대한방사선의학회지 2003;48:39 - 46

가토간에 유발한 VX2암종의 발견을 위한 Superparamagnetic Iron Oxide 조영증강MRI의 적정 Sequence[1]

장현정[2] · 한준구 · 이경호 · 김태경[3] · 김세형 · 최병인

목적: 이 실험 연구의 목적은 악성다발간종양 평가에 가장 적절한 superparamagnetic iron oxide (이하 SPIO) 조영증강자기공명영상(이하 MRI) 기법을 밝히는 것이다.

대상과 방법: 간에 VX2암종을 다발성으로 심은 12 마리 가토에, 총 9 가지 서로 다른 기법을 이용한 SPIO조영증강MRI를 시행하였다. 포함된 기법은 급속스핀에코T2강조 및 양자밀도강조영상과 에코시간을 다양하게 변화시킨 (7 msec, 12 msec, 15 msec, 35 msec) 경사에코T2*강조영상이었다. 종양과 간실질의 대조잡음비를 정량적으로 평가하였고, 판독자 두 명의 합의에 의해 종양경계의 명확성과 영상인공물의 정도를 4등급으로 평가하였다. 각 기법의 종양 발견예민도와 양성예측도는 육안병리조직과의 비교를 통하여 구하였다.

결과: 대조잡음비는 급속스핀에코 T2강조영상과 긴에코시간(35 msec)의 경사에코T2*강조기법에서 가장 높았고, 종양경계의 명확성은 급속스핀에코T2강조영상과 중간정도에코시간(12 msec)의 경사에코T2*강조기법들에서 가장 뚜렷하였으며 영상인공물의 영향이 가장 적은 기법은 짧은에코시간 (7 msec)의 경사에코T2*강조영상이었다. 종양발견예민도는 중간정도에코시간 (12 msec)의 경사에코기법들 (FLASH 84%; FISP 82%)과 T2강조영상 (79%) 및 양자밀도강조영상 (76%)의 급속스핀에코가 우수하였다. 양성예측도는 모든 기법에서 대체로 우수하였고 (86% - 97%) 각 기법간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p >.05).

결론: 이 실험연구에서 SPIO조영증강MRI의 여러 기법 중 급속스핀에코T2강조영상과 중간에코시간 (12 msec)의 경사에코T2*강조영상이 가장 높은 영상의 질과 우수한 종양발견율을 보여 간의 다발암종의 평가에 가장 적절한 기법으로 생각된다.

최근 간종양에 대한 간절제술 및 다양한 국소치료법이 발달함에 따라 간종양의 정확한 발견과 특성화에 대한 요구가 더욱 높아졌다. 이에 따라 간 자기공명영상(이하 MRI)에서도 간조직에 선택적으로 섭취되는 다양한 조영제의 개발이 이루어지고 있다 (1). Superparamagnetic iron oxide (이하 SPIO)는 망상내피계 특히 간의 쿠퍼세포 (Kupffer cell)에 주로 섭취되는 조직선택적입자조영제로서 자체의 초상자성으로 인해 T2이완시간을 단축시켜 조영제를 포함하는 간실질의 신호강도는 매우 떨어뜨리는 반면 (2 - 4), 쿠퍼세포를 함유하지 않는 국소종괴는 상대적으로 더욱 밝게 보여 병변 대 조직간의 대조잡음비를 현저하게 증가시킨다 (5).

지금까지는 간종양발견에 가장 예민하다고 알려져 있는 CT arterial portography (이하 CTAP)가 수술전평가에 많이 이용되었으나 (6 - 8), 최근 연구자들이 SPIO 조영증강 MRI가 CTAP에 필적하는 예민도와 훨씬 우수한 특이도를 보고함에 따라 (8 - 10) SPIO 조영증강 MRI가 간 종양 치료 전 절제가능성 평가 및 치료 계획 수립을 위한 검사의 일환으로 그 사용이 늘어날 전망이다. 지금까지 연구에서 SPIO주입 후 영상이 주입하지 않은 경우에 비하여 병변의 명확도와 발견율을 높인다는 사실에는 비교적 일치하는 결과를 보이지만 (8, 11 - 13) 과연 어떤 기법을 사용하는 것이 가장 적절한가에 대해서는 아직 논란의 여지가 크다. 기존의 문헌들은 보고자마다 각각 다른 기법으로 제한적인 수의 기법만을 비교했고 같은 기법이라도 매우 다른 지수를 사용했을 뿐 아니라, 대부분은 병리적으로 확인되지 않은 종괴이므로 각 기법간의 예민도와 특이도를 정확히 반영했다고 볼 수 없다 (14 - 19).

따라서 이 연구에서는 가토간에 실험적으로 유발한 다발VX2암종을 이용하여 지금까지 유용한 것으로 보고된 SPIO 조영증강 MRI기법들에 다양한 지수를 적용하여 면밀한 병리 조직학적 비교 분석을 통해 총괄적으로 평가하고 영상의 질을 비교하여

[1]서울대학교 의과대학 방사선과학교실 서울대학교의학연구원 방사선의학연구소
[2]국립암센터 방사선의학연구과 및 간암센터
[3]울산대학교 의과대학 진단방사선과학교실
이 논문은 2002년 3월 6일 접수하여 2002년 8월 21일에 채택되었음.

간 내 종양평가에 가장 적절한 기법을 밝히고자 하였다.

