대한방사선의학회지 2002;47:51 - 59

가토 간 VX2 암종의 Gadobenate Dimeglumine 조영증강 MRI: 지연기 영상의 유용성과 적합한 영상기법의 선택[1]

조승일 · 이정민 · 김영곤 · 김종수

목적: 가토의 간에 이식한 VX - 2 암종을 이용해 간 특이적 조영제인 Gadobenate dimeglumine 의 지연기 영상의 유용성을 평가하고 이를 위한 적절한 영상기법을 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 총 11마리의 가토의 간에서 12개의 VX2 암종을 대상으로 하였다. 1.5T 자기공명영상기기를 이용하여 조영 전 T1강조영상과 T2강조영상을 얻고, Gadobenate dimeglumine 0.1 mmol/kg을 정맥주입 후 0 - 30초(동맥기), 31 - 60초(문맥기), 그리고 40분(지연기)에 T1 강조영상을 얻었다. 정량적 분석을 위해, 각 시기별 간실질의 신호대잡음비(signal to noise ratio, SNR), 종괴의 SNR, 종괴와 간실질간 대조잡음비(lesion to liver contrast noise ratio, CNR)를 비교 분석 하였고 정성적 분석은 종괴의 명확도, 묘출도, 인공물의 정도, 혈관의 해부학적 명확도를 두명의 경험있는 방사선과 의사가 합의하에 평가하였다.
결과: Gadobenate dimeglumine 조영 후, 지연기에 간의 SNR은 조영전, 동맥기, 문맥기에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.05$). 지연기 영상에서 종괴의 SNR 은 조영 전 영상에 비해 유의하게 증가하였으나($p<0.05$) 동맥기나 문맥기 영상과는 차이가 없었다. 종괴의 CNR은 조영전이나 문맥기에 비하여서는 유의한 증가를 보였으나($p<0.05$) 동맥기와는 유의한 차이를 보이지 않았다. 지연기 영상에서 병변의 묘출도는 조영전, 동맥기, 문맥기 영상에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 병변의 명확도와 혈관의 해부학적 명확도는 동맥기와는 유의한 차이를 보였으나($p<0.05$) 조영전이나 문맥기와는 유의한 차이를 보이지 않았다. 조영 후 영상기법간의 비교에서는 T1강조 - 2차원 경사에코 영상과 지방포화 T1강조 - 2차원 경사에코 영상이 스핀에코 기법에 비해 간실질의 SNR, 종괴의 SNR, CNR에서 모두 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.05$).
결론: Gadobenate dimeglumine 의 지연기 영상은 간 실질의 SNR, 병변의 CNR을 높여 병변의 명확도와 묘출도를 향상시켰으며 병변의 검출률의 향상에 기여할 것으로 생각된다. 또한 지연기 영상을 위해서는 경사에코 영상이 스핀에코 영상보다 우수하였다.

간의 악성종양은 원발성이나 전이성 여부에 상관없이 수술이나 경피적치료술등의 발전으로 적극적인 치료가 이루어짐에 따라 조기발견의 중요성이 대두되고있다. 초음파나 컴퓨터 단층촬영만으로는 크기가 작은 간 종괴의 검출에 민감도가 떨어지며 1 cm미만의 결절에 대하여 40 - 60%의 검출율을 보였다는 보고가 있다 (1 - 3). 자기공명영상(magnetic resonance imaging: 이하 MRI)은 매우 우수한 연부조직 대조도로 인하여 국소성 간 병변의 검출율을 높이고 특성화 하므로 널리 사용되고 있다 (4 - 6). 또한, 1984년 Gd - DTPA(Gadopentate, Magnevist, Schering AG, Berlin, Germany)가 처음으로 사람에게 사용 허가된 이후 개발된 몇몇 gadolinium based MR 조영제는 Gd - DTPA, Gd - HP - DO3A(gadoteridol, ProHance, Bracco SpA, Milano, Italy), Gd - DOTA (gadoterate, Dotarem, Guerbet, Aulnay - sous - Bios, France), Gd - DTPA - BMA(gadodiamide, Omniscan, Nycomed, Oslo, Norway) 등이 있으며, 이들의 사용으로 MR 영상의 질적 향상을 가져오게 되었다 (7). 그러나, 이들은 비록 킬레이트 화합물의 구조는 다르나, 세포 외액 (extracellular fluid, ECF) 조영제로서 이완성(relaxivity), 분포(biodistribution), 그리고 작용의 기전(mode of action) 등은 비슷하며 정상 간 조직과 병변에 모두 분포하기 때문에 간 병변간 대조도(liver to lesion contrast)는 비 평형기의 관류량에만 의존하여 왔다 (4). 따라서 이들 조영제들의 효과는 비평형기의 매우 짧은 시간에 국한되며 이를 위해서는 영상획득시간이 짧

[1]전북대학교병원 진단방사선과
이 논문은 2002년 2월 27일 접수하여 2002년 5월 17일에 채택되었음.

은 기법과 이를 시행할 수 있는 MR기종이 필요하다(4, 5).

이러한 세포 외 조영제(ECF contrast agent)의 단점을 보완하고 간종양의 특성화에 도움을 주기 위하여 간조직의 특정세포에 흡수되는 간특이조영제(liver specific contrast agent)가 개발되어 사용되어왔다 (4). 이들 중 간 조직의 쿠퍼(Kupffer)세포에 섭취되는 철분조영제(ferumoxides: Advanced Magnetics, Cambridge, Mass, U.S.A.)나 간세포에 섭취되는 망간조영제 (Mangafodipir trisodium, Teslascan: Nycomed, Wayne, Pa) 등이 사용되고 있으며 이들을 이용한 간 MRI는 진단적 가치를 한단계 향상 시켰으나 병변의 특성화를 위한 역동기 영상을 얻거나 종양의 혈류 역동학적 정보를 알기 위해서는 세포 외 조영제의 사용이 추가로 필요한 경우가 많다.

