적인 변화뿐 아니라 기능적 변화를 영

¹가톨릭대학교 의과대학 영상의학과

이 논문은 2009년 8월 5일 접수하여 2009년 10월 12일에 채택되었음.

상화할 수 있게 되었다. 에코 플라나 영상(echo planar image), 역동적 자기공명영상, 확산 강조영상 등의 자기공명영상 기법을 혈류와 물질의 이동이 활발한 신장에도 적용하려는 시도가 있었다(5-7). 급속촬영 기법을 이용한 조영증강 자기공명영상으로 신장의 허혈에 따른 기능적인 변화를 평가하고자 하는 연구도 있었다(8, 9)

그러나, 아직 허혈 시간에 따른 자기공명영상에서의 신장 변화를 비교하고, 이를 조직학적인 소견과 연관하여 평가한 연구는 없었다. 이 연구는 토끼의 좌 신동맥을 일시적으로 폐쇄하여 신장의 허혈을 유발하고, 재관류 후 시간에 따른 자기공명영상과 신 피질 스캔의 변화를 알아보고, 이를 조직학적인 변화와 비교하여 자기공명영상의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상과 방법

실험동물

평균 2.5 - 3.0 kg의 건강한 뉴질랜드 백색 토끼 24마리를 암수 구별 없이 사용하였고, 실험 시작 7일 전부터 동물실에서 국산 과립형 배합사료로 사육하였다. 토끼는 30분 결찰 군 7마리, 1시간 결찰 군 7마리, 2시간 결찰 군 7마리, 대조군 3마리를 무작위로 할당하였다.

신장 재관류 모델 제작

12시간 금식 후 케타민(Ketalar; 유한양행, 서울, 한국) 35 mg/kg와 2% 자일라진(Rompun; Bayer Korea, Seoul, Korea) 5 mg/kg를 토끼의 대퇴부 근육에 주사하여 마취시켰다. 토끼의 복부 중앙과 양측 허리 부위의 털을 깨끗이 제거하고 수술대 위에 양외위로 눕혀 고정된 후 수술부위를 요오드 용액과 알코올로 소독하였다. 토끼 복부의 정중양선을 따라 복벽을 절개하고 좌측 신장과 신 혈관을 노출하였다. 신 정맥에 손상이 가지 않도록 주의하며 신동맥을 벗겨 내고, 신동맥을 제거 가능한 외과용 플라스틱 클립(Hem-O-Lok, Weck, North Carolina, USA)으로 결찰하고, 절개된 복부를 봉합하였다. 첫 번째 군은 신동맥 결찰 후 30분에, 두 번째 군은 1시간 후, 세 번째 군은 2시간 후 클립을 제거하고 복벽을 봉합하였다. 대조군은 허혈과 재관류 이외의 요인들이 실험 결과에 영향을 주었는지 평가하기 위해 선정하였으며, 신동맥 박리 과정까지 진행된 후 복벽을 봉합하였다.

검사 및 영상 분석 방법

각 군의 토끼들은 영상 검사를 하기 전 케타민 35 mg/kg와 2% 자일라진 5 mg/kg를 근육 주사하여, 마취시킨 후 귀 정맥 내에 혈관 카테터를 삽입하여 정맥로를 확보하였다. 모든 군의 토끼들은 결찰 전과 재관류 1시간, 24시간, 72시간 후에 자기공명영상을 시행하였다. 자기공명영상은 1.5T 기기(Genesigma, GE Medical System, Milwaukee, USA)와 두부 코일을 사용하여 얻었다. MRI는 T2 강조영상(TR/TE = 4000/122.7 msec, field of view (FOV) = 100×100 mm, matrix = 256×256 mm, thickness = 3 mm, two excitations)을

관상면으로 얻었다. 7 mm² 크기의 원형 관심영역(ROI)을 피질, 외수질, 내수질 각각의 세 부위에 선정한 뒤 평균 신호 강도를 구하였다. 잡음 신호는 30 mm² 크기의 관심영역을 토끼 배후의 4부위에 선정하여 평균값을 구하여 얻었다. 평균 신호 강도를 평균 잡음 신호 강도로 나누어, 신호대잡음비(SNR)를 피질, 외수질, 내수질에서 얻었다.

역동적 조영증강 영상의 조영증강 전 영상은 FSPGR(fast spoiled gradient echo) sequence 를 이용하여 양측 신장이 전장에 걸쳐 가장 잘 보이는 관상면을 선정하여 얻었다 (TR/TE = 8.4/2.4 msec, FOV = 100×100 mm, matrix = 160×256 mm, thickness = 4 mm, two excitations). 조영 증강 후 영상은 gadolinium diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-DTPA, Magnevist, Schering, Germany) 0.1 mmol/kg를 귀정맥을 통하여 2초간 주입하고 이어서 4 cc의 식염수를 주입하여 얻었으며, 조영제 주입과 동시에 영상을 얻기 시작해서 3분간 56개의 관상면 영상을 얻었다. 7 mm² 크기의 원형 관심영역을 신장 중앙의 피질, 외수질, 내수질 각각의 세 부위에 선정하고 평균 신호 강도를 구하였다. 조영 증강 전 신호강도에 대한 조영증강 후 신호강도의 비율을 구하여 상대신호강도비로 나타내고, 시간에 따른 상대신호강도비의 변화를 그래프로 표시하였다. 피질, 외수질, 내수질의 시간에 따른 상대신호강도비 곡선에서 곡선의 형태를 분석하고, 첫 번째 곡선의 정점까지 도달하기까지의 시간(time-to-peak)과 정점에서의 상대신호강도를 구했다. 시간에 따른 상대신호강도비를 적분하여, 곡선 아래 면적(area under the curve)을 계산하였다. 이와는 별도로 신 피질에서부터 내수질까지 5개의 원형 관심영역을 설정하여, 평균 상대신호강도비를 구하고 신장의 층 변화에 따른 상대신호강도곡선 아래 면적의 변화를 그래프로 나타냈다.

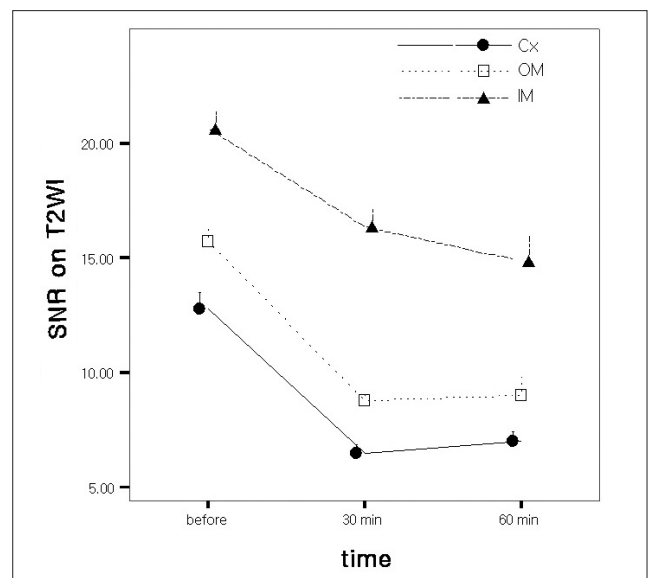


Fig. 1. SNR on T2-weighted image during renal ischemia. SNR of cortex (Cx), outer medulla (OM) and inner medulla (IM) are significantly decreased after clamping of renal artery. Changes of SNR over time are not significant.