대상과 방법

종양의 준비 및 이식

실험동물은 암수 구별 없이 체중 2 kg 내외의 가토(New Zealand white rabbit) 12마리를 대상으로 하였다. 초음파유도하에 셀딩거(Seldinger) 침으로 좌측늑골하부로부터 간좌엽을 찔렀다. 이때 내침을 뺀 22게이지 지바(Chiba) 바늘에 10 cc 주사기를 연결하여 주사기로 음압을 걸어 바늘 끝을 1 평방 mm 정도의 VX2종양조각을 고정시켰다. 이를 내침을 뺀 셀딩거침 안으로 삽입하여 목표 부위에 꽂은 후 부드럽게 양압으로 바꾸어 종양 조각을 심었다.

MRI 촬영

종양을 이식한 후 14일에 가토 4마리에 대해 각각 MRI를 촬영하였으며 가토를 MRI촬영 시 움직이지 못하도록 나무판에 면반창고를 사용하여 엎드린 자세로 고정하고 근육 내 ketamine hydrochloride (Ketalar; Yuhan Yanghang, Seoul, Korea) 10 mg/kg와 xylazine hydrochloride (Rumpun; Bayer Korea, Seoul, Korea) 50 mg/kg의 혼합액 주사로 마취시켰다. 1.5 T MRI(Magnetom Vision; Siemens, Erlangen, Germany) 기기와 슬관절코일을 사용하여 가토가 엎드린 상태에서 5 mm 두께의 횡단면영상으로 얻었다. 간 전체가 포함되도록 스캔범위를 정하고 SPIO 용액(Feridex IV; Berlex Laboratories, Wayne, NJ, U.S.A.) 15 μmol/Kg를 5% glucose solution 20 ml에 희석하여 5 μm 특정필터를 거쳐 귀정맥을 통하여 1분에 걸쳐 천천히 주입했다. 조영제주입이 끝난 지 30분 후에 지수를 다양하게 조정하여 아래의 9가지 기법을 이용한 영상을 얻었다.

1. 지방억제급속스핀에코T2강조영상 (TR/TE/ETL, 4500/98/5)
2. 지방억제급속스핀에코양자밀도강조영상 (TR/TE/ETL, 4500/16/5)
3 - 7. 경사에코FLASH (fast low - angle shot) T2*강조영상 (TR/TE/FA, 180/7/30°; 180/12/30°; 180/15/30°; 180/35/30°; 180/12/80°)
8 - 9. 경사에코FISP (fast imaging steady - state precession) T2*강조영상(TR/TE/FA, 180/7/30°; 180/12/30°)

영상영역(FOV, field of view)은 FISP에서만 120×170 mm로 하고 나머지 기법은 113×160 mm로 시행하였고 행렬수(matrix number)는 모두 192×256으로 고정했다. 스캔이 모두 끝난 가토는 10 cc가량의 thiopental sodium (Pentothal; Choong Wae Pharmacy, Seoul, Korea)를 정맥 주입하여 희생시키고 MRI 촬영 시와 같은 자세를 유지하도록 하면서 영하 70°C로 냉동 하였다.

MRI소견분석

정량분석

대조잡음비 (Contrast - to - Noise Ratio)

C/N = 신호강도종괴 - 신호강도간 / 배경잡음의 표준편차

MRI 기기에서 각 종괴와 간실질 및 복벽바깥 배경에 각각 관심영역을 설정하고 병변의 대조잡음비를 위 식과 같이 산출한 후 t - test로 통계 처리하여 각 기법들을 정량적으로 비교하였다. 종괴는 모든 기법에서 보이는 것 중 10 mm 이상 크기(가장 크게 측정된 기법 기준)의 병변만 선택하여 종괴가 최대로 포함되도록 원형으로 측정했다.

정성분석

영상인공물 (Imaging Artefact)

2명의 방사선과 의사의 합의로 인공물을 포함한 전체적인 영상의 질을 4등급 즉, 불량은 1, 양호는 2, 우수는 3, 매우 우수는 4로 나누어 평가하였다.

병변명확도 (Lesion Conspicuity)

심어진 종양의 개수와 위치를 모르는 두 명의 방사선과 의사가 서로 합의하여 MRI 각 기법을 한 주일에 한 기법씩 일주일 간격으로 판독하여 (앞서 판독한 기법에서 발견한 종괴를 기억하여 뒤에 판독한 기법의 발견율에 영향을 미칠 가능성을 배제하기 위함.) 각 종양결절경계의 명확성을 1 - 4점의 4등급으로 나누어 평가하였다. 모든 경계면이 매우 명확한 경우를 4점, 일부 경계면이 불확실한 경우를 3점, 대부분 경계면이 모호한 경우를 2점, 안 보이는 경우를 1점을 부여하였다.

정성분석의 두 지수 즉, 영상인공물과 병변명확도는 전체 결과를 먼저 Cochran - Mantel - Haenszel Statistics를 이용하여, 각 기법과 등급간의 관계유의성 유무와 각 기법별 평균 간의 차이 여부를 검증한 후, 각 기법간의 우열을 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다.

