

^{99m}Tc -DISIDA의 심장혈중 소실율을 이용한 기능적 간세포량의 측정¹

문태용·한국상·최창호·김병수·김의신²

목 적: 저자들은 기능적간세포량을 측정하기 위해서 ^{99m}Tc -DISIDA의 심혈중소실율(CBCR)의 능력을 조사하였다.

대상 및 방법: 5마리 뉴질랜드산 백토에서 간동맥과 정맥, 간문맥 그리고 담관을 모두 결찰한 기능적 간엽절제술을 시행한 후 ^{99m}Tc -DISIDA의 심혈중소실율을 측정하고 이후 백토를 희생하여 절제된 간엽의량을 측정하였다. ^{99m}Tc -DISIDA의 심혈중소실율의 측정은 방사능의 혈중희석으로 인한 오차를 줄이기 위해 방사능의 신장 최고치에서부터 50초 지연된 시점에서 ^{99m}Tc -DISIDA의 간세포추출에 의한 심장혈중 방사능량의 반이 소실되는 시점을 반감 시간으로 규정하여 이를 DI-K50으로 명명하였다.

결 과: 5마리 백토에서 기능적간엽절제량은 각각 25%, 25%, 41%, 52%, 75% 였으며 ^{99m}Tc -DISIDA의 심혈중소실율로 측정된 잔여기능간세포량은 각각 75.1%, 70.8%, 63.0%, 52.2%, 30.8% 였다.

결 론: ^{99m}Tc -DISIDA의 심혈중소실율은 기능간세포량을 평가 할 수 있는 유용한 검사 방법임을 입증하였다.

서 론

최근 간동맥 항암제 주입 및 색전술의 발달로 간암치료에 좋은 성과를 나타내고 있으나 간암환자의 대다수가 간경변증이나 간염 등의 미만성간질환을 동반하고 있어 뚜렷하게 그 간암을 제거 함에도 불구하고 치료 성과가 그렇게 기대 할만큼 좋은 편은 아니다(1-3). 이렇게 예후가 불량한데는 여러가지 원인이 있을 수 있으나(4) 특히 남아있는 정상간조직이 얼마나 되느냐에 따라서 치료 향방을 결정하고 이에 적합하게 치료 기준을 설정하므로써 간암환자의 운명에 도움이 되리라 사려된다. 이에 지금까지 정상간조직의 보유능력을 Child 분류 나 혈청빌리루빈치로 측정하였으나 이는 분류가 단순하고 또는 임계점을 나타내고(5, 6) ^{99m}Tc -RBC나 ^{99m}Tc -O₄ 로 측정한 간혈류동태검사가 있으나 이는 기능적간세포량을 간접적으로 나타내주는 방법으로 그 신뢰성이 낮은 편이다(7, 8). ^{99m}Tc -DISIDA는 분자량이 크고 지방용해성으로 95% 이상이 간세포로 추출되어 담도로 배설되는 특이성을 가진 약물로서 혈중 ^{99m}Tc -DISIDA의 소실율을 측정하므로써 기능적간세포량을

을 나타낼 수 있을 것으로 사려되어 진다(9, 10).

이에 본저자는 간의 부분 절제가 가능한 토끼를 이용하여 토끼 심장에서 소실되는 ^{99m}Tc -DISIDA의 방사능을 감마카메라로 측정하고, 토끼간을 부분적으로 절제하여 절제된 부분만큼 혈중 ^{99m}Tc -DISIDA의 소실율을 측정하므로써 간단하게 기능적간세포량을 측정 할 수있는 방법이라 사려되어 본실험에 임하고자 한다.

재료 및 방법

뉴질랜드산 백토 5마리에서 ^{99m}Tc -DISIDA 5mCi을 이 정맥을 통해 순간주사하고 2초간격으로 4분동안 감마카메라(Siemens Pho/Gamma ZLC75, Siemens, Erlangen, Germany)로 120 동적영상을 얻어 컴퓨터를 이용하여 심장, 간, 콩팥 그리고 방광에 관심영역을 그려 부위별 시간-방사능 곡선을 나타내고 콩팥의 방사능 절정시간에서부터 50초 후에서 방사능이 반으로 소실되는 시간까지의 심장혈에서 제거되는 ^{99m}Tc -DISIDA의 방사능을 곡선의 기울기로 계산하였으며 이는 단일곡선으로 $0.693 / (T_{1/2}) \text{ m}^{-1}$ 로 환산하여 DI-K₅₀이라 하였다(Fig. 1).