토끼를 재관류 3일째 검사 직후 희생시키고, 좌측 신장을 적출하여 포르말린에 고정하였다. 탈수 과정을 거쳐 포매한 후 조직 절편을 제작하여 헤마톡실린-에오신(hematoxyline-eosin) 염색을 하여, 광학현미경 하에서 관찰하였다. 재관류에 따른 신 손상은 근위부 세뇨관의 괴사 정도를 기준으로 평가하였다(10). 개별 세포의 괴사가 있는 경우 10개의 현미경 고배율($\times 400$) 시야 하에서 괴사된 세포 수를 세어 고배율 시야당 괴사 수로 표기하였다.

통계 처리

신장 피질, 외수질 및 내수질의 T2 강조 영상의 신호대잡음비, 시간에 따른 상대신호강도비 곡선에서 구한 곡선 아래 면적이 시간과 허혈군에 따라 유의한 차이가 있는지를 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance, 이하 ANOVA)을 이용하여 분석하였다. 또, 각각 허혈군 간에 차이가 있는지는 튜키의 방법을 이용하여 비교하였다. 재관류 3일에 얻은 조직의 등급에 따라 허혈군 간에 차이가 있는지를 비모수 검정(Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test)을 통하여 평가하였다. 재관류 72시간 후 얻은 조직 소견에서 세뇨관 세포 괴사를 보인 경우와 보이지 않은 경우 각각에서 허혈 전과 재관류 72시간에 얻은 자기공명영상 소견에 차이가 있는지를 대응표본 T 검정(paired T test)을 이용하여 분석하였다.

본 동물 실험은 저자가 속한 기관의 동물실험 윤리위원회의 심의를 거쳐 동물실험에 관한 규정을 준수하며 시행하였다.

결 과

영상 검사

자기공명영상

대조군에서는 수술 전, 수술 후 1시간, 24시간, 72시간 등

시간 변화에 따른 T2 강조 영상에서의 신호대잡음비, 시간에 따른 상대신호강도 그래프에서 구한 정점까지의 시간 및 신호강도 곡선 아래 면적, DMSA 신 스캔에서의 상대적 섭취비 등에 유의한 차이가 없었다.

허혈 동안에는 T2 강조 영상의 신호대잡음비가 허혈 전보다 뚜렷하게 감소하였으나 시간에 따른 변화는 없었다(Fig. 1). 재관류 후 피질에서의 신호대잡음비의 시간에 따른 변화는 유의하였으나, 허혈군 간의 차는 유의하지 않았다(Fig. 2). 외수질과 내수질에서는 시간에 따른 변화와 허혈군 간의 차이가 모두 유의하지 않았다.

허혈 전 역동적 자기 공명영상에서 선상의 조영 증강 띠가

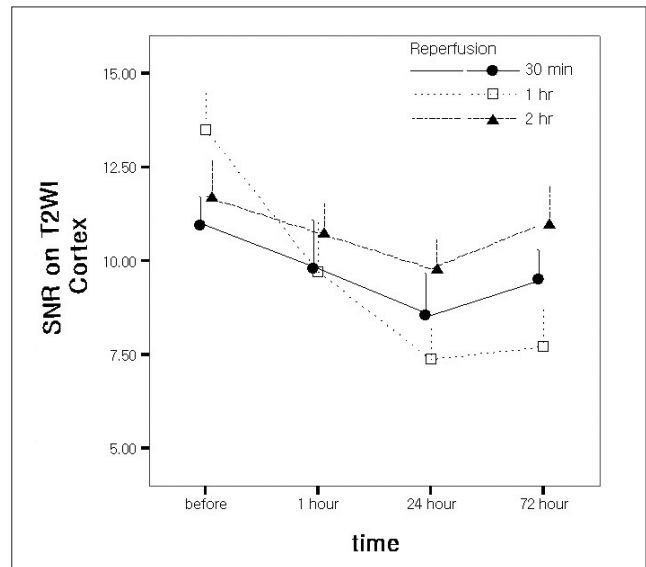


Fig. 2. SNR of renal cortex on T2-weighted image before and after reperfusion. SNR of renal cortex is significantly decreased over time ($p=0.003$) but the difference of SNR among groups is not significant ($p=0.42$).

Table 1. Patterns of Time-Relative Signal Intensity Curve at 72 hours After Reperfusion and Mean of Time-to-Peak in Rabbits with Cyclic Curve Patterns Before Ischemia and After Reperfusion

	Sham (n=3)	30 min (n=7)	1 hr (n=7)	2 hr (n=7)
Plateau curve pattern	0	2	5	7
Cyclic curve pattern	3	5	2	0
Location	Reperfusion	Mean of time to peak (sec)		
Cortex	Before	10.7 ± 1.9	11.6 ± 2.9	11.3 ± 6.8
	1 hr	13.9 ± 1.92	14.0 ± 2.9	11.6 ± 4.5
	24 hr	12.9 ± 3.2	17.4 ± 2.9	17.9 ± 4.5
	72 hrs	11.8 ± 1.9	18.0 ± 5.8	20.9 ± 6.8
Outer medulla	Before	16.1 ± 3.2	16.1 ± 3.2	18.9 ± 6.8
	1 hr	18.2 ± 1.8	29.6 ± 4.8	41.8 ± 18.2
	24 hr	18.2 ± 3.7	25.7 ± 3.2	27.3 ± 11.4
	72 hrs	16.1 ± 3.2	27.0 ± 7.4	30.5 ± 2.3
Inner medulla	Before	22.5 ± 3.2	21.2 ± 5.8	25.7 ± 13.6
	1 hr	24.6 ± 4.9	40.5 ± 8.1	45.0 ± 13.6
	24 hr	23.6 ± 1.9	34.7 ± 7.0	30.5 ± 11.4
	72 hrs	26.8 ± 2.5	32.1 ± 9.4	40.2 ± 2.3

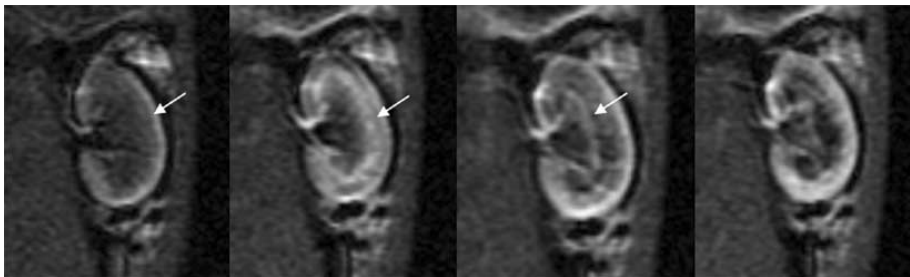
신 피질에서 수질로 이동하는 양상이 모든 토끼에서 관찰되었다. 재관류 후에는 조영 증강 띠의 이동이 지연되거나 소실되면서 조영제가 저류되는 현상을 보였다(Figs. 3-5).

시간에 따른 상대신호강도 곡선에서는 상대신호강도가 시간에 따라 주기적으로 상승과 하강을 반복하는 형태(cyclic pattern)를 보였다. 30분 허혈군 7마리 중 5마리에서 72시간 재관류 후에도 허혈 전 상대신호강도 곡선의 형태를 유지하였으며, 1시간 허혈군에서는 2마리만이 곡선의 형태를 유지하였다(Table 1). 30분 허혈군 2마리, 1시간 허혈군 5마리와 2시간 허혈군 7마리 모두는 상대신호강도곡선의 형태가 변형되어 조영 증강 후 편평한 형태(plateau pattern)로 변형되었다.