육안병리표본제작 및 종양발견율 비교

병변명확도에서 2점 이상의 종괴 개수(발견한 종괴 개수)를 기준으로 병리조직검사에서 확인된 실제 종양의 개수와 비교하여 각 기법의 종양발견예민도와 양성예측도를 산출한 후 예민도는 McNemar test for proportional correlation으로, 양성예측도는 Chi - square test로 통계처리 하였다. 각 지수의 산출을 위해 먼저 냉동 시켜놓은 실험토끼를 MRI 영상횡단면과 같은 방향으로 5 - 8 mm 두께로 절단하였다. 각 절단면을 디지털카메라 (Coolpix 950; Nikon corporation, Tokyo)로 근접 촬영한 후 컴퓨터 모니터 상에서 MRI 영상과 1:1로 대조하여 1) MR 기법상의 제약으로 스캔에 포함되지 않은 부위의 병리표본은 제외한 후 종양개수를 세고, 2) MRI 영상에서의 가양성 결절을 확인하여 양성예측도를 구하고, 예민도를 산출하였다. 육안적으로 종양인지 여부가 불확실하거나 다른 종양과 다른 모습을 보이는 결절에 대해서만 4 mm 두께로 절단하여 파라핀에 포매하고 마이크로톰으로 자른 다음 표준슬라이드 유리를 이용하여 조직표본을 제작하고 Hematoxylin - eosin 염색을

시행하여 병리의사가 확인하였다.

결 과

정량분석

대조잡음비

모든 기법에서 발견된 10 mm (10 - 40 mm; 평균, 13.2 mm) 이상 크기의 12결절에 대하여 대조잡음비를 측정 하였다. 급속스핀에코T2강조영상 (TR/TE/ETL, 4500/98/5)과 긴에코시간 (35 msec)의 경사에코FLASH T2*강조영상이 가장 우수한 대조잡음비를 보였으며 두 기법 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p >.05) (Table 1).

정성분석

영상인공물

영상인공물의 영향이 가장 적은 기법은, FLASH T2*강조영상 (TR/TE/FA, 180/7/30°), FISP T2*강조영상 (TR/TE/ FA, 180/7/30°)으로 모두 7 msec의 짧은 에코시간의 경사에코T2*강조영상 기법들이었으며 두 기법간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p >.05) (Table 2).

Table 1. VX2 carcinoma - Liver Contrast-to-Noise Ratios (C/Ns) for SPIO-Enhanced MR Images with Various Pulse Sequences

Sequence	Tumor - Liver C/N	Rank
TSE T2	30.4±15.8	1
FLASH (TE 35, FA 30°)	27.0±17.6	2
TSE PD	20.6±11.6	3
FISP (TE 12)	19.0± 9.1	4
FLASH (TE 15, FA 30°)	18.4±11.9	5
FLASH (TE 12, FA 30°)	15.4± 9.7	6
FISP (TE 7)	14.6±11.9	7
FLASH (TE 7, FA 30°)	10.8± 7.9	8
FLASH (TE 12, FA 80°)	4.2±11.5	9

Note. — Values are given as means±SDs. There were significant (p < .05) differences in tumor - liver C/N in the following comparisons (numbers indicate rank): the sequence ranked 1 vs. 3 - 9 and the sequence ranked 2 vs. 4 - 9, but no significant difference is noted: the sequence ranked 1 vs. ranked 2.

Table 2. Relative Ranks of Lesion Conspicuity for SPIO-Enhanced MR Images with Various Pulse Sequences

Sequence	Lesion Conspicuity(Rank)
FLASH (TE 12, FA 30°)	1
TSE T2	2
FISP (TE 12)	2
TSE PD	4
FLASH (TE 15, FA 30°)	5
FISP (TE 7)	6
FLASH (TE 35, FA 30°)	7
FLASH (TE 7, FA 30°)	8
FLASH (TE 12, FA 80°)	9

Note. — There were significant (p < .05) differences in the following comparisons (numbers indicate the rank): the sequences ranked 1 - 2 vs. 5 - 9 and the sequence ranked 4 vs. 6 - 9.

병변명확도

전체적으로 판독자가 평가한 각 결절 경계의 명확도는 중간정도 에코시간 (12 msec)의 경사에코 기법 즉, FLASH T2*강조영상 (TR/TE/FA, 180/12/30°), 급속스핀에코T2강조영상 (TR/TE/ETL, 4500/98/5), FISP T2*강조영상 (TR/TE/ FA, 180/12/30°)의 순서로 우수하였으며 세 기법간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p >.05) (Table 3).

종양 발견 예민도와 양성예측도

병리조직표본에서 MRI스캔에 포함된 부위내의 총종양개수는 38개 (3 - 40 mm; 평균, 8.9 mm)였다. 이 중 5 mm 이하가 10개, 5 mm 초과 10 mm 이하가 19개, 나머지 9개가 10 mm 보다 큰 종양이었다. MRI에서 발견한 결절 중 염증실질변화 또는 식도 - 위 접합부를 종양으로 오인한 가양성 병변은 각 기법마다 총 1 - 4개 정도 보였으며 이 개수를 제외하고 각 기법의 종양발견예민도를 계산하였다. 가장 우수한 예민도를 보인 기법은 중간정도에코시간 (12 msec)의 경사에코 기법들, 즉 FLASH T2*강조영상 (TR/TE/FA, 180/12/30°) (84%)과 FISP T2*강조영상 (TR/TE/FA, 180/12/30°) (82%)이었고 이어서 T2강조영상 (79%) 및 양자밀도강조영상의 급속스핀에코 (76%)가 우수하였는데 이 네 가지 기법간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p >.05). 또한 5 mm 이하, 10 mm 이하 종양에 대해서도 각각 예민도를 구했을 때, 전체 종양에 대해 우수한 성적을 보인 네 기법은 크기에 따라 예민도의 큰 변화가 없었으며 나머지 기법들은 5 mm 이하에서 예민도가 상대적으로 매우 낮았다 (10 - 40%). 그러나, 전체적으로 각 기법간의 우열은 크기에 관계없이 비슷한 양상을 보였다 (Table 4). 양성예측도는 대체로 모든 기법에서 우수하였으며, 급속스핀에코T2강조영상 (97%)과 에코시간 35 msec의 FLASH T2*강조영상 (95%)이 높았고 에코시간 7 - 12 msec의 경사에코T2*강조영상에서 상대적으로 낮았으나 (86 - 89%) 9개 기법 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p >.05) (Table 5).