이들은 간동맥,문맥및 담도를 결찰하여 기능적간엽절제를 시행하였고 이후 1시간이내 심장혈에서 제거되는 ^{99m}Tc -DISIDA의 방사능소실율을 측정하였으며 이후 토끼를 희생하여 간을 적출한뒤 절제된 간엽의량을 측정하

¹부산대학교 의과대학 방사선과학교실

²Department of Nuclear Medicine, Division of Diagnostic Imaging, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

이 논문은 1993년 8월 23일 접수하여 1993년 11월 19일에 채택되었음

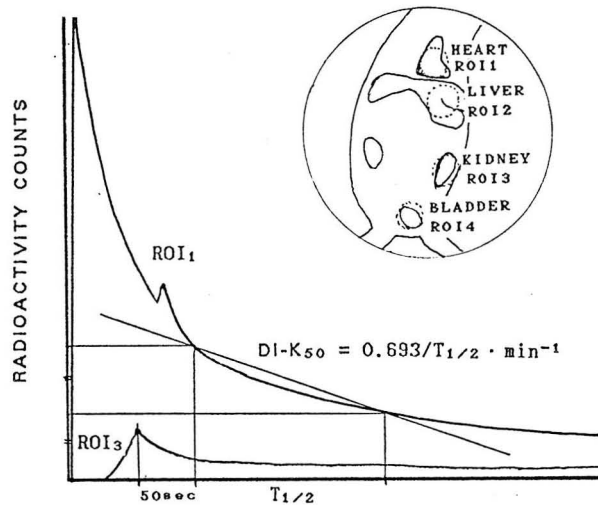


Fig. 1. The scanning for ROIs at the left upper portion and the time-activity curves of the heart and kidney.

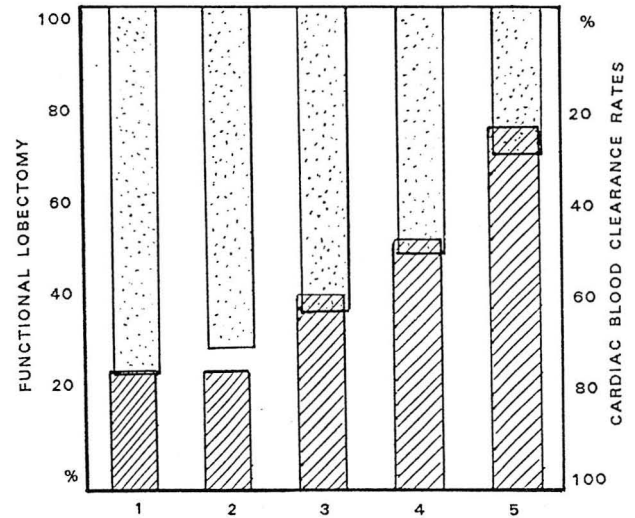


Fig. 2. Comparison for the amount of functional lobectomy and the cardiac blood clearance rates in 5 rabbits

Table 1. Weight Ratio of Each Lobe to Total Liver in 5 Rabbits

Rabbit	Body Wt	Liver Wt	% of Wt			
	gm	gm(%)	Lt. lobe	Central	Rt. lobe	Caudate
1	1220	44.1(3.6)	25.2*	52.1	15.7	7.0
2	1742	55.6(3.2)	25.5*	48.7	14.5	11.3
3	1621	52.7(3.3)	28.4	41.4*	23.1	7.1
4	2004	65.4(3.3)	24.4	52.6*	17.5	5.5
5	1927	61.8(3.2)	23.0*	52.2*	19.0	5.8
Mean	1702.8	55.9(3.3)	25.3	49.4	18.0	7.3

Wt: Weight

*Lobectomized liver

여 백분율로 하였다(Table 1).