간특이조영제 중 Gadobenate dimeglumine(Gd-BOPTA, MultiHance; Bracco, Milano, Italy, 이하 Gd-BOPTA)은 기본적으로 세포 외 조영제의 모든 특성을 가지고 있으며 주입량의 3-5%는 기능이 있는 간세포에 섭취되며 매우 강한 T1 이완성을 가지고 있어 간실질의 조영 증강을 강하게 오랫동안 유지시키고, 지연기 영상에서 전이암과 같은 비간세포성 종양의 검출율을 높일 수 있다는 보고가 있다 (5, 7-9).

이에 저자들은 토끼간에 실험적으로 간 종양을 유발하여 Gd-BOPTA의 지연기 영상의 유용성을 조영 전 영상, 동맥강조기와 문맥강조기 영상과 비교평가하고 이를 위한 가장 적절한 영상기법을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

실험동물 및 VX2 암종의 배양 및 종양의 이식

체중 3 kg 내외의 총 15마리의 가토(New Zealand white rabbit)를 대상으로 하였다. 실험 종양은 서울대학병원으로부터 제공받은 VX2 암종을 이용하였다 (10). 마취는 Ketamine (50 mg/kg), Xylazine (5 mg/kg) 을 5:1 비율로 섞어 1 cc/kg를 근육 주사하여 유도하였고 추후 마취의 유지를 위해 Ketamine 10 mg을 추가로 주사하였다. 감염의 예방을 목적으로 시술 전에 광범위 항생제인 cephazolin (CEPHAMEZIN® Inj. ;동아제약, 서울, 한국) 25 mg/kg 을 토끼의 이정맥으로 주사하였다. 제공받은 VX2 암종은 가토의 대퇴부에 이식되어 있었으며 이를 무균적으로 적출하여 중심 괴사부위는 제거하고 남은 피막부위의 고형조직을 채취하여 Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (GibcoBRL, Life Technologies, Gaithersburg, MD, U.S.A. 이하 PBS) 세포배양 용액 속에서 작게 조직 절편을 만들어 24G주사침이 달린 1 cc주사기로 0.5 cc정도를 가토의 대퇴부의 피하지방층에 이식하는 방법으로 계대배양을 지속시켰다. 약 4주일이 경과하여 만져질 정도가 되면 중심부 괴사를 제거하고 얇은 층의 살아있는 종양을 가위로 적출하여 PBS용액과 혼합한 후 가위 및 수술칼을 이용하여 1×1×1 mm 크기로 자른 VX2 암종 2-3 조각을 18 gauge 셀딩거 바늘(seldinger needle)의 표피 내에 넣어놓은 다음 0.035인치 혈관 조영용의 가이드 와이어를 밀대로 이용하여 종양을 밀어넣었다. 12마리의 가토에 대해서는 중앙 복부 절개를 시행하여 간을 노출시킨 후 영상이 용이한 간 좌엽의 두 곳에 종양을 이식한 뒤, 이후 간 밖으로 종양이 유출되는 것을 차단하기 위해 젤폼 스펀지를 밀어 넣었다. 3마리의 가토에 대해서는 개복을 하지않은 상태로 가토의 상복부의 털을 제거한 뒤 초음파 기기로 간 좌엽을 확인한 후 개복 후 직접 이식법과 같은 방법으로 경피적으로 이식하였다 (11).

이식 2주 후 나선형 CT를 이용하여 종양의 존재유무를 확인하였고, 총 15마리 중 CT상 종괴가 보였던 11마리를 대상으로 2일 이내에 MRI 촬영을 실시하였다.

MR 영상

영상은 1.5T 초전도형 자기공명 영상기기(Magnetom Vision or Magnetom Symphony; Siemens, Erlagen, Germany) 에서 무릎관절(Knee) 코일을 사용하여 얻었다. 0.5 mol/L 의 Gd-BOPTA 0.2 mL/kg(0.1 mmol/kg)를 미리 확보한 이정맥을 통하여 직접 손으로 약 1 ml/sec 속도로 bolus injection 하였고 이후 5 cc의 생리식염수를 추가로 주입하였다. 조영 전 과 지연기 영상을 위해 T1 강조- 2차원 고속저각획득 영상(T1- weighted 2-dimensional fast low angle shot(FLASH), 이 하 Fla2d, TR/TE/number of excitation(NEX)/flip angle 105/5/4/70, field of view(FOV) 150×115 mm, Matrix 256×115, slice thickness(ST) 3 mm), 지방포화 T1강조- 2차원 고속저각획득 영상 [Fat saturation T1-weighted 2-dimensional fast low angle shot (FLASH), 이하 Fla2d fs, TR/TE/ NEX/FA 223/5/4/70, FOV 150×115 mm, Matrix 256×115, ST 3 mm], T1 강조- 스핀에코영상 [T1-weighted spin echo, 이하 T1SE, TR/TE/NEX/FA 360/12/3/90. FOV 50×115, Matrix 256×115, ST 3 mm], T2 강조-터보스핀에코 영상[T2-weighted turbo-spin-echo, 이하 T2TSE, TR/TE/ NEX/FA 3100/1104/4/150, FOV 150×115 mm, Matrix 256×115, ST 3 mm] 영상을 얻었다. 역동적 영상(dynamic study)은 조영제 주입 후 0-30초와 31-60초에 Fl2d로 영상획득을 2회로 하여 얻었으며, 지연기 영상은 조영제 주입 후 40분에 위의 네 가지 기법을 모두 이용하여 얻었다. 토끼의 동맥기 영상 획득은 이 연구의 초기실험에서 일부 토끼를 대상으로 시행한 관류영상에서 조영제가 간에 도달하는 평균시기가 조영제 주입 13초 내외이었고, k-공간의 중심부에코의 획득시간과 조영제가 간에 도달하는 시기를 일치하기 위하여 주입과 동시에 영상을 획득하였다. 영상획득횟수를 1회로 한 경우 호흡과 관련한 많은 허상으로 인하여 영상이 질이 매우 불량하여 영상획득횟수를 2회로 하였으며, 영상획득기간은 30초였다 (Unpublished data).