Table 3. Relative Ranks of Imaging Artefact for SPIO-Enhanced MR Images with Various Pulse Sequences

Sequence	Imaging Artifact(Rank)
FLASH (TE 7, FA 30°)	1
FISP (TE 7)	2
FISP (TE 12)	3
FLASH (TE 12, FA 30°)	4
FLASH (TE 15, FA 30°)	5
TSE PD	6
TSE T2	7
FLASH (TE 12, FA 80°)	8
FLASH (TE 35, FA 30°)	9

Note. — There were significant (p < .05) differences in the following comparisons (numbers indicate the rank): the sequence ranked 1 - 2 vs. 3 - 9 and sequences ranked 3 - 5 vs. 6 - 9.

Table 4. Sensitivity of VX2 Carcinomas for SPIO-Enhanced MR Images with Various Pulse Sequences

Sequence	Number of True Positive Nodules Detected at MRI			Sensitivity (%)			Rank (Overall)
	Overall	< 5 mm	< 10 mm	Overall	< 5 mm	< 10 mm	
FLASH (TE 12, FA 30°)	32	7	24	84	70	83	1
FISP (TE 12)	31	6	22	82	60	76	2
TSE T2	30	8	21	79	80	72	3
TSE PD	29	8	21	76	80	72	4
FLASH (TE 15, FA 30°)	27	4	19	71	40	66	5
FLASH(TE 7, FA 30°)	25	3	16	66	30	55	6
FISP (TE 7)	24	3	15	63	30	52	7
FLASH(TE 12, FA 80°)	20	1	12	53	10	41	8
FLASH(TE 35, FA 30°)	19	3	13	50	30	45	9

Note. — The total number of VX2 carcinomas in the pathologic specimen was 38; those smaller than or equal to 10 mm were 29 and those smaller than or equal to 5 mm were 10.
There were significant ($p < .05$) differences of overall detection sensitivity in the following comparisons (numbers indicate rank): the sequences ranked 1 - 3 vs. 5 - 9 and the sequence ranked 4 vs. 6 - 9.

Table 5. Positive Predictive Value of VX2 Carcinomas for SPIO-Enhanced MR Images with Various Pulse Sequences

Sequence \ Number	True Positive Nodules	False Positive Nodules	Positive Predictive Value (%)
TSE T2	29	1	97
FLASH (TE 35, FA 30°)	19	1	95
TSE PD	30	2	94
FLASH (TE 15, FA 30°)	27	2	93
FISP (TE 12)	31	3	91
FISP (TE 7)	24	3	89
FLASH (TE 12, FA 30°)	32	4	89
FLASH (TE 12, FA 80°)	20	3	87
FLASH (TE 7, FA 30°)	25	4	86

Note. — There was no statistically significant difference between the values of each sequence ($p > .05$).

고 찰

SPIO는 망상내피계에 선택적으로 섭취되는 입자 조영제로서 정맥내로 주입된 용량의 약 80%가 간의 쿠퍼세포에 의하여 섭취되고 6%가 비장, 아주 소량이 골수에 섭취된다 (20). 조영제 내철성분의 초상자성으로 자장의 국소적인 불균질화를 초래하여, 조영제를 섭취한 조직은 T2이완시간이 단축되어 T2강조영상에서 신호강도의 감소를 일으킨다 (2 - 4). 반면 쿠퍼세포를 함유하지 않는 국소종괴는 상대적으로 더욱 밝게 보여 병변대 조직간의 대조잡음비를 현저하게 증가시킨다 (5). 일차적으로 기대하는 조영증강효과는 병변의 발견율과 명확성의 증가 및 발견 가능한 병변의 임계크기(size threshold)를 줄여 작은 병변의 발견을 향상시키는 것이다. 이러한 조영증강효과를 극대화할 수 있는 적정기법을 결정하는 기초자료를 제시하고자, 지금까지 우수하다고 알려져 있는 대표적인 기법들을 다양하게 포함하였고, 특히 최근 우수성이 보고되기 시작한 경사에코 T2*강조기법에 다양한 에코시간을 적용하여 비교하였으며, 실험 가토의 얇은 냉동절편을 대응 비교하여 정확한 발견율을 객관적으로 비교하고자 하였다 (Fig. 2).

간의 다발암종모델은 문맥이나 상장간막동맥을 통해 암종을 주입하여 혈행성으로 전파시키는 것이 더 자연스러운 방법이나 미만성의 미세결절이 생길 경우 병리조직에서 전체종괴개수를 결정하는 것이 현실적으로 불가능할 것으로 판단하여 간에 직접 주사하여 심는 방법을 선택하였다.

병변의 명확성은 정량적, 정성적으로 각각 분석했는데 정량분석에서 10 mm 이상 크기의 결절만 선택하여 대조잡음비를 구한 이유는 5 mm 절편의 MR 영상에서 각 기법간에 약간의 스캔 레벨 차이가 있더라도 부분용적효과(partial volume averaging effect)에 의한 오차를 최소화 하기위해서이다. 병변의 발견율은 두 판독자의 합의에 의한 결과로 구하였기 때문에 판독자간 변이는 고려되지 않았다.