결 과

실험백토 5마리의 평균몸무게는 1702.8gm 였으며 희생 후 측정된 총간의 무게는 각각 44.1, 55.6, 52.7, 65.4, 61.8 gm으로 평균 55.9gm 였으며 이는 몸무게의 3.3%였다. 토끼간은 좌엽, 중엽, 우엽 및 내상엽으로 나누었고 이들은 전체간에서 비율이 각각 평균25.3, 49.4, 18.0, 7.3%였다 (Table 1).

^{99m}Tc -DISIDA 주입후 백토심장의 방사능소실율의 측정은 심장에서 방사능 최고치로 부터 50초 후부터 나타나는 심장의 방사능량의 반이 되는 시간까지를 반감시간($T_{1/2}$)로 하였고 이를 분(minute)로 환산하여 1.80, 1.63, 1.72, 1.60, 1.30분이었고 이들의 DI-K_{50}^1 은 각각 0.385, 0.425, 0.403, 0.433, 0.533 이었다. 이들은 각각 25, 25, 41, 52, 75%의 기능적간엽절제를 시행하고 1시간이내 시행한 ^{99m}Tc -DISIDA의 심장 방사능소실의 반감시간($T_{1/2}$)은 각각 2.50, 2.30, 2.73, 3.07, 4.23분 이었으며 이들의 DI-K_{50}^2 은 0.289, 0.301, 0.254, 0.226, 0.164였다. 기능적 간엽절

제를 시행한 후 남아있는 기능간이 나타내는 DI-K_{50}^2 은 기능적간엽절제를 시행하기전의 DI-K_{50}^1 와 비교하여 각각 75.1, 70.8, 63.0, 52.2, 30.8% 로 이들은 기능적간엽절제량과 반비례하였다(Table 2)(Fig. 2).

고 안

우리나라를 포함한 동아시아에는 전염성간염이 만연하고 간경변증환자가 많아 이로부터 이환된 간암이 빈발하며 이런 간암자체를 적극적으로 치료하는 방법들이 개발되고는 있으나 그 치료성과는 기대한 만큼 좋은 편이 아니다(1-3). 이런 간암은 간암세포의 급속한 성장과 분열로 조기 전이 될 수있으므로 물리적인 치료방법이기는 하지만 간동맥화학색전술로 간에서 간암세포의 성장을 억제하고 간암세포를 파괴해야만 한다(11). 그러나 이러한 간암이 있는 간에서 남아있는 기능간조직의 보유능력이나 재생능력을 기대 할 수없는 간경변증이나 활동성간염 등으로 동시 이환되어 있는 경우 간암자체를 파괴하는 물리적 치료 방법이 오히려 더한 악조건으로 치명적인 역할을 할 수도 있을 것으로 사려된다(12). 특히 간암의 경우 간동맥

Table 2. Results of ^{99m}Tc -DISIDA Blood Clearance Rate Following Functional Hepatic Lobectomy

Rabbit	Pre-Op. $T_{1/2}(\text{min})$	DI-K $_{50}^1$ /min	Functional Lobectomy(%)	Post-Op. $T_{1/2}(\text{min})$	DI-K $_{50}^2$ /min	CBCR(DI-K $_{50}$) (%)
1.	1.80	0.385	25 %	2.40	0.289	75.1
2.	1.63	0.425	25 %	2.30	0.301	70.8
3.	1.72	0.403	41 %	2.73	0.254	63.0
4.	1.60	0.433	52 %	3.07	0.226	52.2
5.	1.30	0.533	75 %	4.23	0.164	30.8

DI-K $_{50}$ = $0.693/(T_{1/2}) \cdot \text{min}^{-1}$, Op: Operative

$T_{1/2}$ is the duration time from at a point of 50 sec after the peak time of kidney to the time of the half activity

CBCR(%)=DI-K $_{50}^2$ /DI-K $_{50}^1 \cdot 100$

을 통한 항암색전술로 그 암자체를 파괴하고 암의 성장을 억제하는 데는 수술로 간암을 제거하는 것만큼 좋은 결과를 얻고 있으나 간암환자에서 남아있는 간조직의 기능보유 능력이나 재생능력을 술전에 평가하지 않고는 간동맥을 통한 항암색전술의 치료효과를 정확하게 평가 할 수가 없다(4, 13).