상대신호강도 곡선의 곡선 아래 면적의 변화는 피질, 외수질과 내수질 모두에서 2시간 허혈군, 1시간 허혈군, 30분 허혈군

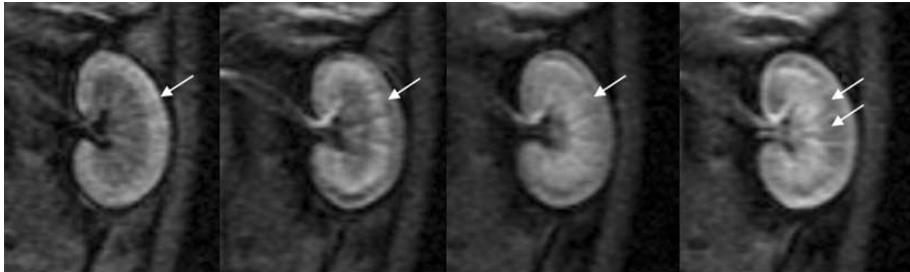
순으로 곡선아래 면적이 높았으며, 2시간 허혈군은 재관류 1시간에서 다른 군과 면적 차가 뚜렷하였고, 시간 경과에 따라 그 차이가 감소하는 경향을 보였다(Fig. 6). 신 피질에서의 곡선아래 면적은 허혈군에 관계없이 재관류 직후 감소하였다가 일정하게 유지되어 시간에 따른 변화만이 유의하였다. 외수질과 내수질에서는 모두 시간에 따른 변화가 유의하였으며, 허혈군 간의 차이도 유의하였다. 동일군 비교에서 2시간 허혈군의 면적은 30분 허혈군보다 유의하게 높았으며, 30분 허혈군과 1시간 허혈군의 차이는 유의하지 않았다.

허혈 전 상대신호강도곡선의 곡선 아래 면적은 피질에서 수질로 갈수록 감소하였다(Fig. 7A). 재관류 1시간 후에는 모든 군에서 피질에서 내수질로 갈수록 면적이 증가하였으며, 허혈 시간이 길수록 면적의 증가 폭이 컸다(Fig. 7B). 재관류 24시

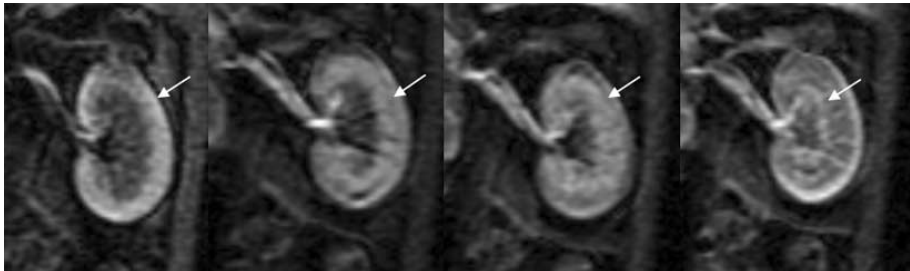


A

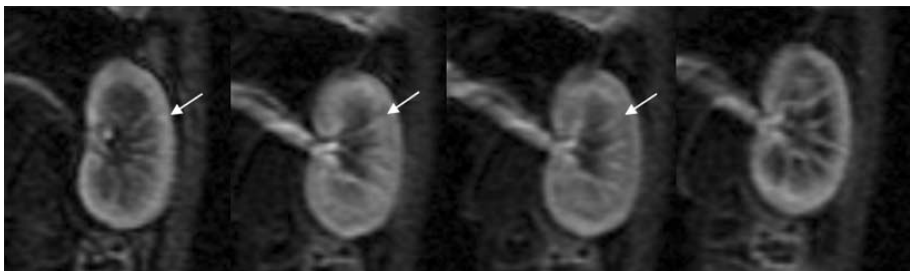
Fig. 3. Sequential dynamic MR Images of a left kidney of 30 minutes ischemia group. Before ischemia, a high signal intensity band (arrows), migrating from cortex to inner medulla, was well demonstrated (A). One hour after reperfusion, the movement of high SI band was delayed (B). MRI after 24 (C) and 72 hours (D) reperfusion showed improved flow of Gd-DTPA through medulla.



B



C



D

간에서도 피질에서 수질로 갈수록 면적이 증가하였는데 그 차이는 재관류 1시간 때보다는 감소하였다(Fig. 7C). 재관류 72 시간에는 30분 허혈군과 1시간 허혈군이 피질에서 수질에 이르기까지 비슷한 정도의 면적을 보이지만, 2시간 허혈군에서는 수질에서의 면적이 컸다(Fig. 7D).

신 피질 신티그라피

상대적 신 섭취비는 모든 허혈군에서 재관류 시간에 따라 유의하게 감소하였다(Fig. 8). 2시간 허혈군은 다른 두 군에 비해 상대적 섭취비의 감소가 유의하였다.

조직학적 소견 및 자기공명영상과의 비교

조직소견에서 근위세뇨관의 괴사 소견을 보이지 않은 경우

는 30분 허혈군에서 3예(42.9%), 1시간 허혈군에서 2예(28.6%)였으며, 2시간 허혈군은 모든 예에서 괴사 소견을 보였다(Fig. 9, Table 2). 허혈 시간이 길수록 근위세뇨관 괴사 정도는 증가하는 양상을 보였으며, 허혈군에 따른 조직학적 등급 차이는 유의하였다. 30분 허혈군과 1시간 허혈군의 조직학적 등급 차이는 유의하지 않았으나, 30분과 1시간 허혈군은 2시간 허혈군과 각각 조직학적 등급에서 유의한 차이를 보였다(Mann-Whitney U-test, $p = 0.001$, $p = 0.002$).

근위세뇨관 괴사를 보이지 않은 5예에서, 재관류 72시간에 얻은 피질 및 수질의 상대신호강도곡선 아래 면적은 허혈 전보다 유의하게 낮았으나 DMSA 상대적 신 섭취비는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 세포 괴사가 동반된 16예에서는 재관류 72시간에 얻은 피질 및 외수질의 상대신호강도곡선