이 연구에서는, 병변발견의 우월성에 논란의 여지가 있으며 영상획득 시간이 훨씬 길고 영상인공물이 많아 일상적으로 잘 사용되지 않는 고식적 스핀에코보다, 적절한 지수의 급속스핀에코나 경사에코가 더 바람직한 기법으로 생각하여 고식적스핀에코영상은 포함하지 않았다. 그 외, 최근 문헌에서 우수하다고 알려진 기법들을 총괄적으로 포함하였으며 특히 경사에코 기법에서 다양한 에코시간을 적용한 연구는 아직 보고된 바 없어 객관적인 기초 자료가 될 것으로 생각한다. 그러나, 현재 경사에코의 경우, 인체증례에서는 대부분 호흡정지기법을 이용하는 데 반하여, 토끼를 이용한 이 실험에서는 모든 영상을 호흡하는 상태에서 얻었기 때문에 결과 해석에 이에 따른 차이를 감안할 필요가 있다.

종양발견예민도는 50 - 84%로 대부분의 임상연구에서 보고한 수치 (75 - 96%)에 비하여 약간 떨어지는 결과이다 (15, 21, 22). 예민도가 매우 낮았던 기법의 경우, 호흡 조절이 안 되어 영상인공물이 많은 동물 실험 영상의 한계에 일부 기인하였을

수 있다. 그러나 본 연구에서 1 cm 이하의 작은 결절이 전체의 3/4 가량(29/38)을 차지한 점을 고려할 때, 우수한 영상 기법에서는 기존의 결과보다 오히려 더 나은 결과라고 볼 수 있으며, 또한 SPIO조영증강의 주요 목적이 작은 종양의 발견율을 높이는데 있으므로 더 의미 있는 결과라고 본다. 또 대개의 임상연구가 병리조직학적 확인을 거치기 어려운 데 반하여 이 실험결과는 면밀한 병리조직대응을 통하였으므로 실제 발견율을 비교적 정확히 반영하였다고 생각한다.

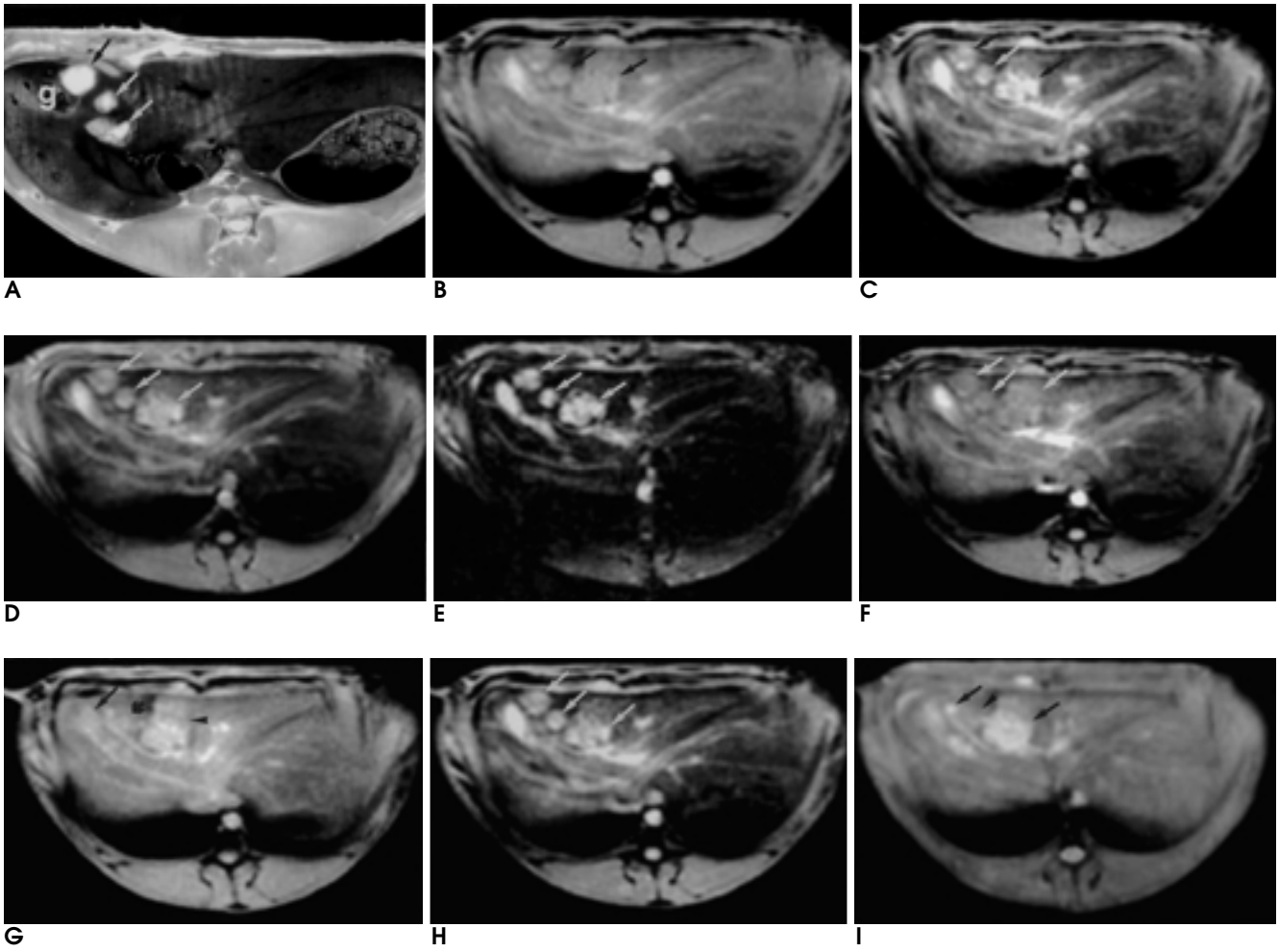

Fig. 1. Nine sequences of SPIO-enhanced MRI and a gross specimen photograph of a rabbit liver with VX2 carcinomas.

