

Enhancement Pattern of Liver Parenchyma during Late Dynamic Phase Imaging: Comparison between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA-BMA¹

역동적 조영증강 자기공명영상의 지연기 영상에서 간 실질의 조영증강 양상: Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA의 비교¹

Jae Myeong Jo, MD¹, Sang Soo Shin, MD², Jin Woong Kim, MD¹, Suk Hee Heo, MD², Yong Yeon Jeong, MD², Heoung Keun Kang, MD²

¹Department of Radiology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun, Korea

²Department of Radiology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the differences in enhancement patterns of liver parenchyma during the late dynamic phase imaging between gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) and gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide (Gd-DTPA-BMA).

Materials and Methods: 130 patients (88 men and 42 women at the mean age of 59.4 years) and 110 patients (72 men and 38 women at the mean age of 60.2 years) underwent dynamic contrast-enhanced MR imaging, using Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA-BMA, respectively, at 3T MR scanner. In both groups, the patients were divided into three categories: category I for normal liver, category II for Child A cirrhotic liver, and category III for Child B and C cirrhotic liver. Late dynamic phase scanning was performed at 100, 140, and 180 seconds after injection of the contrast agent. The injected dose of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA-BMA was 0.025 mmol/kg of the body weight and 0.1 mmol/kg of the body weight, respectively. Signal intensity ratio of the liver (SIR_L), contrast ratio between liver and portal vein (LPC), and contrast ratio between liver and spleen (LSC) were calculated and compared between Gd-EOB-DTPA group and Gd-DTPA-BMA group according to the scan delay time.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in respect to demographic characteristics. SIR_L of Gd-EOB-DTPA group was significantly lower at 100 seconds in category I, and also at 100 and 140 seconds in category II ($p < 0.05$). In Gd-EOB-DTPA group, LPC and LSC showed an increasing trend according to the delayed time in all of the categories. In Gd-DTPA-BMA group, LPC and LSC showed similar values according to the delayed time in all of the categories. LPC of Gd-EOB-DTPA group was significantly higher at 100, 140, and 180 seconds in category I and II ($p < 0.05$). LSC of Gd-EOB-DTPA group was significantly higher at 100, 140, and 180 seconds in category I, II, and III ($p < 0.05$).

Conclusion: In contrast to Gd-DTPA-BMA, the late phase imaging using Gd-EOB-DTPA was affected by intracellular distribution of the contrast agent, which was proportional to the elapsed time after the injection of Gd-EOB-DTPA.

Index terms

Magnetic Resonance Imaging
Gadolinium Ethoxybenzyl
Diethylenetriamine-Pentaacetic Acid
Gadodiamide

Received November 29, 2013; Accepted January 21, 2014

Corresponding author: Sang Soo Shin, MD
Department of Radiology, Chonnam National University
Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu,
Gwangju 501-757, Korea.
Tel. 82-62-220-5882 Fax. 82-62-226-4380
E-mail: kjradsss@dreamwiz.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

영상검사에서 간 병변을 발견하고 특성화하는 것은 영상의학 과 의사뿐 아니라 임상 의사와 환자에게 중요한 문제이다(1).

초음파나 전산화단층촬영에 비해 자기공명영상은 우수한 연부 조직 분해능 때문에 간 병변의 발견과 특성화에 있어 상대적으로 높은 민감도와 특이도를 갖는 영상검사이다(2). 특히, 정맥 조영제를 이용한 역동적 조영증강 영상은 자기공명영상을 이용

하여 국소 간 병변을 진단할 때 핵심이 되는 영상 획득 기법이다. 일반적으로 자기공명영상에 사용되는 정맥 조영제는 가돌리늄(gadolinium)을 기반으로 한 비특이적 세포 외 조영제이다. 간 자기공명영상에서 가돌리늄 기반의 정맥 조영제는 1980년대 후반부터 사용되었으며, 전산화단층촬영 조영제와 달리 자기공명영상에 이용되는 조영제의 종류는 다양하며 크게 비특이적 세포 외 조영제, 망상내피 조영제, 간담도 조영제 등으로 대별할 수 있다(3).

Gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide (이하 Gd-DTPA-BMA)는 일반적인 가돌리늄 기반의 비특이적 세포 외 조영제의 특성을 가지는 조영제이다. Gd-DTPA-BMA는 혈액을 통해 간 실질로 이동하여 대부분 간세포 외 공간에 분포하게 되며 역동적 T1 강조 조영증강 영상을 얻을 수 있고 콩팥을 통해 체외로 배출된다(3).

Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid (이하 Gd-EOB-DTPA)는 비특이적 세포 외 조영제와 간담도 조영제의 특성을 모두 가지고 있는 자기공명영상 조영제이다. 즉, Gd-EOB-DTPA를 사용하면 역동적 조영증강 영상과 간담도기 영상을 모두 얻을 수 있어, 비특이적 세포 외 조영제와 비교하였을 때 국소 간 병변의 발견과 감별진단에서 보다 우수한 결과를 보인다고 알려져 왔다(2, 4-6). Gd-EOB-DTPA는 gadopentetate dimeglumine과 친지질성의 ethoxybenzyl이 공유결합을 하고 있는 상자성 물질이며, 친지질성으로 인해 약 10%의 상대적으로 높은 단백 결합을 보이며 조영제의 일부가 담도를 통해 배출된다(7, 8). Gd-EOB-DTPA는 Gd-DTPA-BMA와 비교하여 높은 T1 이완성을 보이므로, Gd-DTPA-BMA의 표준 용량인 0.1 mmol/kg을 이용하였을 때와 비슷한 간 실질의 조영증강을 보이는 0.025 mmol/kg을 이용하는 것이 일반적이다(4). Gd-EOB-DTPA는 주입 후 즉시 혈관 내로 분포하게 되며, adenosine triphosphate 의존성 organic anion transporting polypeptide 1 (이하 OATP1)에 의해 혈관에서 간세포 내로 운송되고 canalicular multispecific organic anion transporter (이하 cMOAT)를 통해서 담소관으로 배출된다. 간기능과 신기능이 정상인 사람에서는 Gd-EOB-DTPA의 각각 50%가 간담도계와 신장으로 배출된다(9-11).

역동적 조영증강 자기공명영상에서 지연기 영상은 조영제 주입 후 2~3분에 얻게 되는데, Gd-EOB-DTPA는 주입 후 90초부터 간세포로 흡수되기 시작하기 때문에 Gd-DTPA-BMA가 간세포 내에 분포하지 않는 것과 달리 Gd-EOB-DTPA는 조영제가 혈관과 세포 외 공간뿐 아니라 간세포 내에도 분포하게 된다(4, 10, 12). 따라서 Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA는 조영증강 지연기 영상에서 간 실질의 조영증강 양상이 서로

다를 것으로 생각된다.

본 연구에서는 Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA를 이용한 역동적 조영증강 자기공명영상의 지연기 영상에서 간 실질의 조영증강 양상을 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법

환자군 선택

최근 5개월 동안 3T MR scanner에서 Gd-EOB-DTPA (gadoxetate disodium; Primovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) 또는 Gd-DTPA-BMA (gadodiamide; Omniscan, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA)를 사용하여 역동적 조영증강 간 자기공명영상을 시행 받은 271명을 대상으로 하였다. 이 가운데 Gd-EOB-DTPA를 사용한 경우가 147명, Gd-DTPA-BMA를 사용한 경우가 124명이었다.

Gd-EOB-DTPA를 사용하여 자기공명영상을 얻은 147명 가운데 간이나 비장에 다발성 병변을 가지고 있는 경우(11명), 이전에 비장절제술을 받았던 경우(2명), 운동인공음영이 있었던 경우(3명), 신부전이 있었던 경우(1명)는 분석 대상에서 제외하여 최종적으로 130명의 환자를 연구에 포함하였다. 130명의 환자들 가운데 남성은 88명, 여성은 42명이었으며, 평균 연령은 59.3세(30~83세)였다. Gd-DTPA-BMA를 사용한 124명에서는 간이나 비장에 다발성 병변을 가지고 있는 경우(9명), 이전에 비장절제술을 받았던 경우(3명), 신부전이 있었던 경우(2명)를 분석대상에서 제외하여 최종적으로 110명의 환자를 연구에 포함하였으며, 남성은 72명, 여성은 38명이었으며, 평균연령은 60.1세(34~86세)였다.

각각의 환자군은 Child-Pugh 등급에 의해 세 군으로 나누었다. I군은 정상, II군은 Child-Pugh 등급 A의 간경변, III군은 Child-Pugh 등급 B 또는 C의 간경변 환자로 분류하였다. Gd-EOB-DTPA를 사용한 환자군은 I군이 53명, II군이 61명, III군이 16명이었으며, Gd-DTPA-BMA를 사용한 환자군은 I군이 74명, II군이 29명, III군이 7명이었다.