MRI상 검출된 종양의 크기측정은 영상저장전송시스템(PACS: Mediface, Seoul, Korea)에서 제공하는 측정기(electrical caliper)로 컴퓨터 모니터에서 직접 측정하였으며, 적출된 간에서의 종양의 크기측정은 직접 자를 이용하여 종양의

장경과 단경을 얻었다. 이 중 모든 영상기법에서 확인 가능하였고 크기가 10 mm이상이고 주변에 비교가 가능한 간실질이 충분한 12개의 종양을 대상으로 정량적 분석과 정성적 분석을 하였다.

영상분석

정량적 분석

총 4가지 영상기법에서 Gd - BOPTA 조영 전후의 간 실질과 병변, 배경잡음의 신호강도를 동일한 횡단면의 같은 위치에서 관심부위(region of interest, 이하 ROI)를 설정 후 측정하였다. ROI 의 측정은 병변과 주위 정상간 내에서 가능한 한 가장 큰 환형ROI를 설정하였고 큰 혈관이나 움직임에 의한 인공물이 있는 부위는 피하였다. 배경잡음의 신호강도는 위상부호화방향(phase encoding direction) 인 복부표면의 전 후 공간에 환형의 관심부위를 설정하였다. 이 기본 수치를 이용한 정량적 분석을 위해 사용한 지표 중 조영 전후의 간 실질과 종양의 신호잡음비(signal to noise ratio: 이하 SNR)와 종양과 주변 간 실질의 대조잡음비(contrast to noise ratio: 이하 CNR)는 다음과 같은 공식을 이용하여 구하였다. SNR = 종양(간실질)의 신호강도/ 배경잡음의 표준편차, CNR = (종양의 신호강도 - 정상간 실질의 신호강도)/ 배경잡음의 표준편차. 이들 변화에 대한 통계적 유의성은 조영 전후의 변화는 paired - samples T - test, 각 영상기법간의 비교는 ANOVA test로 하고 post Hoc test는 Scheffe 방법을 이용하여 계산되었으며 p 값이 0.05 이하일 때 유의성을 두었다.

정성적 분석

4가지의 MR 기법으로 얻은 영상들에서 병변의 명확성(Lesion conspicuity), 인공물의 정도(Imaging artifact) 및 병변의 묘출도(Lesion delineation), 혈관의 해부학적 명확도(Vascular anatomy)에 대해 두 명의 방사선과 전문의의 합의하에 평가불가(unacceptable, 1), 불량(poor, 2), 보통(fair, 3), 양호(good, 4), 우수(excellent, 5) 의 다섯 단계로 나누어 얻어진 점수를 평균화 하여 비교하였다. 영상기법 별 비교시 조영 전후의 비교는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였고 영상 기법간의 비교는 Kruskal - Wallis test 와 Dunn's procedure를 이용하였다.

결 과

11마리의 토끼에서 부검 상 총 32개의 독립된 경계를 가지는 종양이 검출되었으며, 이 들 중 MRI 상 총 23개 (72%)의 종양이 검출되었고 MRI 상 검출된 종양의 최대 직경은 0.51 - 2.1 cm(평균 1.14 cm)이었으며 5 mm 이하크기는 4예 였고 나머지는 1 cm 이상이었다.

정량적 분석

Gd - BOPTA 조영 후 40분에 얻은 지연기 영상의 간의 SNR(103.4±21)은 조영전(61.3±9.6), 동맥기(81.3±24), 문맥기(73.8±21)에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다 (p<0.05) (Fig. 1). 지연기 영상의 종괴의 SNR(59.6±18)은 조영 전에 (37.9±5.6)비해서는 유의하게 증가하였으나 (p<0.05), 동맥기(45.0±18)나 문맥기(50.0±16)와는 차이가 없었다. CNR은 지연기 영상(- 38.1±14)에서 조영전(- 20.5±7.5)과 문맥기(21.4±18)에 비하여서는 호전되었으나 (p<0.05), 동맥기(- 28.5±19)와는 통계학적인 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

영상기법 별로 보면 조영 전에 비하여 Gd - BOPTA 조영 후 지연기 영상에서의 간실질의 SNR, 종괴의 SNR 과 CNR 은 TSE를 제외한 3가지의 T1강조영상기법에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다 (Table 2). 조영전 간실질의 SNR은 모든 영상기법 간에 차이가 있었으며 Fla2d fs 가 가장 높았고 TSE에서 가장 낮았다. 조영전 CNR은 Fla2d 와 Fla2d fs 에

Table 1. Quantitative Analysis: SNR, CNR at Each Phase

	Pre	Arterial	Portal	Delay
SNR(Liver)	61.31±9.60*	81.35±23.75*	73.80±21.23*	103.41±28.61
SNR(Mass)	37.88±5.63*	44.94±17.94	50.02±16.10	59.57±17.96
CNR	- 20.72±7.50*	- 28.50±18.91	- 21.44±18.18*	- 38.11±13.86

Note- Numbers are mean±standard deviation.
* - Mean SNR or CNR was lower than those of delayed image (p < 0.05)

Table 2. Quantitative Analysis: SNR of Liver and Mass, CNR of Precontrast and Delayed Image of Various Sequences

MR sequence	Liver SNR		Mass SNR		CNR	
	pre	delay	pre	delay	pre	delay
FLASH 2D	61.3±10	103.4±29*	37.9±63	59.6±18*	- 20.7±54	- 38.1±14*
FLASH 2D fs	72.6±13	118.4±29*	50.9±10	80.1±22*	- 20.3±10	- 30.8±18*
T1-SE	32.7±71	59.6±12*	22.1±61	37.7±10*	- 11±21	- 20.5±72*
T2-TSE	9.2±32	9.3±33	24.5±62	28.3±10	15.3±51	19.4±80

Note - Numbers are mean±standard deviation.
* - Mean SNR or CNR of delayed image was increased (p < 0.05) than those of precontrast

서 가장 좋았다.