A. A gross specimen photograph at the level of the gallbladder (g) shows three white nodules (arrows) in the right hepatic lobe.

B - F. T2*-weighted FLASH images with various echo times at the corresponding level to A (TR/TE/TA, B. 180/7/30°; C. 180/12/30°; D. 180/15/30°; E. 180/35/30°; F. 180/12/80°). The lesion to liver contrast improves with increasing echo times from B to E. However, the artefact (long arrow) is seen most prominently and the liver is not distinguished from the lung bases on the image with the longest echo time (E). On the image with a large flip angle (F) which has rather T1 effect, the lesion conspicuity is markedly inferior to that on C with the same echo time but a smaller flip angle.

G. On T2*-weighted FISP image with short echo time (TR/TE/FA, 180/7/30°), one (short arrow) of three tumors was not detected during image analysis and the margin of the largest tumor (arrowhead) is markedly blurred.

H. T2*-weighted FISP image with medium echo time (TR/TE/FA, 180/12/30°), shows better lesion conspicuity and image quality compared with G.

I, J. Proton density weighted (I: TR/TE/ETL, 4500/16/5) and T2-weighted (J: TR/TE/ETL, 4500/98/5) turbo spin echo sequences show excellent lesion conspicuity. One of the tumors (arrowhead) is poorly delineated on this slice but clearly seen on the next caudal image (not shown). T2-weighted image (J) provides the superior lesion contrast but shows rather prominent imaging artefact compared with other sequences (G - I). Also noted the blurred hepatic margin.

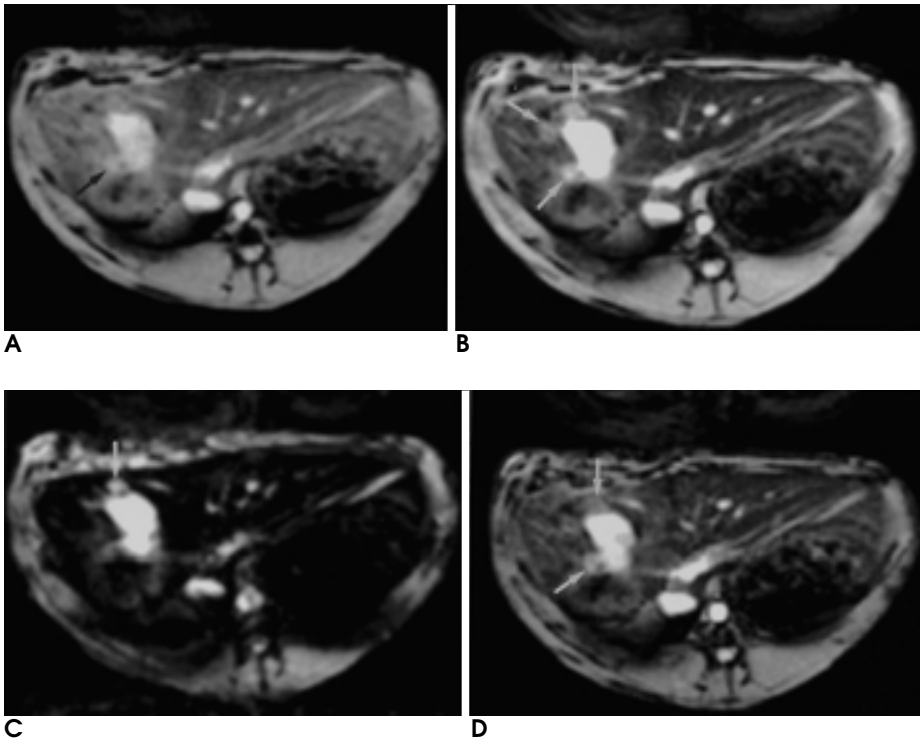

Fig. 2. Gradient echo T2*-weighted sequences of SPIO-enhanced MRI with various echo times of a rabbit liver with VX2 carcinomas.
A. T2*-weighted FLASH image with short echo time (TR/TE/FA, 180/7/30°) shows the least imaging artefact, but the poorest lesion conspicuity. During image analysis, only one (arrow) of three tumors around the gallbladder was detected.
B. T2*-weighted FLASH image with medium echo time (TR/TE/FA, 180/12/30°) shows excellent lesion conspicuity for all three tumors and acceptable imaging artefact.
C. T2*-weighted FLASH image with long echo time (TR/TE/FA, 180/35/30°) provides the best lesion contrast for one (arrow) of three tumors, but the remaining two are not delineated due to severe artefact.
D. FLASH image with medium echo time and a large flip angle (TR/TE/FA, 180/12/80°) shows inferior lesion contrast and more imaging artefacts to B with a smaller flip angle and the same echo time. Only two (arrows) of three tumors were detected during image analysis.

양성예측도는 긴에코(35 msec)의 경사에코를 제외하고는 대체로 경사에코에서 낮고 급속스핀에코에서 높은 양상을 보였는데, 성적이 낮은 기법도 90%에 육박하는 우수한 성적을 보였다. 이는 매우 낮은 양성예측도가 문제가 되는 CTAP를 SPIO 조영증강 MRI로 대체하려는 최근의 경향(8 - 10)에 부합하는 결과라고 생각한다.