일반적인 간기능검사는 대부분 비정상적인 간기능을 나타내는데 이용되고 있으며 정상간 기능 즉 정상간의 보유 능력이나 간의 재생능력을 평가하는 방법은 그렇게 많지 않다. 혈청빌리루빈은 간기능손상이 미약 할때 정상소견을 나타낼 수 있으며, 간효소의 혈청치가 대부분 간질환이 있을때 비정상적인 소견을 나타내지만 그병의 중증도보다는 저변에 있는 병적상태를 나타낸다(14). 또한 인도사이아닌 그린(Indocyanine green)이나 브롬스플레인(Bromosulphthalein)은 독특하게 간세포에 섭취되나 임상적으로 응용하기에는 방법이나 기술적으로 어려운 점이 많다(15-17). 간에서 합성되는 알부민의 혈청치는 순수한 간세포기능을 나타내고 있으나 이는 변화가 늦고 또한 전구물질의 배설과 흡수율에 따라 영향을 받는다. 간경변증시 간기능의 중증도를 나타내기위한 Child 분류가 응용되고 있으나 이는 여러가지 검사가 필요하고 간기능상태의 정량적인 평가방법이 되지 않는다(5, 6). 그러나 핵의학적검사 방법으로 ^{99m}Tc -DISIDA는 임상적으로 적용하기가 쉽고 간단하며 정량적측정이 가능하며 또한 높은 간신추출율과 혈청빌리루빈에 경쟁적 억제를 받지 않기 때문에 정상간기능을 평가하는데 가장 이상적인 약물로 평가되어진다(18). ^{99m}Tc -DISIDA를 이용한 간기능의 정량적 측정방법은 시간에 따라 간세포로 섭취되어 담도로 배설되는 ^{99m}Tc -DISIDA의 양을 측정하는 직접적인 방법과 혈중에서 간으로 추출되어 사라지는 ^{99m}Tc -DISIDA의 양을 측정하는 간접적인 방법이 있다(9, 18). 저자의 경우 방법이 단순하고 짧은 시간내에 측정이 가능한 심장혈중 ^{99m}Tc -DISIDA의 방사능 소실율을 측정하므로써 간접적인 간기능을 평가하였다. ^{99m}Tc -DISIDA가 간으로 배설되는 것을 수학적인 모델로 나타내기 위해서는 이러한 진행에 관여하는 생리적 과정의 설명이 필요하며 혈중으로 들어간 ^{99m}Tc -DISIDA는 간동맥과 간문맥을 통해 간동양혈관으로 운반되어 세포막의 독특한 담체와 결합하기 위하여 내피상(endothelial

lining)에 있는 작은 구멍을 통하여 확산되어 간세포막을 지나 세포내에 전달된다고 한다. 한번 간세포내에 들어가면 여러 효소에 의하여 결합될 수도 있으며 그리고는 대사된다고 한다. 이런 방사성화합물의 배설은 활동성운반을 통해 배설되며 간내담도에서 방사성화합물은 담즙분비(choleresis)를 통해 간외담관으로 들어 간다고 한다. 한번 장관내로 들어가면 ^{99m}Tc -DISIDA는 장-간의 재순환으로 들어가지 않고 효과적인 제거가 된다고 한다(19, 20).