조영 후 간실질의 SNR은 Fla2d와 Fla2d fs에서 SE 나 TSE에 비해 유의하게 높았다 (p<0.05). 조영 후 종괴의 SNR은 Fla2d fs에서 가장 높았으나 통계적인 유의한 차이는 보이지 않았다. 조영 후 절대값 CNR은 Fla2d가 가장 높았고 다음으로 Fla2d fs였으며 SE와 TSE 는 통계적으로 유의하게 낮았다 (p<0.05) (Table 2).

정성적 분석

병변의 묘출도는 지연기 영상(3.8±0.5))이 조영 전(2.8±1), 동맥기(2.0±1), 문맥기(2.8±1)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.05) (Table 3) (Fig. 1). 지연기 영상에서 병변의 명확도와 혈관의 해부학적 명확도는 동맥기와는 유의한 차이를 보이며 높았으나 (3.8±1 vs 2.3±0.6, 3.3±1 vs 2.2±1) (p<0.05), 조영전 이나 문맥기와는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 인공물의 정도는 시기별 차이를 보이지않았다.

지연기 영상에서 병변의 명확도와 묘출도는 Fla2d와 Fla2d fs에서 조영전에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.05). 지연기 영상에서 병변의 명확도는 Fla2d(3.8)에서 가장 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았으며 인공물의 정도는 Fla2d fs(3.5)에서 가장 우수하였고 SE와 TSE 에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다 (p<0.05). 병변의 묘출도는 Fla2d(3.8)가 가장 높았으며 TSE(2.7) 에 비해서는 유의하게 높았으나 (p<0.05) 나머지 기법과는 유의한 차이를 보이지않았다. 혈관의 해부학적 명확도는 SE (4.0±1)에서 가장 좋았으나 Fla2d(3.3±1), Fla2d fs(3.0±1)과는 통계적으로 차이를 보이지않았고 TSE(1.6±1)는 나머지 3가지 기법에 비해 유의하게 나빴다 (p<0.05) (Table 4).

이 연구에서 종양의 검출율을 직접 비교 하지는 않았으나, 대상군의 11마리 토끼 중 1마리에서 조영전이나 조영 후 역동기 영상에서 보이지 않았던 3개의 종양을 지연기 영상에서 발견할 수 있었으며, 그 크기는 모두 5 mm이하 였다 (Fig. 2). 다른 10마리에서는 조영전이나 조영 후 역동기 영상, 지연기 영상에서 보였던 종양의 수는 모두 일치하였다.

고 찰

가돌리늄 조영제는 정맥 주사 후 수분 이내에 종양과 간 실질 모두에 비슷한 정도로 조영제가 분포함으로 인하여 효과적인 병변의 검출을 위해서는 매우 짧은 시간 내에 영상을 획득하여야 하는 단점이 있었으나 최근 MR기기의 급격한 발전으로 급속영상이 가능해짐에 따라 조영 전 영상에 비하여 영상의 질이 향상되고 병변의 검출 및 특성화에 큰 도움이 된다 (4, 12). 그러나, 관류결손이나 증가 등의 관류이상을 동반하는 간경변증환자에서나 전이암과 같은 저혈관성 종양의 경우 병변의 검출이 어려울 수 있다 (13, 14). 근래 많이 사용되는 간특이적 조영제인 Teslascan이나 Ferumoxide 등의 간 특이적 조영제는 간의 특정세포에 흡수됨으로 인하여 국소 간종괴와 간실질간의 대조도를 향상시켜 병변의 검출율을 향상시키나, 역동적 검사를 할 수 없어 종양의 혈류 역동학적 (hemodynamic) 정보나 병변의 특성화에는 도움을 주지 못한다 (4, 14).

Gd - BOPTA는 양성의 T1 조영제로 상당히 안정적인 octadentate coordination sphere around the gadolinium ion 이며, 생화학적 특성은 가돌리늄과 같은 세포 외 조영제와 유사하다 (7). 그러나 주입 후 처음 수분 동안의 분포는 세포 외 조영제와 비슷하나 칠레이트 구조에 벤젠고리를 포함하는 사슬이 있어 주입량의 3 - 5%가 간세포에 선택적으로 섭취되어 담도계로 배설되며, 기존의 세포 외 조영제보다 거의 두배

Table 3. Qualitative analysis: Lesion Conspicuity, Imaging Artifact, Mass Delineation, Vascular Anatomy at Each Phase

	Precontrast	Arterial	Portal	Delay
Lesion conspicuity	3.10±1.00	2.25±0.62*	3.25±0.97	3.83±0.72
Imaging artifact	2.25±1.22	2.08±0.79	2.08±1.00	3.08±1.08
Mass delineation	2.75±0.87*	2.00±0.60*	2.83±0.83*	3.75±0.45
Vascular anatomy	2.83±1.03	2.17±0.83*	3.08±0.79	3.25±0.75

Note - Numbers are mean±standard deviation.
* - There was significant difference (p < 0.05) compared with delayed image.

Table 4. Qualitative analysis: Lesion Conspicuity, Imaging Artifact, Mass Delineation and Vascular Anatomy of Various Sequences

MR sequence	Lesion conspicuity		Imaging artifact		Mass delineation		Vascular anatomy	
	pre	delay†	pre†	delay	pre†	delay	pre	delay
FLASH 2D	3.1±1	3.8±1*	2.3±1	3.1±1*	2.8±1	3.75±1*	2.9±1	3.3±1
FLASH 2D fs	2.6±1	3.2±1*	2.7±1	3.5±1	2.3±1	3.25±1*	2.8±1	3.0±1
T1-SE	2.8±1	3.1±1	2.3±1	2.4±1	2.5±1	3.0±1	3.9±1	4.0±1
T2-TSE	3.5±1	3.1±1	2.25±1	2.1±1	2.8±1	2.7±1	1.5±1	1.6±1

Note- Numbers are mean±standard deviation
* - Delayed image was significantly better (p < 0.05) than those of precontrast image.
†- There was no difference between groups.