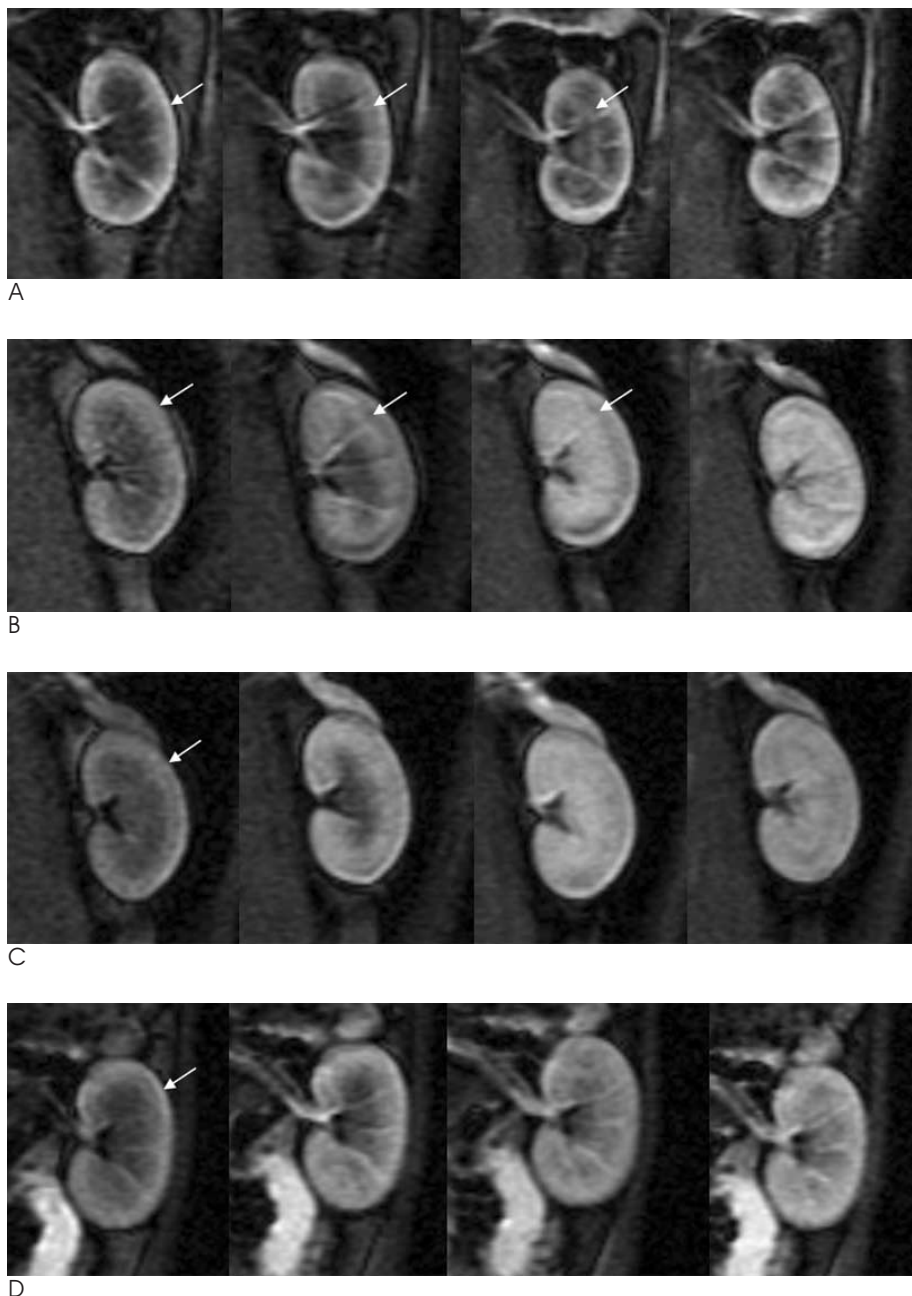


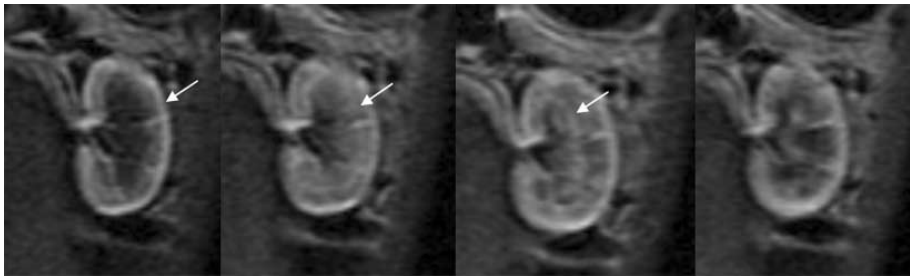
Fig. 4. Sequential dynamic MR Images of a left kidney of one hour ischemia group. Before ischemia, a high signal intensity band (arrows), migrating from cortex to inner medulla along time, was demonstrated (A). This high SI band was disappeared and stagnation of Gd-DTPA was noted in the medulla after one and 24 hours reperfusion (B, C). 72 hours after reperfusion, the migrating high SI band was not seen but the stagnation of Gd-DTPA in medulla was improved (D).

아래 면적, DMSA의 상대적 신 섭취비 등이 허혈 전보다 유의하게 낮았다(Table 4).

고 찰

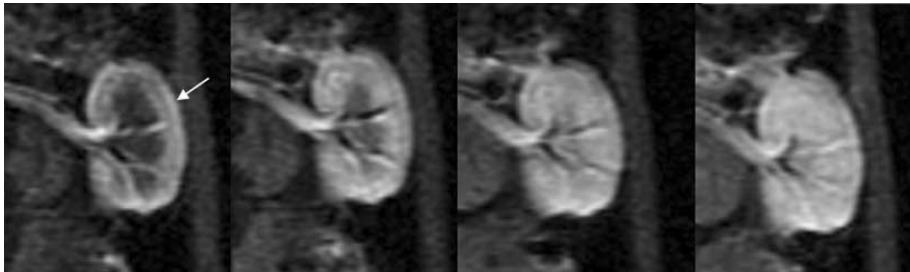
본 실험 결과 신 수질에서의 상대신호강도곡선의 변화와 DMSA의 신 섭취는 허혈과 재관류에 따른 신장의 기능 변화를 반영할 뿐 아니라 조직학적인 변화와도 관련이 있는 것으로 나타났다. 특히 상대신호강도곡선의 곡선 아래 면적은 세뇨관 세포의 괴사를 동반하지 않은 허혈 및 재관류 손상에서도 유의한 변화를 보여, 역동적 자기공명영상은 재관류 손상 진단에 유용한 검사방법으로 생각된다.

조영증강 후 역동적 자기공명영상은 신장의 형태적 변화뿐 아니라 기능적 변화를 간접적으로 반영한다고 알려져 있으며, 시간 경과에 따른 상대적 신호강도비 곡선이 신장의 기능을 반영할 수 있다는 보고가 있었다(11). Gd-DTPA 주입 후 신장이 조영 증강되는 변화는 3단계로 나누어 설명되는데, 첫 번째가 신장의 피질이 조영 증강되는 혈관 단계(vascular phase), 두 번째가 피질과 수질의 경계부에서 시작해서 내수질까지 조영 증강되는 세뇨관 단계(tubular phase), 세 번째가 내수질과 신장유두의 조영 증강을 보이는 요관단계(ductal phase)이다. 본 연구에서도 결찰 전 역동적 자기공명영상에서 신장 피질에서 시작해서 내 수질로 이동하는 조영 증강 띠를 관찰할 수 있었고, 시간에 대한 상대신호강도곡선에서는 상승과 하강

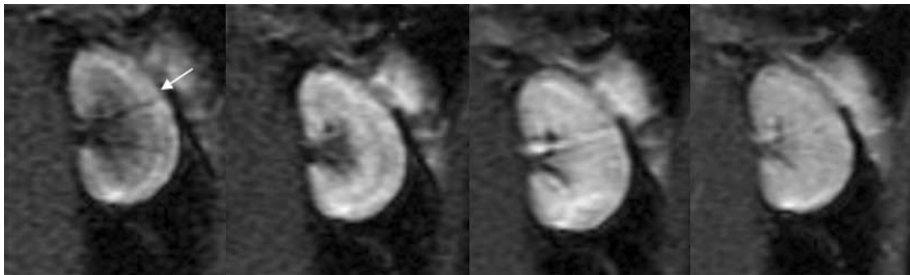


A

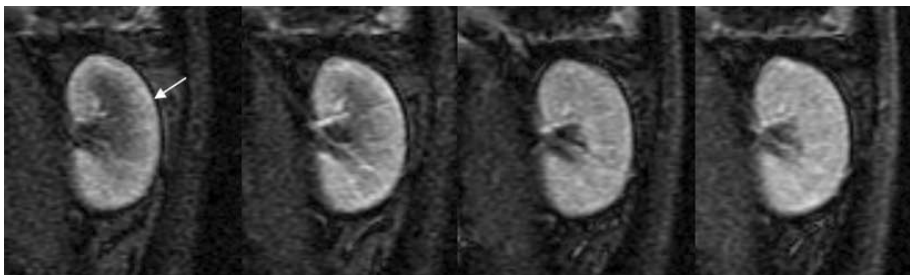
Fig. 5. Sequential dynamic MR Images of a left kidney of two hour ischemia group. Before the ischemia, a high signal intensity band (arrows) migrating from cortex to inner medulla was well demonstrated (A). After reperfusion, all layers of kidney are strongly and persistently enhanced, regardless of reperfusion time (B-D).