정량분석에서 급속스핀에코T2강조영상(TR/TE/ETL, 4500/98/5)과 긴 에코시간(35 msec)의 경사에코FLASH T2* 강조영상이 가장 우수한 대조잡음비를 보였다. 이론적으로는 SPIO의 조영증강기전이 초상자성체에 의한 국소자장의 불균일성에 의존하므로 자장의 불균일성에 민감한 기법이 좋다(16 - 18, 21, 23). 경사에코T2*강조기법이 이에 민감하며 더욱 그 효과를 증대 시키기 위해서는 긴에코시간과 작은 경사각을 사용하는 것이 바람직하다(16). 따라서 정량분석에서 가장 긴 에코시간의 경사에코가 우수한 대조잡음비를 보인 것은 이러한 이론적 근거를 반영하는 결과이다. 그러나, 심한 영상인공물로 인해 종양경계의 명확도나 발견율이 매우 떨어지므로 종양평가에 적절한 기법이라고 볼 수 없다. 또한 얻을 수 있는 영상절편 수가 3개로 매우 제한적이라는 큰 단점이 있다. 이 연구에서는 모든 기법에서 포함된 영상위치만 비교하였으나 만약 간의 모든 부위의 종양개수를 비교한다면 실제 발견율은 더욱 떨어질 것이며 따라서 임상적으로 적용하기는 무리가 있다.

이 연구에서는 급속스핀에코T2강조영상이 자기화율에 예민한 경사에코보다 더 우수한 대조잡음비와 거의 대등한 종양 발견율을 보였다. 김 등(15)이 해석한 바와 같이 기본적으로 더 높은 배경잡음을 가질 뿐 아니라 호흡에 의한 인공물이 더하여진 경사에코에서 배경잡음의 신호강도가 높아 상대적으로 급속스핀에코의 대조잡음비가 우수하였던 것으로 보인다. 또한 Schwartz 등(23)이 사용한 echo train length는 16이었던 데 반해, 이 연구에서는 5를 사용하여 급속스핀에코의 약점인 후반부 에코의 심한 감소가 없었다는 점도 기여하였으리라고 생각한다.

영상의 질은 짧은에코시간(7 msec)의 경사에코T2*강조영상 기법들이 가장 우수하였으나 병변의 대조잡음비, 명확도, 예민도, 양성예측도가 모두 떨어져 종양 평가에는 적합하지 않다. 경사에코에서 다양한 에코시간을 적용한 결과(Fig. 3) 영상의 질은 짧은에코시간에서, 병변 - 간 대조잡음비는 긴에코시간의 기법에서 가장 우수하였으나, 종합적으로 볼 때, 가장 높은 발견율과 우수한 병변 명확도, 허용할 만한 대조잡음비를 보인 12 msec 정도의 에코시간이 종양평가에 가장 적절한 지수로 생각된다.

국소자장의 불균일성에 의존하는 SPIO 조영제의 특성상 각 기법간의 비교 결과는 MR 기기의 자장 세기 및 사용한 기법의 지수에 상당히 좌우된다. Ward 등(14)은 0.5 T의 저자장에서는 경사에코FLASH 기법이, 1.0 - T에서는 경사에코 또는 이중에코 영상이, 1.5 T의 상대적 고자장에서는 ' blooming 효과 '로 인해 T2강조영상 보다는 양자밀도강조영상이 우수하다고 주장하였다. 그러나 1.5 T 기기를 사용한 본 연구에서는 양자밀도강조영상과 비교하여 T2강조영상이나 중간에코시간의 경사에코기법이 같거나 더 우수한 결과를 보였다. 1.5 T 정도의 자장

에서는 blooming 효과에 의한 손해보다는 높은 자화율감수성에 따른 이점이 더 크다고 해석할 수 있다. 그러나 한편, 절편수가 가장 적은 경사에코기법을 기준으로 스캔에 포함된 부위만 비교하였기 때문에 간지붕부위 등, blooming 효과에 의해 상대적으로 병변을 놓치기 쉬운 부위가 대개 포함되지 않았다는 점도 반드시 고려되어야 한다.

요약하면 경사에코에서 가장 높은 발견율과 가장 우수한 병변명확도, 허용할 만한 대조잡음비를 보인 12 msec 정도의 에코시간이 종양 평가에 가장 적절한 지수로 생각되며 자장의 불균질성에 대한 민감도가 떨어지는 급속스핀에코의 내재적 약점에도 불구하고 급속스핀에코 T2강조영상이 우수한 종양발견 예민도, 양성예측도, 대조잡음비 및 병변명확도를 보였다.

결론적으로, 간종양평가에 가장 적절한 SPIO 조영증강 기법은 에코시간12 msec의 경사에코T2*강조영상과 급속스핀에코 T2강조영상으로 생각된다. 이러한 실험연구 결과가 비침습적인 SPIO조영증강 MRI의 임상효용성을 극대화하고 간종양진단의 효율성을 높이는 기초적이고도 유용한 자료가 될 것으로 기대한다.