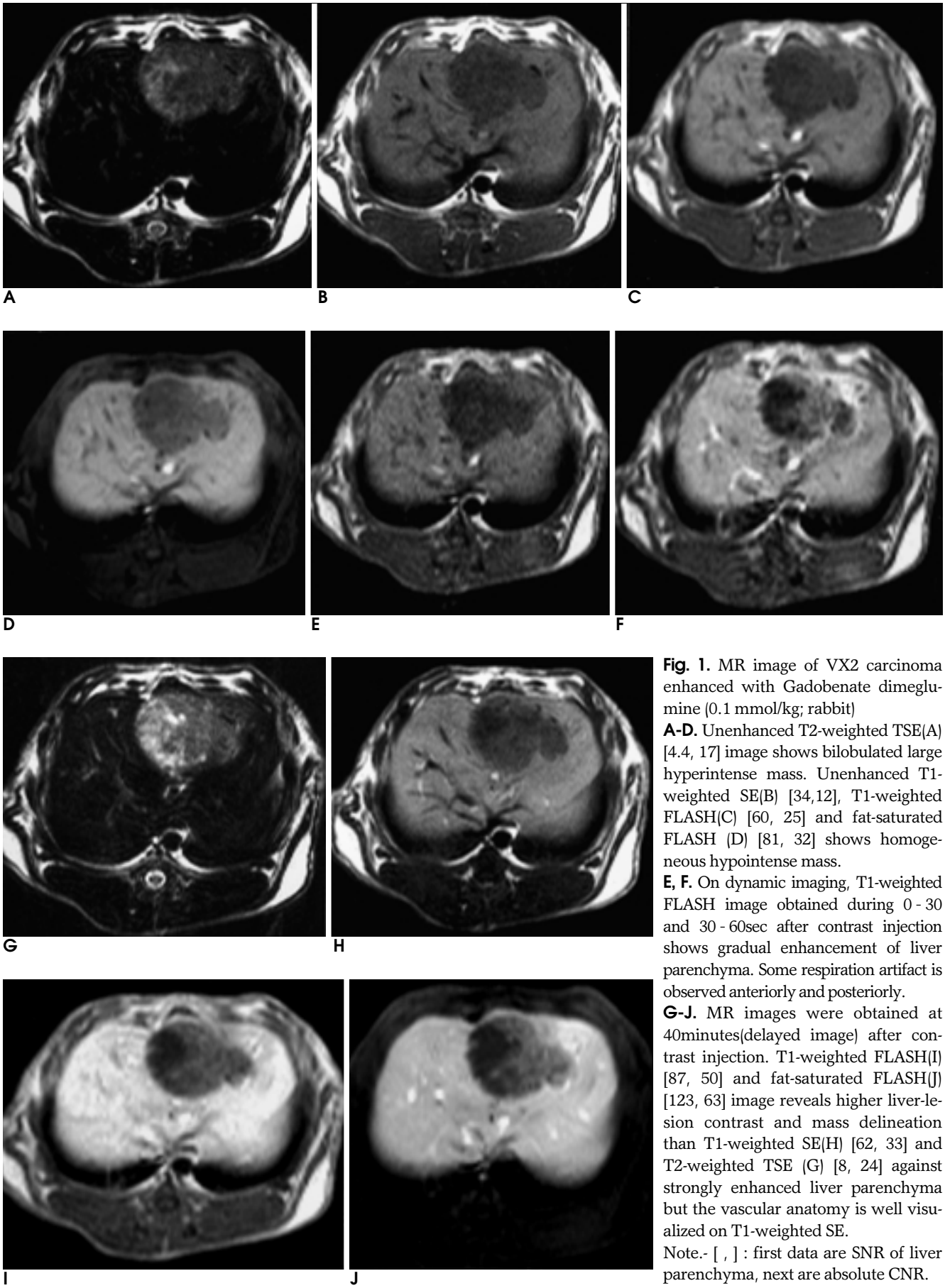

Fig. 1. MR image of VX2 carcinoma enhanced with Gadobenate dimeglumine (0.1 mmol/kg; rabbit)

A-D. Unenhanced T2-weighted TSE(A) [4.4, 17] image shows bilobulated large hyperintense mass. Unenhanced T1-weighted SE(B) [34,12], T1-weighted FLASH(C) [60, 25] and fat-saturated FLASH (D) [81, 32] shows homogeneous hypointense mass.

E, F. On dynamic imaging, T1-weighted FLASH image obtained during 0 - 30 and 30 - 60sec after contrast injection shows gradual enhancement of liver parenchyma. Some respiration artifact is observed anteriorly and posteriorly.

G-J. MR images were obtained at 40minutes(delayed image) after contrast injection. T1-weighted FLASH(I) [87, 50] and fat-saturated FLASH(J) [123, 63] image reveals higher liver-lesion contrast and mass delineation than T1-weighted SE(H) [62, 33] and T2-weighted TSE (G) [8, 24] against strongly enhanced liver parenchyma but the vascular anatomy is well visualized on T1-weighted SE.

Note.- [,] : first data are SNR of liver parenchyma, next are absolute CNR.