혈중으로 투여된 ^{99m}Tc -DISIDA의 방사능이 나타내는 시간-방사능곡선에는 자연로그상 이중의 직선을 나타내는데 초기경사진직선은 ^{99m}Tc -DISIDA가 체내혈중에서 희석되고 세포외공간(ECF)으로 등가상태를 유지하면서 간, 신장추출도 일어나므로 심한 경사를 나타내는 혈중소실율을 나타내고 이후 체내 골고루 분포한 방사성화합물이 일정한 비율로 간, 신장으로 추출되므로서 완만한 경사를 나타내는 혈중소실율을 나타낸다(21). 이러한 과정이 일률적으로 일어난다고보고 이를 한가지 수학적모델로 나타내는 간단한 방법이 있고, ^{99m}Tc -DISIDA 약물이 혈관내와 혈관외공간과 간내로 상통하고 또한 혈관내와 혈관외공간과 신장과 상통하며 간내에서 약물은 혈류로 들어 갈 수도 있고 담즙으로도 나갈 수도 있는 여러가지 구획모델로 나타내는 복잡한 방법이 있다. 한번의 실험으로 정량적 간기능을 측정하기에는 구획모형사이 전환점이 문제가 된다. 그러나 동일자료상 기준의 실험치에서 다른 상태의 실험치를 비교한다면 이는 복잡한 구획모델을 이용하지 않아도 같은 결과를 얻을 수있다. 따라서 저자는 임상적으로 응용하기에 간단하고 정확한 결과를 얻을 수있는 방법으로 ^{99m}Tc -DISIDA를 혈중으로 주입한 후 간과 신장으로 추출되는 구획모형사이의 전환점을 피하기 위해 신장에서의 최고치로부터 50초후에서 ^{99m}Tc -DISIDA의 심장혈중 방사능소실 반감기를 측정하였다. 이러한 방법으로 5마리 토끼를 이용한 실험에서 그 결과는 예상한바 대로 정확한 잔여기능간세포량을 나타내주었으며 이로써 ^{99m}Tc -DISIDA를 이용한 방사능의 심장혈중소실율의 측정은 간단하며 정확한 기능간세포량을 나타내는 검사라 할 수있고 임상적으로 미만성간질환을 동반하고 있는 간암환자에서 간기능보유능력이나 치료후 간기능회복 평가 및 간절제술이나 간이식술후 간기능 재생능력을 평가하는데도 도움이 되리

라 사려된다.

참 고 문 헌

- Okuda K, Obtsuki T, Obata M. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* **1985**;56:918-928
- Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, Doffoel M, Bockel R. Transcatheter Oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: results of a western comparative study in 60 patients. *Hepatology* **1991**; 13(3):427-433
- MacIntosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* **1992**;174:245-254
- 김병호, 이준우, 이영준, 남상화, 문태용, 김병수: 간동맥 항암-Lipiodol 주입으로 치료한 간세포암 환자의 생존율에 관여하는 요소. *대한방사선의학회지* **1991**;27:458-464
- Alber I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scandinavian J of Gastroenterology* **1989**;24(3):269-276
- Rossi L, Milani A, Marra L, Siciliano M. Grading scores and survivorship functions in liver cirrhosis: a comparative statistical analysis of various predictive models. *Hepatogastroenterology* **1986**;33(6):240-243
- Biersack HJ, Torres J, Thelen M, et al. Determination of liver and spleen perfusion by quantitative sequential scintigraphy: Results in normal subjects and in patients with portal hypertension. *Clin Nucl Med* **1981**;6:218
- 김일영, 유형식, 이종태, 박창윤. 동맥혈화지표(Arterialization Index)를 이용한 간경화증의 혈류측정. *대한핵의학잡지* **1983**;17(2):19
- 이미숙, 유형식, 이종태, 박창윤. ^{99m}Tc -DISIDA 혈류제거율에 의한 간기능의 분석. *대한방사선의학회지* **1983**;19:546-555
- Klingensmith III WC, Spitzer VM, Fritzberg AR, Kuni CC. The normal fasting and postprandial diisopropyl-IDA Tc-99m hepatobiliary study. *Radiology* **1981**;141:771-776
- Ito T, Ikeda N, Sue K, Ukida M, et al. Immunotherapy using Freund's adjuvant and recombinant interleukin-2 combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterologica Japonica* **1989**;24(4):386-392
- Paquet KJ, Koussouris P, Mercado MA, Kalk JF, Muting D, Rambach W. Limited hepatic resection for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma: a prospective study. *British Journal of Surgery* **1991**;78(4):459-462
- Nakao N, Kamino K, Minura K, Takayasu Y, Ohnishi M, Miura T. Transcatheter arterial embolization in hepatocellular carcinoma: a long-term follow-up. *Radiation Medicine* **1992**;10(1):13-18
- Fraser IA, Shaffer P, Staubus AE, Tuttle S, Carey LC and Ellison EC. DISIDA kinetics measure liver function in dogs. *Nuclear Medicine Communications* **1989**;10:435-447
- Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* **1961**;2:43-57
- Merkel C, Bolognesi M, Finucci F, et al. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* **1989**;9(1):16-22
- Brown CH, Glaser O. Radioactive rose bengal liver function. *J Clin Lab Med* **1986**;48:454-462
- Pauwels S, Piret L, Schoutens A, Vandermoten G, Beckers C. Tc-99m diethylIDA imaging: clinical evaluation in jaundiced patients. *J Nucl Med* **1980**;21:1022-1028
- Gambhir SG, Hawkins RA, Huang SC, et al. Tracer Kinetic Modeling Approaches for the Quantification of Hepatic Function with Technetium-99m DISIDA and Scintigraphy. *J Nucl Med* **1989**;30:1507-1518
- Hernandez M, Rosenthal L. A cross-over study comparing the kinetics of Tc-99m labeled diethyl- and diisopropyl-IDA. *Clin Nucl Med* **1980**;5:352-358
- Chervu LR, Nunn AD, Loberg MD. Radiopharmaceuticals for hepatobiliary imaging. *Semin Nucl Med* **1982**;12:5-12