B



C



D

을 반복하며 점차로 크기가 감소하는 형태로 나타났다.

결찰 후 곡선의 형태는 허혈군마다 다른 결과를 보였는데, 30분 허혈군에서는 첫 번째 곡선의 정점에 이르는 시간이 지연되었으나 곡선의 형태는 유지되었지만, 1시간 허혈군의 5예와 2시간 허혈군 전 예에서는 곡선의 형태가 변하여 조영 증강되다가 편평한 모양을 유지하였으며, Liu 등(9)의 결과와 일치하였다. 곡선의 형태를 유지한 경우에도 신장 피질에서도 곡선 정점까지 이르는 시간이 모든 군에서 지연되었는데, 결찰 시간이 길수록 지연 시간이 길었다.

시간에 따른 상대신호강도곡선의 곡선 아래 면적은 신장 기능을 반영할 수 있다고 알려져 있다(8, 12). 피질에서의 곡선 아래 면적은 재관류 후에도 유지되었다는 보고와 달리, 본 실험에서는 결찰 전보다 재관류 후 신장의 전 층에서 곡선 아래 면적이 감소하였다(9). 이는 본 실험에서는 결찰 전보다 재관류 후 조영 증강 전 피질의 신호강도가 증가하였고, 신호강도곡선이 아닌 상대신호강도곡선을 이용했기 때문으로 생각한다.

전 층에서 시간에 따른 면적의 변화가 유의하였는데, 30분

허혈군은 재관류 직후와 3일까지 변화가 적었으나, 1시간 및 2시간 허혈군은 재관류 직후 증가하였다가 서서히 감소하는 양상을 보였다. 허혈 전에는 피질에서 수질로 갈수록 상대신호강도곡선 아래 면적이 감소하나 재관류 후에는 반대로 수질로 갈수록 증가하여, 피질에서 수질로의 조영제 이동이 느려지거나 저류되는 현상을 나타냈다. 이는 세뇨관을 폐쇄하는 물질로 인한 세뇨관 내 압력 증가, 상피세포의 부종과 세뇨관 주변의 모세혈관 출혈 등으로 Gd-DTPA의 사구체 여과가 감소하기 때문으로 알려져 있으며, 조직변화는 90분 이상 결찰하였을 때만 나타난다고 한다(9). 본 연구에서도 상대신호강도곡선 아래 면적의 변화가 뚜렷한 경우에도 조직학적인 변화가 미미하거나 일부 세뇨관에 국한된 경우가 많았다. Basile 등(4)의 결과에 따르면 세뇨관 주변 모세혈관에서의 혈류 저하와 중단이 신장의 허혈과 재관류로 발생하며 30분 혹은 45분의 결찰로도 모세혈관의 밀도가 뚜렷하게 감소하는데, 외수질의 내층에서 현저하게 감소했다고 한다. 또한, 피질의 세뇨관 주변 모세혈관에서의 혈액과 적혈구의 이동을 관찰한 결과, 재관류로 모세혈관의 혈류는 일부에서만 회복되었고, 대부분에서 혈류 속도

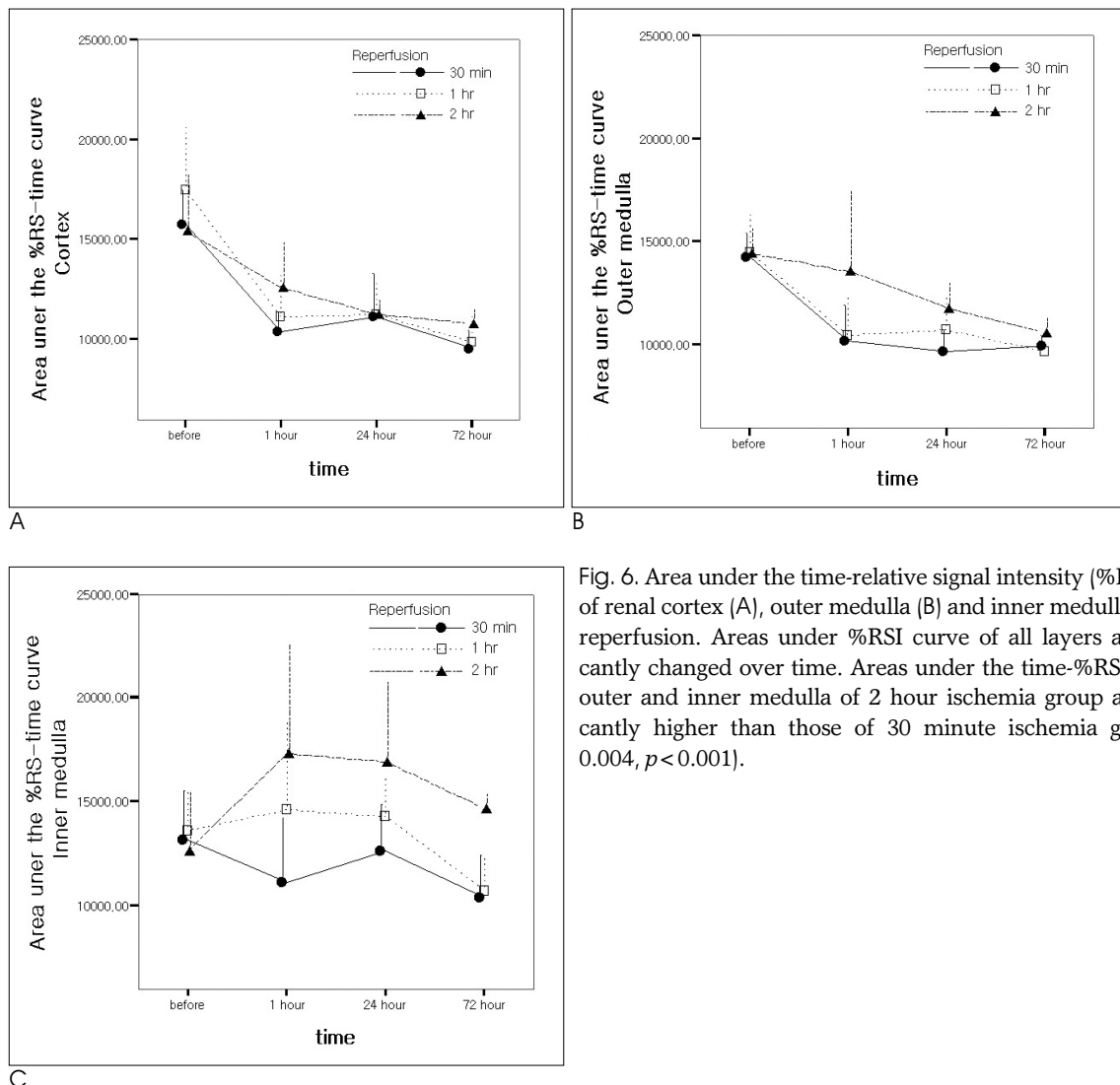


Fig. 6. Area under the time-relative signal intensity (%RSI) curve of renal cortex (A), outer medulla (B) and inner medulla (C) after reperfusion. Areas under %RSI curve of all layers are significantly changed over time. Areas under the time-%RSI curve of outer and inner medulla of 2 hour ischemia group are significantly higher than those of 30 minute ischemia group ($p=0.004$, $p<0.001$).