자기공명영상

역동적 조영증강 간 자기공명영상은 3T MR 기기(Magnetom TrioTim; Siemens Medical System, Forchheim, Germany)를 사용하였다. 조영 전 T1 강조영상은 volumetric interpolated breath-hold examination (이하 VIBE)[repetition time (이하 TR) = 3.8 ms, echo time (이하 TE) = 2.2 ms, slice thickness = 3 mm, flip angle = 9°, field of view (이하 FOV) = 380 × 380, matrix number = 320 × 256] 기법을 이용하여

얻었고, 조영 전 T2 강조영상은 half-Fourier acquisition single-shot turbo-spin echo (TR = 2000 ms, TE = 167 ms, slice thickness = 5 mm, interval = 1.5 mm, flip angle = 150°, FOV = 380 × 380, matrix number = 320 × 256) 기법을 이용하여 얻었다. 역동적 조영증강 T1 강조영상은 VIBE (TR = 3.4 ms, TE = 1.2 ms, slice thickness = 3 mm, flip angle = 10.8°, FOV = 400 × 325 mm, matrix number = 320 × 195) 기법을 이용하여 얻었다. Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA는 각각 0.025 mmol/kg과 0.1 mmol/kg 용량을 파워 인젝터(Sonic Shot, Nemoto, Kyorindo, Japan)를 사용하여 초당 1.5 mL의 속도로 주입하였고, 조영제 주입이 끝나는 시점에 생리식염수 23 mL를 초당 1.5 mL의 속도로 주입하였다. 조영제 주입 후 30, 60, 100, 140, 180초에 각각 축상면 영상을 얻었다.

영상분석

조영증강 지연기 영상은 조영제 주입 후 100초, 140초, 그리고 180초에 각각 시행하였다. 각각의 지연기 영상에서 한 명의 영상의학과 의사가 picture archiving and communication system (이하 PACS) 소프트웨어(Marview image viewer, Marotech Inc., Seoul, Korea)에서 간 실질, 간문맥, 비장의 신호강도를 측정하였다. 신호강도 측정을 위해 대상이 되는 구조물에 원형의 관심구역(region of interest; 이하 ROI)을 가능한 크게 설정하였고(range of ROI: 45~200 mm²), 세 번의 측정값의 평균값을 대상 구조물의 신호강도로 정하였다.

간 실질의 신호강도 측정은 조영증강 전과 후 사진에서 ROI의 크기, 모양, 위치가 변하지 않게 하기 위하여 PACS에서 복사하여 붙여넣기(copy-and-paste) 기능을 사용하였고, 조영증강 전과 조영증강 후 간 실질에서 신호강도에 국소적 변화가 있는 부분, 큰 혈관, 큰 담관을 피하여 측정하였다. 간 문맥의 신호강도는 좌우 문맥 분지로 갈라지는 부위에서 측정하였고, 비장은 비장 실질의 신호강도에 국소적 변화가 있는 부분과 큰 혈관을 피하여 측정하였다.

간 실질의 신호강도 비(signal intensity ratio of the liver; 이하 SIR_L)는 조영증강 전의 신호강도와 조영증강 후의 신호강도의 차이로서, 'SIR_L = (조영증강 후 신호강도 - 조영증강 전 신호강도) / (조영증강 전 신호강도)'의 등식을 이용하여 계산하여, 각각 환자군 사이와 환자군 내에서 시간과 간 기능에 따른 값의 차이를 비교 분석하였다.

간문맥과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(contrast ratio between liver and portal vein; 이하 LPC)는 조영증강 후 간 실질의 신호강도와 간 문맥의 신호강도의 비로서, 'LPC = (간 실질의 신호강도) / (간 문맥의 신호강도)'의 등식을 이용하여

계산하여, 각각 환자군 사이와 환자군 내에서 시간과 간 기능에 따른 값의 차이를 비교 분석하였다.

비장과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(contrast ratio between liver and spleen; 이하 LSC)는 조영증강 후 간 실질의 신호강도와 비장 실질의 신호강도의 비로서, 'LSC = (간 실질의 신호강도) / (비장의 신호강도)'의 등식을 이용하여 계산하여, 각각 환자군 사이와 환자군 내에서 시간과 간 기능에 따른 값의 차이를 비교 분석하였다.

통계적 분석

통계분석은 통계 소프트웨어(statistical package for social science version 19.0 for windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 모든 비교에서 *p*값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 판단하였다. 다른 조영제를 사용한 두 환자군의 나이와 성별, 간 기능 분포의 차이는 독립표본 T검정과 chi-제곱검정을 이용하여 비교하였고, 간 실질의 신호강도 비(SIR_L), 간 문맥과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(LPC), 비장과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(LSC)는 일원배치분산분석과 독립표본 T검정을 이용하여 비교분석 하였다.

결과

Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA를 각각 사용한 두 환자군 사이에 환자의 나이, 성별, 간 기능은 통계학적으로 차이가 없었다(Table 1).