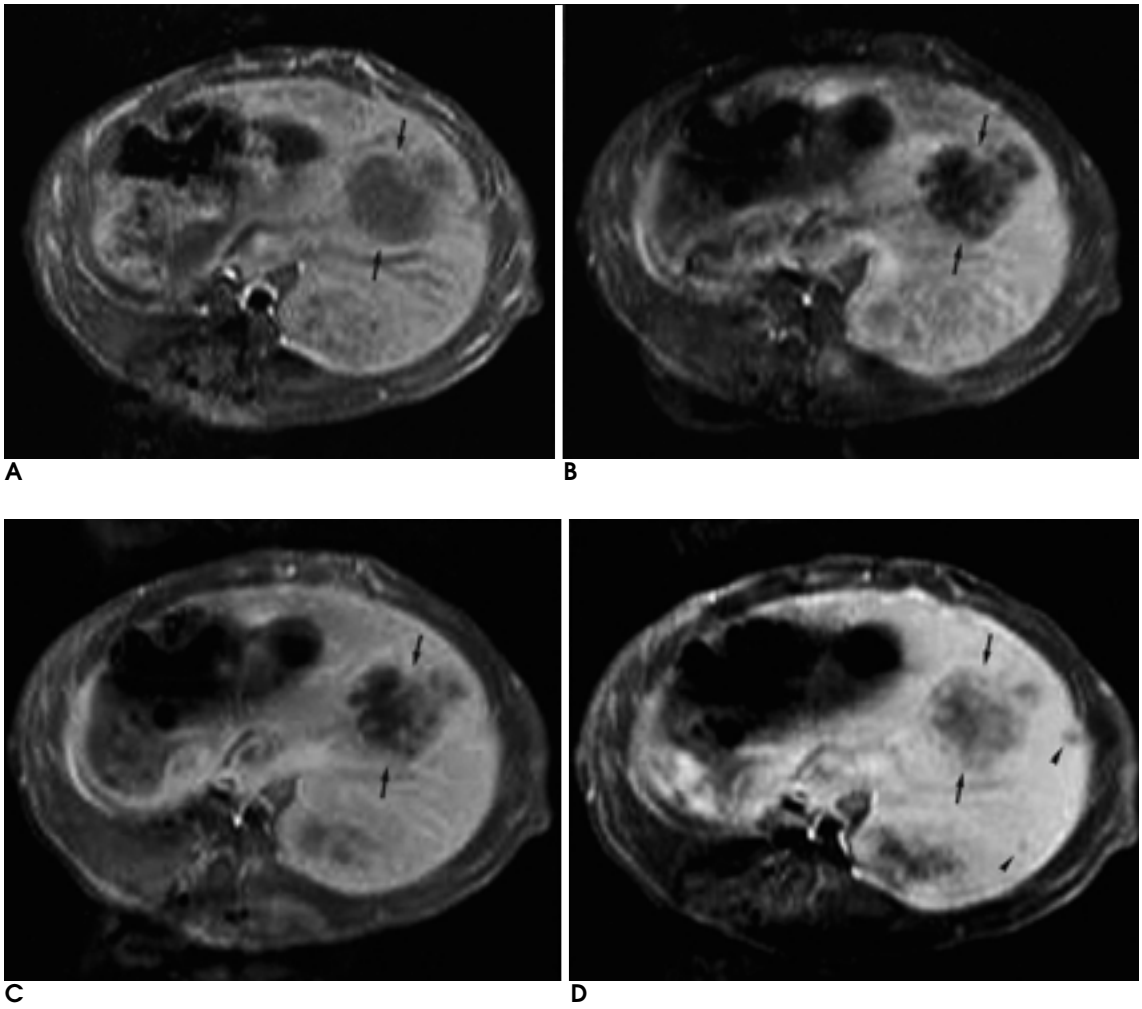

Fig. 2. Additional lesion detection of delayed phase image of Gd-BOPTA enhanced MR imaging.
A. Unenhanced T1-weighted image (A) shows single hypointense lesion (arrows) in the liver.
B and C. Arterial (B) and portal(C) phase T1-weighted images shows a peripheral rim enhancement around the mass (arrows).
D. Delayed phase T1-weighted image reveals additional nodules (arrowheads) in the adjacent parenchyma as well as the main mass (arrows).

에 가까운 T1 이완성으로 인해 주입 후 약 2시간 까지도 매우 강한 간실질의 조영증강이 지속된다 (17). 따라서, 하나의 조영제 만으로 세포 외 조영제 와 간 특이적 조영제의 특성을 모두 보여 줄 수 있어 역동기 영상과 함께, 지연기에도 영상을 얻는 이중시기 영상획득이 가능하다 (9).

Gd-BOPTA의 지연기 영상을 위한 가장 적절한 영상획득 시간에 관한 기존의 연구들에 따르면 간실질의 조영증강은 조영제 주입 후 120분까지 비교적 일정하게 유지되므로 40분-120분 사이의 시간에 영상을 획득할 수 있다 (15). 저자들의 연구에서는 조영제 주입 후 40분에 지연기 영상을 얻었으며, 이 지연기 영상에서 간 실질의 SNR은 조영전이나 다른 시기에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았고 동맥기나 문맥기에 비하여 훨씬 균일하고 강한 간실질의 조영증강을 보여 병변의 대조도의 향상과 병변의 명확도와 묘출도가 향상되었다 (Table 1, 3). 양질의 지연기 영상을 획득할 수 있는 넓은 시간적 대역은 초기 역동기 영상획득 후 추가촬영을 위한 시간 조정에 유연성이 있어 촬영시간 분배를 위한 효율면에서도 유용하며 검사자나 피검자 모두에게 부담을 줄일 수 있을 것이다 또한 이는 지연기 영상의 획득을 위하여 비교적 넓은 영상획득 대역으로 인한 다양한 기법을 사용할 수 있는 유연성을 가진다는 것을 의미한다.