Table 2. Correlation Between Pathologic Grading and Ischemia Group

Grade	Description	Group (Duration of ischemia)		
		I (0.5 hr)	II (1 hr)	III (2 hrs)
0	No signs of necrosis	3 (42.9%)	2 (28.6%)	
1	Necrosis of individual cells < 10 / HPF 10 - 30 / HPF > 30 / HPF	4 (57.1%)	4 (57.1%)	2 (28.6%) 2 (28.6%)
2	Necrosis of all cells in adjacent PCT* with survival of surrounding tubules		1 (14.3%)	2 (28.6%)
3	Necrosis confined to distal 1/3 of PCT* with band of necrosis extending across inner cortex			1 (14.3%)
4	Necrosis of all three segments of PCT	0	0	0
Total		7	7	7

$p=0.002$, Kruskal-Wallis test, *PCT, proximal convoluted tubule.

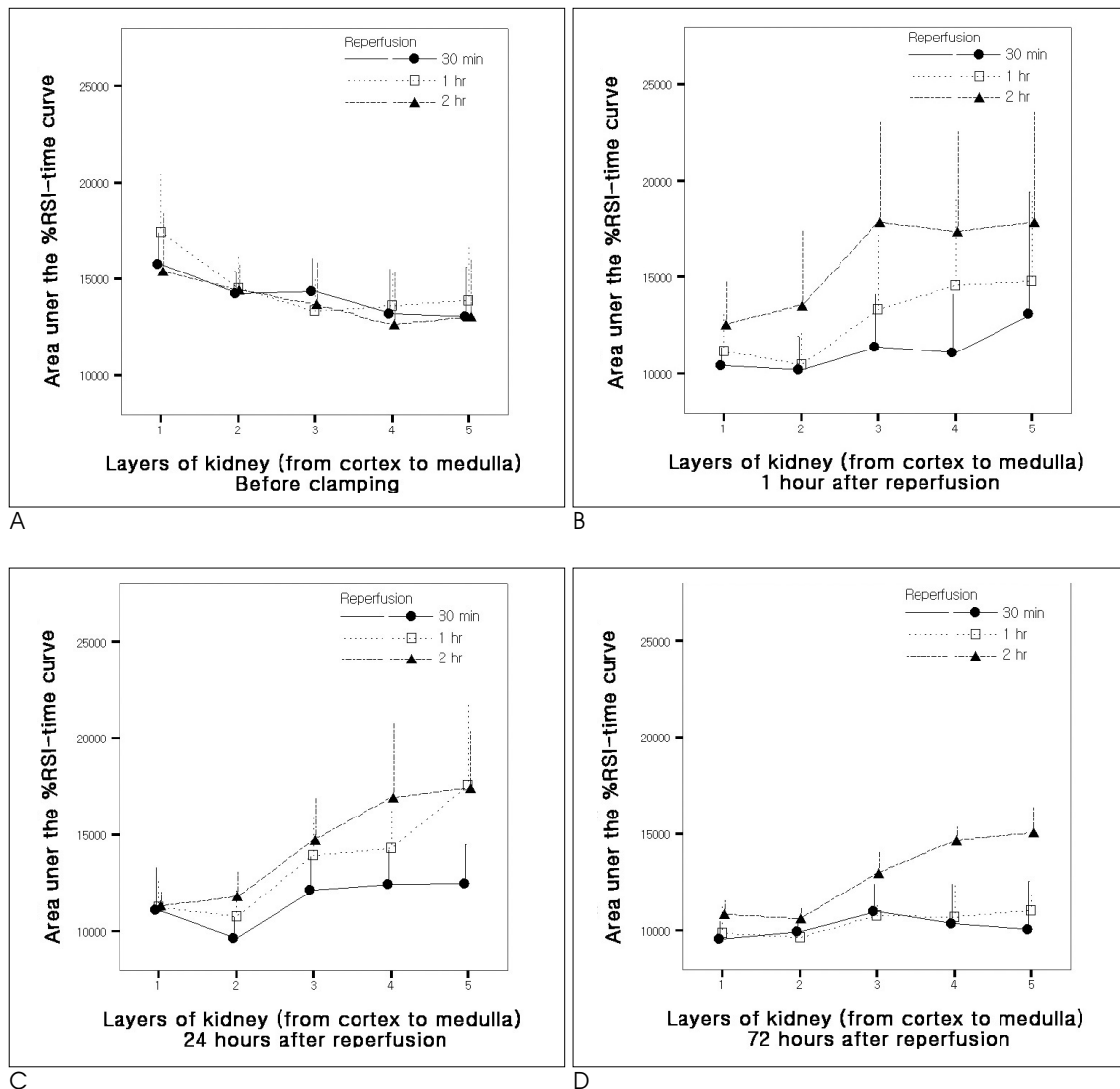


Fig. 7. Area under the time-relative signal intensity (%RSI) curve along layers from cortex to inner medulla. Before ischemia, the area under the curve is gradually decreased from cortex to medulla (A). one hour after reperfusion, the area under the curve is reversed; the area is gradually increased from cortex to medulla (B). This pattern is also seen at 24 hours after reperfusion (C). 72 hours after reperfusion (D), 30 minute and one hour ischemia groups show little difference in the area under the curve between cortex and medulla whereas two hour ischemia group shows again higher area under the curve of renal medulla than that of cortex.

가 느려지고 저류 되었다고 한다(13). 본 연구에서 보인 조영제의 신장 내 저류로 인한 상대신호강도곡선 형태 변화와 곡선 아래 면적 증가는 허혈과 재관류 후 세뇨관의 기능 저하뿐 아니라 세뇨관 주변부위 모세혈관의 혈류 저류에 의한 것으로 설명될 수 있을 것이다. 특히 조직학적인 변화가 미미하면서도 현저한 상대신호강도 곡선의 변화를 보여 조직소견과 역동적 자기공명영상 소견이 불일치를 보인 경우를 설명해 줄 수 있는 기전으로 생각된다. 한편, 결찰 후 조영증강 전의 신호 강도 특히 피질의 경우 결찰 전의 조영 증강 전 신호강도보다 높았는데 이는 허혈과 재관류로 인한 울혈, 부종 등에 의한 것으로 생각한다.

^{99m}Tc -DMSA는 주사 후 3시간 내에 투여량의 40-50%가 근위세뇨관과 결합하는 방사성의약품으로서 방사능 집적은 혈류량과 세뇨관의 양에 영향을 받는다(13). DMSA는 5%만이 신사구체로 여과되기 때문에 신장의 집합계 집적이 적다는 장점이 있다(14). DMSA의 상대적 신 섭취비는 신혈장량, 사구체 여과율과 관련이 있으며 신장 기능의 절대적인 지표는 아니지만, 신장의 상대적인 기능을 평가하는 방법으로 신장의 허혈과 재관류 손상 연구에 이용되기도 한다(15). 본 연구에서 DMSA의 상대적 신 섭취비는 재관류 직후부터 3일째까지 계속 감소하며, 허혈 기간에 의해서도 영향을 받는 것으로 나타났다. 이는 신장 내 DMSA의 대부분이 근위부 세뇨관과 결합하기 때문에 허혈 및 재관류 손상에 의한 근위부 세뇨관의 세포 괴사를 잘 반영하기 때문으로 생각한다.