Measurement of Functioning Hepatocyte Mass using Cardiac Blood Pool Clearance Rates of ^{99m}Tc -DISIDA

Tae-Yong Moon, M.D., Kook-Sang Han, M.D., Chang-Ho Choi, M.D.,
Byung-Soo Kim, M.D., E. Edmund Kim, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Pusan National University

Purpose: The authors investigated the ability of cardiac blood pool clearance rates (CBCR) of ^{99m}Tc -DISIDA in the measurement of functioning hepatocyte mass.

Materials and Methods: We measured the volume of lobectomized liver after completion of postoperative scanning with CBCR of ^{99m}Tc -DISIDA in 5 rabbits who the functional hepatic lobectomy performed by ligation of hepatic artery, portal vein and biliary tracts. Regarding the measurement of CBCR of ^{99m}Tc -DISIDA, we set the time which was decreased to the half of the clearance amount of the cardiac radioactivity by hepatic extraction of ^{99m}Tc -DISIDA at the point of 50 sec after the renal peak of the radioactivity to prevent confusing with the blood dilution of the radioactivity, that have called DI-K₅₀.

Results: The results were followed that the volumes of the functional hepatic lobectomy in 5 rabbits were 25%, 25%, 41%, 52%, 75% and the residual functioning hepatocyte masses measured by CBCR of ^{99m}Tc -DISIDA were preserved to 75.1%, 70.8%, 63.0%, 52.2%, 30.8% respectively.

Conclusion: we made decision that CBCR of ^{99m}Tc -DISIDA was useful to evaluate the functioning hepatocyte mass.

Index Words: Liver, radionuclide studies

Radionuclide imaging, experimental

Address reprint requests to : Tae-Yong Moon, M.D., Department of Radiology, College of Medicine, Pusan National University
10 Ami-dong 1ga, Seo-ku, Pusan, 602-739 Korea. Tel(051) 240-7387

● 1994년도 전공의 평가고사

1. 일 시 : 1994년 5월 14일(토)
2. 장 소 : 지역별 실시

● 1994년도 제50차 대한방사선의학회 학술대회 및 총회

1. 일 시 : 1994년 10월 20일(목) ~ 22일(토)
2. 장 소 : 호텔 롯데월드

● 1994년도 추계 전공의 연수교육

1. 일 시 : 1994년 10월 23일(일)
2. 장 소 : 서울
3. 주 제 : Use of Computer in Radiology

● 대한방사선의학회지 발간에 관한 안내

1. 대한방사선의학회지는 '94년부터 매월 발행합니다.
2. 논문은 심사가 완료되는 순서로 게재되며 논문이 일찍 제출되어도 심사가 늦으면 학회지 게재가 늦어 집니다.
3. 전공의의 전문의시험 응시자격을 위한 논문은 응시서류 제출시 별책을 제1저자 원저1편과 공저자 2편을 제출하여야 합니다(단, 증례보고와 논문게재 확인 증명서는 안됨).

● 주소 이전회원에게 알림

대한방사선의학회지를 수취하시던 주소가 변경된 회원은 변경 즉시 인적사항(성명, 소속, 현주소, 전화번호, 우편번호등)을 적어 아래 주소로 연락하여 주시기 바랍니다.

11000-11916

서울시 중구 을지로6가 18-12 두산개발빌딩 238호

대한방사선의학회 Tel 273-8054, Fax 274-0987