최근 2 cm 이하의 국소성 간 종괴에서 Gd-BOPTA 사용이 종괴의 검출율을 높인다는 보고들이 있다 (7, 9, 17, 18). 저자들의 연구에서는 종괴의 검출률에 대한 평가를 주목적으로 하지는 않았으나 종괴의 직경이 0.51-2.16 cm (평균 1.14 cm)이었고 정량적 및 정성적 평가에서 조영 전 영상에 비하여 조영 후 영상이 좋은 결과를 보였으며 1예 에서는 조영전 영상이나 역동기 영상에서는 보이지 않았던 수 mm 크기의 3개의 결절이 지연기 영상에서만 관찰되어 (Fig. 2), Gd-BOPTA 의 사용은 10 mm이하의 작은 종괴의 검출에 유용할 것으로 생각한다. 저자들이 사용한 VX2 종양은 대부분 작은 크기에서 괴사가 발생하며 종괴의 주변부에만 혈관들이 분

포하는 저 혈관 종괴이므로 전이성 간암의 좋은 모델로 생각한다 (11). 이는 저 혈관성 전이암, 또는 기능성 간세포를 함유하지 않은 종괴의 경우 Gd - BOPTA조영증강 MRI의 지연기 영상이 종괴의 검출율에 우수하다는 기존의 보고와도 일치되는 소견이다(15, 16, 18).

Manfredi등(20)은 간세포암 환자군에서 Gd - BOPTA 조영증강 자기공명영상의 지연기 영상에서 조영 전 영상과 비교하여 통계학적인 차이를 보이지 않았으나 조영전에 비하여 지연기 영상에서의 종괴의 CNR 이 통계학적으로 의미 있게 높았고 조영전에는 보이지 않았던 4개의 간세포암이 추가로 발견되어 Gd - BOPTA는 간세포암의 검출율에도 기여한다고 보고하였다. 하지만 간세포암의 경우는 Gd - BOPTA 에 의해서 다양한 정도의 조영증강이 일어날 수 있다고 하며 (19 - 21), 이는 항상 저신호강도로 보이는 전이암과 같은 비간세포종양과는 차이를 보일 수 있슴을 시사한다. 또한 간기능의 저하는 간실질의 조영증강의 감소를 일으켜 (19) 국내에 많은 간경화 환자에서의 간암의 검출율은 간경화 정도에 따라서 영향을 받을 것으로 판단되어 많은 환자를 대상으로 지연기 영상의 유용성에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

또한, Gd - BOPTA 조영증강 MRI에서 지연기 영상은 병변의 검출 뿐만 아니라 병변의 특성화에도 도움이 된다 (7, 8, 16, 19, 20). 즉, 지연기 영상에서 간세포 기원의 종양 즉, 간세포암, 국소성 결절성증식, 재생결절은 종양 내 존재하는 간세포에 의한 조영제의 섭취로 조영증강을 보일 수 있고 담관세포암, 전이암, 낭종, 혈관종과 같은 비 간세포 기원의 종양은 조영증강되지 않아 감별을 좁힐 수 있다. Grazioli등(18)은 Gd - BOPTA 조영증강 MR영상에서 간암의 조직학적 분화도와 간암의 조영제 섭취정도는 비례하며, 간기능과 지방변성이 지연기 영상의 병변과 간실질의 대조도 및 병변의 명확도에 영향을 미친다고 보고하였다. 또한, 저자들의 연구에서 모든 예에서 지연기 영상에서 다양한 정도의 띠모양의 변연부 조영증강을 보여 병변의 묘출도가 다른 평가 항목에 비해 높았으며, 이러한 특성은 전이암에서 자주 띠모양의 변연부 조영증강이 보인다는 기존의 보고들과 일치하는 소견이다 (15, 18). 따라서, Gd - BOPTA를 사용한 지연기 영상은 비간세포 기원의 종양(nonhepatocytic tumor)과 간세포암의 감별에도 일부 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

지연기 영상을 위한 적절한 영상기법의 선택을 위한 비교에서는 여러 기법 중 경사에코기법이 스핀에코기법에 비해 정량적 과 정성적 분석에서 모두 좋은 결과를 보였다. 이는 경사에코기법이 빠르게 영상을 얻을 수 있어 운동 인공물(motion artifact)의 형성이 적고 2 - 3 ms 정도의 짧은 에코타임으로도 보다 좋은 T1 강조를 얻을 수 있기 때문이다. T2강조 TSE 영상은 조영 전에는 비교적 높은 CNR과 정성적 결과를 보였으나 조영제 주입 후에 정량적 과 정성적 분석에서 전혀 차이가 없어 상대적으로 다른 영상기법에 비해 조영의 효과가 적었으며 많은 인공물을 보여 정성적 평가에서도 가장 낮은 평가를 받았다. 결국 T2 강조 TSE는 조영 전에는 병변의 특성화에 도움을 줄 수 는 있겠으나 조영 후 에는 영상화 할 필요가 없을 것으로 생각한다.

이 연구의 제한점은 개체의 수가 적었고 토끼를 이용하였기 때문에 사람에 비하여 조영제의 높은 담도 배출이 가능하였으며, 가토의 빠른 호흡으로 인해 임상에 비해 많은 인공물이 영상의 평가에 고려된 점 이다. 또한 가토의 간은 세개의 엽으로 이루어져 있고 부검시 간의 형태가 MR촬영 시와는 달라서, 크기가 작은 종괴에 대해서는 MR 영상에서 보였던 종괴와 부검시 확인된 종괴의 일치여부를 확인하기 어려웠다는 점이다. 부가적으로 사용한 종양 모델이 심한 괴사를 동반하기 때문에 전이암과 유사한 점이 많고 정상 간에 종양을 이식하였기 때문에 국내에 많은 간경화를 바탕으로 발생하는 간세포암과는 차이가 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 가토의 VX2 암종을 이용한 연구에서 Gd - BOPTA의 지연기 영상은 정성적, 정량적 검사 모두에서 조영전, 동맥기 및 문맥기 영상보다 좋은 결과를 보여 지연기 영상의 추가는 병변의 검출에 기여할 것으로 기대된다. 또한, 조영 후의 영상기법으로는 SE 보다는 GRE를 이용하는 것이 적절하며, 이 연구 결과의 임상적용은 원발성 종양보다는 전이성 종양에 적합할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Baron R. Detection of liver neoplasm: techniques and outcomes. *Abdom Imaging* 1994; 19:320-324
2. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. The diagnosis of small hepatocell-ular carcinomas; efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155;49-54
3. Davidoff A, Aubert F, Menu Y, Stark D. *The liver, biliary system, pancreas and spleen*. In; Vanel D, Stark D, eds. *Imaging strategies in oncology*. Martin Dunitz, 1993; 223-253
4. Van Beers BE, Gallez B, Pringot J. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology* 1997; 203: 297-306
5. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200: 79-84
6. Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H. Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:369-374
7. Miles A. Kirchin, PHD, Gianpaolo P. Pirovano, MD, and Alverto Spinazzi, MD Gadobenate Dimeglumine(Gd-BOPTA); an overview. *Investigative Radiology* 1998;33:798-809
8. Pirovano G, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, et al. Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1111-1120
9. Runge VM. Acomparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:643-650
10. 이준우, 정진욱, 최국명 등. 가토간의 VX2 carcinoma: 종양이식방법에 따른 영상소견의 차이. *대한초음파의학회지* 2000;19:161-170
11. 양성준, 심형진, 곽병국 등. 토끼 간에서의 단일 결절형 VX2-2 암종 모델의 개발: 초음파 유도에 의한 조직 조각 이식법. *대한방사선의학지* 2001;44:19-27
12. Mitchell DG. Liver I; Currently available gadolinium chelates.