본 연구에서 세뇨관 세포 괴사가 동반된 16예에서 피질 및 외수질의 상대신호강도 곡선 아래 면적, DMSA의 상대적 신

섭취비 등이 허혈 전과 재관류 72시간 후에 차이가 있어서 조직학적 변화를 동반한 신장의 허혈 및 재관류 손상 평가에 유용할 것으로 생각한다. 세뇨관 세포의 괴사를 보이지 않았던 5예에서는 피질 및 외수질의 상대신호강도곡선 아래 면적만이

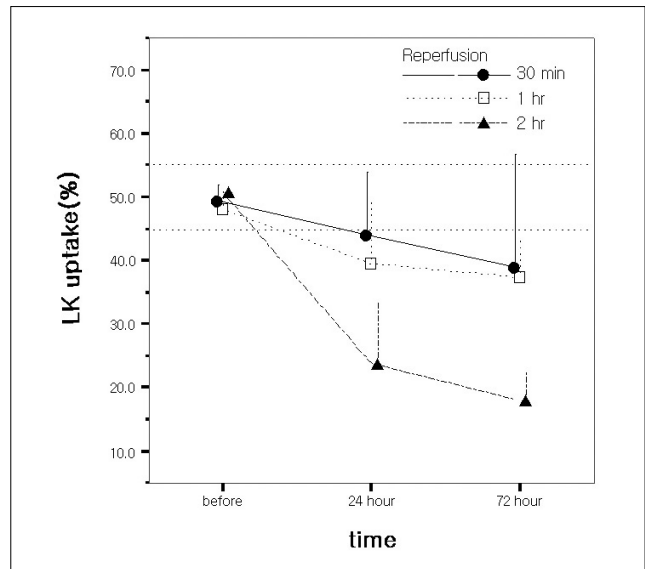


Fig. 8. Relative left renal uptake (%) of ^{99m}Tc DMSA before and after reperfusion of left renal artery. Relative left renal uptake is significantly decreased over time ($p=0.03$). The two hour ischemia group shows significantly lower uptake than 30 minute and one hour ischemia groups after reperfusion ($p=0.005$).

Table 3. Mean Value of Parameters of MRI and ^{99m}Tc -DMSA Scintigraphy Before Ischemia and After 72 hour Reperfusion in Rabbits Without Tubular Cell Necrosis

Variables			Before ischemia	72 hrs after reperfusion	P-value*
MRI	SNR on T2WI	Cortex	12.3	7.2	0.088
		Outer medulla	15.7	14.9	0.687
		Inner medulla	18.3	21.3	0.562
	Area under the time-%RSI curve	Cortex	17501	9086	0.007
		Outer medulla	14747	9706	0.005
		Inner medulla	13669	9323	0.004
DMSA	Relative left renal uptake (%)		45.90	47.9	0.500

* Paired t-test

Table 4. Mean Value of Parameters of MRI and ^{99m}Tc -DMSA Scintigraphy Before Ischemia and After 72 hour Reperfusion in Rabbits with Tubular Cell Necrosis

Variables			Before ischemia	72 hrs after reperfusion	P-value*
MRI	SNR on T2WI	Cortex	12.0	10.1	0.088
		Outer medulla	15.0	15.5	0.611
		Inner medulla	19.3	21.4	0.073
	Area under the time-%RSI curve	Cortex	15803	10382	< 0.001
		Outer medulla	14280	10192	< 0.001
		Inner medulla	12978	12731	0.796
DMSA	Relative left renal uptake (%)		50.5	26.1	< 0.001

* Paired t-test

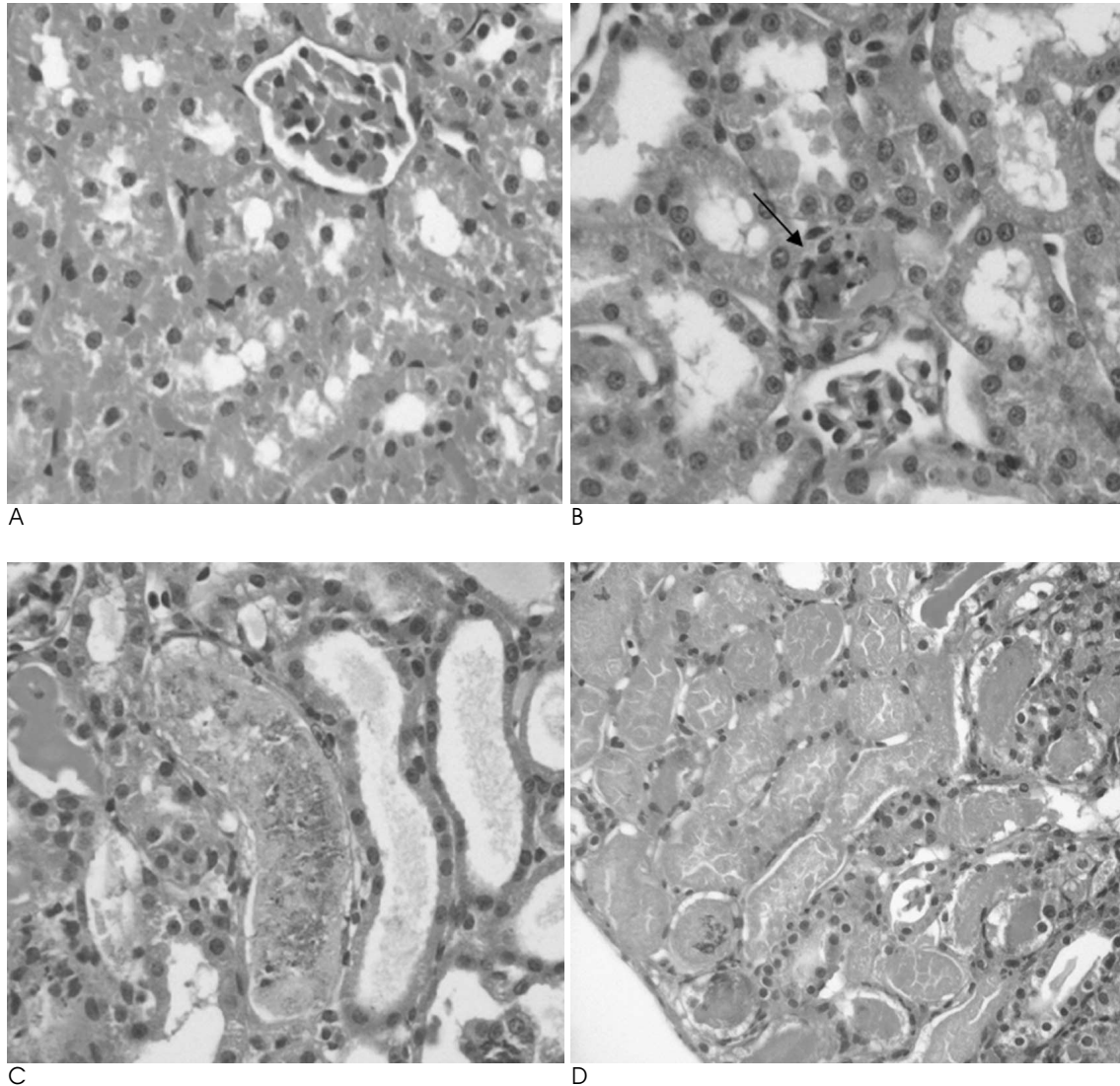


Fig. 9. Histology of left renal cortex (H and E). No sign of necrosis in proximal convoluted tubules (A, $\times 400$). Necrosis of several tubular cells in grade I necrosis (arrow in B, $\times 400$). Necrosis of All cells in a tubule in grade II necrosis (C, $\times 400$). Necrosis extending across the inner cortex in group III necrosis (D, $\times 200$).