감사의 글

동물 실험을 적극 도와주신 최 혁재, 김 명수씨께 진심으로 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Brasch RC. New directions in the development of MR imaging contrast media. *Radiology* 1992;183:1-11
2. Saini S, Stark DD, Hahn PF, et al. Ferrite particles: a superparamagnetic MR contrast agent for enhanced detection of liver carcinoma. *Radiology* 1987;162:217-222
3. Petersein J, Saini S, Weissleder R. Liver II: Iron oxide-based reticuloendothelial contrast agents for MR imaging clinical review. *Magon Reson Imaging Clin N Am* 1996;4:53-60
4. Hahn PF, Saini S. Liver-specific MR imaging contrast agents. *Radiol Clin North Am* 1998;36:287-297
5. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 1988;168:297-301
6. Nelson RC, Chezmar JL, Sugarbaker PH, Bernardino ME. Hepatic tumors: comparison of CT during arterial portography, delayed CT, and MR imaging for preoperative evaluation. *Radiology* 1989; 172:27-34
7. Heiken JP, Weyman PJ, Lee LKT, et al. Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 1989;171:47-51
8. Seneterre E, Taourel P, Bouveir Y, et al. Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996;200:785-792
9. 곽 효성, 이 정민, 김 인환 등. 간세포암의 발견율: 역동 Gd-DTPA 조영증강 영상과 SPIO 조영증강 자기공명영상의 비교. *대한방사선의학회지* 2000;42:265-272
10. Choi D, Kim SH, Lim JH, et al. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: ferumoxides-enhanced MR imaging versus combined helical CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:475-482
11. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marinecek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-478
12. Ros PR, Freeny P, 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
13. 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
14. Ward J, Chen F, Guthrie JA, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 2000;214:159-166
15. 김 인환, 이 정민, 곽 효성 등. 간경변증 환자에서 간세포암 발견을 위한 SPIO조영증강MR영상: 적절한 MR영상기법군의 선택을 위한 여러 기법의 비교. *대한방사선의학회지* 2000;42:787-796
16. Fretz CJ, Elizondo G, Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, Ferrucci JTJr. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging: pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology* 1989;172:393-397
17. Van Beers BE, Lacrosse M, Jamart J, et al. Detection and segmental location of malignant hepatic tumors: comparison of ferumoxides-enhanced gradient-echo and T2-weighted spin-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:713-717
18. Jung G, Krahe T, Kugel H, et al. Detection of focal hepatic lesions: effects of superparamagnetic iron oxide (AMI-25) on magnetic resonance imaging of the liver using T2-weighted fast spin-echo sequences and gradient- and spin-echo sequences at 1.0 Tesla. *Invest Radiol* 1998;33:61-67
19. Abe Y, Yamashita Y, Namimoto T, Tang Y, Takahashi M. The value of fast and ultrafast T2-weighted MR imaging sequences in hepatic enhancement with ferumoxides: comparison with conventional spin-echo sequence. *Radiat Med* 2000;18:97-105
20. Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, et al. Superparamagnetic iron oxide: enhanced detection of splenic tumors with MR imaging. *Radiology* 1988;169: 399-403
21. Oudkerk M, Van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schitz PI, Borel Rinkes IH, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with ferumoxides-enhanced T1- weighted MR imaging. *Radiology* 1997;203:447-456
22. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1999;210:459-466
23. Schwartz LH, Seltzer SE, Tempany CM, et al. Superparamagnetic iron oxide hepatic MR imaging: efficacy and safety using conventional and fast spin echo pulse sequences. J Magn Reson Imaging 1995;5:566-570
24. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. Clinical results with Resovist: a phase 2 clinical trial. *Radiology* 1995;195:489-496

J Korean Radiol Soc 2003;48:39 - 46

Pulse Sequence Optimization for Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging in the Detection of Hepatic VX2 Tumors in Rabbits[1]

Hyun-Jung Jang, M.D.[2], Joon Koo Han, M.D., Kyoung Ho Lee, M.D., Tae Kyoung Kim, M.D.[3], Se Hyung Kim, M.D., Byung Ihn Choi, M.D.

[1]Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine and the Institute of Radiation Medicine,
[2]Radiation Medicine Branch and Center for Liver Cancer, National Cancer Center,
[3]Department of Diagnostic Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Purpose: The purpose of this experimental study was to determine the optimal pulse sequences for SPIO-enhanced MR imaging in the evaluation of multiple hepatic tumors.

Materials and Methods: Twelve rabbits with multiple VX2 liver tumors underwent SPIO-enhanced MRI using the following nine pulse sequences: TSE T2-weighted imaging (T2WI), TSE proton density-weighted imaging (PDWI), and GRE T2*-weighted imaging (T2*WI) with seven different echo times (TE). Liver-lesion contrast-to-noise ratios (CNRs) were calculated, and images were also assessed qualitatively by two radiologists, who reached a consensus as to lesion conspicuity and imaging artefacts using a four-level scale. By means of pathologic correlation, the sensitivity and positive predictive value of each sequence was calculated.

Results: TSE T2WI and long-TE (35 msec) FLASH T2*WI showed the highest liver-lesion CNR. The best lesion conspicuity was seen at TSE T2WI and medium-TE (12 msec) GRE T2*WI. Short TE GRE T2*WI showed the least imaging artefacts. The four sequences which demonstrated the best sensitivity were medium-TE (12 msec), GRE T2*WI (FLASH, 84%; FISP, 82%), TSE T2WI (79%), and TSE PDWI (76%). All nine sequences showed overall high positive predictive value (86 - 97%), with no statistically significant difference ($p > 0.05$).

Conclusion: In terms of image quality and the detection of sensitivity, TSE T2WI and medium TE (12 msec) GRE T2*WI were the top two pulse sequences among the various sequences used for on SPIO-enhanced MRI. They are thus considered to be the optimal sequences for evaluating multiple malignant hepatic tumors.

Index words : Liver, neoplasms
Magnetic resonance (MR), contrast media

Address reprint requests to : Joon Koo Han, M.D., Department of Radiology, Seoul National University Hospital
28, Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea.
Tel. 82-2-760-2584 Fax. 82-2-743-6358 E-mail: hanjk@radcom.snu.ac.kr