MRI Clin North Am 1996; 4: 37-51
13. Sharma R and Saini S. Role and limitation of magnetic resonance imaging in diagnostic work-up of patients with liver cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(Suppl): S39-S44
14. Clement O, Siauve N, Cuenod CA, Vuillemin-Bodaghi V, Leconte I, Frija G. Mechanisms of action of liver contrast agents: impact for clinical use. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(Suppl): S45-S52
15. Caudana R, Morana G, Pirovano G, et al. Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadilinium benzyloxypropionictetra-acetate(BOPTA)-preliminary results of phase II linical application. *Radiology* 1997;203;513-520
16. Petersein J, Spizzani A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging: a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000;215;727-736
17. Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, Kirchin M. Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with Gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmachologic and pilot imaging studies in non-patients and patient volunteers. *Acta Radiol* 1999;6;282-291
18. Spinazzi A, Pirovano G, Ratcliffe G, Pezzoli C, Rosati G. Multicenter testing of gadobanate dimeglumine in MRI of focal liver disease. *Acta Radiology* 1996;3(suppl 2);S415-6
19. Grazioli L, Morana G, Caudana R, et al. Hepatocelluar carcinoma: correlation between Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI and pathologic findings. *Invest Radiol* 2000; 35:25-34
20. Manfredi R, Maresca G, Baron R, et al. Delayed MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma Enhanced by Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA). *J Magn Reson Imaging* 1999;9:704-710.
21. Schuman-Giampieri G. Liver contrast media for magnetic resonance imaging; interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993; 28;753-761

대한방사선의학회지 2002;47:51 - 59

J Korean Radiol Soc 2002;47:51 - 59

Gadobenate Dimeglumine-enhanced MR of VX2 Carcinoma in Rabbit Liver: Usefulness of the Delayed Phase Imaging and Optimal Pulse Sequence[1]

Seung Il Cho, M.D., Jeong Min Lee, M.D., Young Kon Kim, M.D., Chong Soo Kim, M.D.

[1]*Department of Radiology, Chonbuk National University Hospital*

Purpose: To assess the diagnostic value of delayed imaging using gadobenate dimeglumine(MultiHance) and to determine the optimal pulse sequence for the detection of VX2 carcinoma lesions in the rabbit.

Materials and Methods: Twelve VX2 carcinomas implanted in the livers of eleven New Zealand rabbits were studied. All patients underwent an MR protocol consisting of precontrast T2-and T1-weighted sequences, followed by repetition of the T1-weighted sequence at 0 to 30 (arterial phase), 31 - 60 (portal phase), and 40 minutes (delayed phase) after the intravenous administration of 0.1 mmol/kg of gadobenate dimeglumine. The signal-to-noise ratio (SNR) of the liver and VX2 tumor, and the lesion-to-liver contrast-to-noise ratio (CNR) of precontrast and postcontrast MR images were quantitativlely analyzed, and two experienced radiologists evaluated image quality in terms of lesion conspicuity, artifact, mass delineation, and vascular anatomy.

Results: Liver SNR was significantly higher at delayed imaging than at precontrast, arterial, and portal imaging ($p < 0.05$), while lesion SNR was significantly higher at delayed imaging than at precontrast imaging ($p < 0.05$). Lesion CNR was higher at delayed imaging than at precontrast and portal phase imaging ($p < 0.05$), but there was no difference between arterial and delayed imaging. The latter provided better mass delineation than precontrast, arterial and portal phase imaging ($p < 0.05$). While in terms of lesion conspicuity and vascular anatomy, the delayed phase was better than the arterial phase ($p < 0.05$) but similar to the precontrast and portal phase. During the delayed phase, the gradient-echo sequence showed better results than the spin-echo in terms of liver SNR, and lesion SNR and CNR ($p < 0.05$).

Conclusion: Because it provides better lesion conspicuity and mass delineation by improving liver SNR and lesion-to-liver CNR, the addition of the delayed phase to a dynamic MRI sequence after gadobenate dimeglumine administration facilitates lesion detection. For delayed-phase imaging, the gradient-echo sequence is superior to the spin-echo sequence.

Index words : Magnetic Resonance (MR), experimental
Magnetic Resonance (MR), contrast agents
Liver neoplasms
Animals

Address reprint requests to : Jeong Min Lee, M.D., Department of Radiology, Chonbuk National University Medical School
634-18 Keumam-Dong, Chonju-shi, ChonBuk 561-712, South Korea.
Tel. 82-63-250-1172 Fax. 82-63-272-0481 E-mail: jmsh@chonbuk. ac.kr