허혈 전과 재관류 72시간 후에 유의한 차이를 보였다. 이는 세뇨관의 형태적 변화를 동반하지 않은 허혈 및 재관류 손상의 경우에도 신장 조직의 관류는 저하되어 있음을 나타내며, 역동적 자기공명 영상이 이를 평가하는데 유용할 것으로 생각된다. 반면에 신 피질 스캔은 허혈 전과 재관류 72시간 후에 유의한 차이를 보이지 않았는데, 근위세뇨관에 주로 결합하는 DMSA는 신장의 관류보다는 세뇨관의 기능과 형태 변화를 주로 반영하기 때문으로 생각된다. 세뇨관 세포 괴사가 동반되지 않은 경우 내수질의 곡선 아래 면적도 결찰 전보다 재관류 72시간 후 유의하게 낮아진 데 반해, 세포 괴사를 동반한 경우는 그렇지 않았다. 이는 세포괴사가 동반되어 비교적 신장 기능 손상이 심한 경우 신장 조직 내 관류가 감소할 뿐 아니라, 내수질로 갈수록 조영제의 저류가 뚜렷하게 나타나므로, 내수질에서 상대 신호강도곡선 아래 면적은 오히려 영향을 적게 받는 것처럼 표현되기 때문으로 생각한다.

이 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데, 역동적 자기공명영상에 이용된 시간 분해능이 3.2 초로 비교적 크기 때문에, 더 짧은 시간 내의 상대신호강도 곡선의 변화를 반영하지 못했을 것이다. 또 호흡에 의한 움직임으로 자기공명영상의 결과가 영향을 받았을 가능성이 있다.

결론적으로 역동적 자기공명영상은 허혈과 재관류에 의한 신장 손상을 평가하는데 유용할 것으로 생각하며, 특히 조직학적 변화가 일어나기 전의 허혈 및 재관류 손상 진단에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A, Thirion X, Vacher-Copomat H, Jaber K, et al. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kid Dis* 1998;32:

- 984-991
2. Daemen MA, Vreis BD, Buurman WA. Apoptosis and inflammation in renal reperfusion injury. *Transplantation* 2002;73:1693-1700
3. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66:480-485
4. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281: F887-F899
5. Carvlin MJ, Arger PH, Kundel HL, Axel L, Dougherty L, Kassab EA, 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
6. Prasad PV, Priatna A. Functional imaging of the kidneys with fast MRI techniques. *Eur J Radiol* 1999;29:133-148
7. Keogan MT, Edelman RR. Technologic advances in abdominal MR imaging. *Radiology* 2001; 220:310-320
8. Laissy JP, Faraggi M, Lebtahi R, Soyer P, Brillet G, Mery JP, et al. Functional evaluation of normal and ischemic kidney by means of gadolinium-DOTA enhanced turboFLASH MR imaging: a preliminary comparison with ^{99m}Tc-MAG3 dynamic scintigraphy. *Magn Reson Imaging* 1994;12:413-419
9. Liu AS, Xie JX. Functional evaluation of normothermic ischemia and reperfusion injury in dog kidney by combining MR diffusion-weighted imaging and Gd-DTPA enhanced first-pass perfusion. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:683-693
10. Jablonski P, Howden BO, Rae DA, Birrell CS, Marshall VC, Tange J. An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. *Transplantation* 1983;35:198-204
11. Choyke PL, Frank JA, Gorton ME, Inscoe SW, Carvlin MJ, Black JL, et al. Dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the kidney: experimental results. *Radiology* 1989;170:713-720
12. Suga K, Ogasawara N, Okazaki H, Sasai K, Matsunaga N. Functional assessment of canine kidneys after acute vascular occlusion on Gd-DTPA-enhanced dynamic echo-planar MR imaging. *Invest Radiol* 2001;36:659-676
13. Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T, Kim B, Chen J, Kajiya F, et al. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282: F1140-F1149
14. Müller-Suur R, Gutsche HU. Tubular reabsorption of technetium-99m-DMSA. *J Nucl Med* 1995;36:1654-1658
15. Royal HD. *Genitourinary system*. In Bernier DR, Christian P, Langan JK. *Nuclear Medicine: technology and techniques*. 4th ed. St Louis: Mosby, 1997:389-406
16. Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU Int* 1999;84:489-494

Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging of Renal Ischemia-Reperfusion Injury¹

Jun Hyun Baik, M.D., Myeong Im Ahn, M.D., Young Ha Park, M.D., Soo Kyo Chung, M.D.

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, The Catholic University of Korea

Purpose: To evaluate the usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) in a renal ischemia-reperfusion injury.

Materials and Methods: Twenty-four rabbits were randomly divided into four groups, including a sham operated group ($n=3$). Renal ischemia was induced for 30 minutes (group 1), 60 minutes (group 2) and 120 minutes (group 3). MR imaging was performed before ischemia as well as one hour, 24 hours, and 72 hours after reperfusion. A ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy was performed before ischemia, as well as 24 hours and 72 hours after reperfusion. The signal-to-noise ratio (SNR) on the T2WI, time-relative signal intensity (%RSI) curve on dynamic enhanced images, and relative left renal uptake (%) on DMSA scan were obtained and compared to the histologic findings.

Results: The SNR of the cortex on the T2WI changed significantly over the course of the reperfusion time ($p<0.001$), but was not significantly different among the ischemia groups. The area under the time-%RSI curve gradually decreased from cortex to inner medulla before ischemia, which was reversed and gradually increased after reperfusion. The areas under the time-%RSI curve of outer and inner medulla were significantly different among the ischemia groups ($p=0.04$, $p=0.008$). The relative renal uptake (%) of left kidney decreased significantly over the reperfusion time ($p=0.03$), and was also significantly different among the ischemia groups ($p=0.005$). Tubular cell necrosis was observed in 16 rabbits (76.2%). The histologic grades of group 3 were higher than those of group 1 and group 2 ($p=0.002$). Even in rabbits without tubular cell necrosis, the areas under the time-%RSI curves of the cortex, outer, and inner medulla after a 72 hour reperfusion time were significantly lower than those before ischemia ($p=0.007$, $p=0.005$, $p=0.004$).

Conclusion: The results of this study suggest that dynamic enhanced MR imaging could be a useful tool for the evaluation of renal ischemia and reperfusion injury.

Index words : Kidney

Ischemia

Reperfusion Injury

Magnetic Resonance Imaging

Technetium Tc 99m Dimercaptosuccinic Acid

Address reprint requests to : Myeong Im Ahn, M.D., Department of Radiology and Nuclear Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea.
Tel. 82-2-2258-6240 Fax. 82-2-2258-1457 E-mail: ami@catholic.ac.kr