Gd-EOB-DTPA 환자군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 SIR_L값은 I군에서 각각 0.84 ± 0.20, 0.88 ± 0.20, 0.91 ± 0.22, II군에서 각각 0.83 ± 0.22, 0.86 ± 0.22, 0.89 ± 0.25, III군에서 각각 0.75 ± 0.20, 0.75 ± 0.21, 0.73 ± 0.20 이었다. Gd-DTPA-BMA 환자군의 100초, 140초, 180초 지연기

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic*	Gd-EOB-DTPA Group (n = 130)	Gd-DTPA-BMA Group (n = 110)
Age (yrs, mean ± SD)	59.3 ± 12.0	60.1 ± 11.7
Sex (M:F)	88:42	72:38
Hepatic function		
Category I	53	74
Category II	61	29
Category III	16	7

Note. —*There were no significant differences between two groups for age, sex and hepatic function.

Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide, Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid, SD = standard deviation

Table 2. Comparison of SIR_L between Gd-EOB-DTPA Group and Gd-DTPA-BMA Group

	Category I	Category II	Category III
Gd-EOB-DTPA group	$n = 53$	$n = 61$	$n = 16$
100 seconds	$0.84 \pm 0.20^*$	$0.83 \pm 0.22^*$	0.75 ± 0.20
140 seconds	0.88 ± 0.20	$0.86 \pm 0.22^*$	0.75 ± 0.21
180 seconds	0.91 ± 0.22	0.89 ± 0.25	0.73 ± 0.20
Gd-DTPA-BMA group	$n = 74$	$n = 29$	$n = 7$
100 seconds	$1.00 \pm 0.26^*$	$1.10 \pm 0.19^*$	0.96 ± 0.40
140 seconds	0.91 ± 0.23	$1.03 \pm 0.21^*$	0.95 ± 0.39
180 seconds	0.83 ± 0.21	0.97 ± 0.17	0.82 ± 0.35

Note.—Data are expressed as mean \pm SD.

* $p < 0.05$

Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide, Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid, SD = standard deviation, SIR_L = signal intensity ratio of the liver

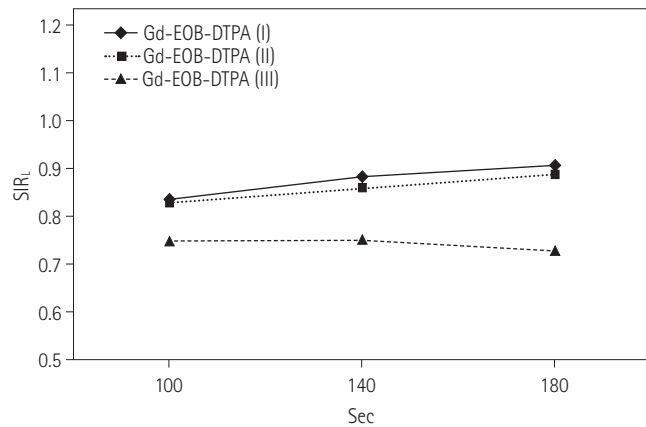


Fig. 1. Signal intensity ratio of liver parenchyma (SIR_L) during late dynamic phase imaging shows the trend to increase according to delayed time in category I and II, in Gd-EOB-DTPA group.

Note.—Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid

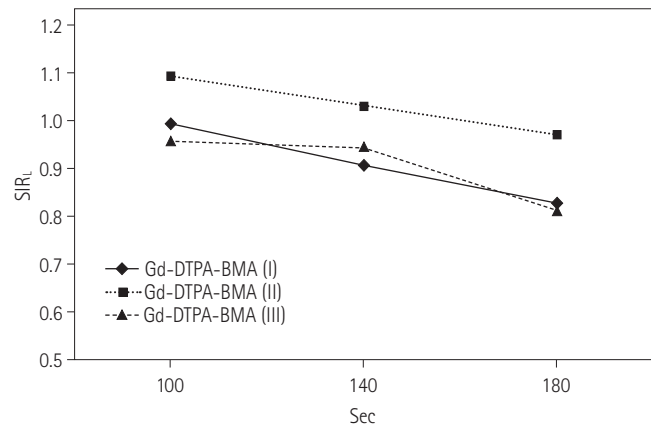


Fig. 2. Signal intensity ratio of liver parenchyma (SIR_L) during late dynamic phase imaging shows the trend to decrease in all categories, in Gd-DTPA-BMA group.

Note.—Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide

영상에서 SIR_L 값은 I군에서 각각 1.00 ± 0.26 , 0.91 ± 0.23 , 0.83 ± 0.21 , II군에서 각각 1.10 ± 0.19 , 1.03 ± 0.21 , 0.97 ± 0.17 , III군에서 각각 0.96 ± 0.40 , 0.95 ± 0.39 , 0.82 ± 0.35 였다(Table 2).

시간에 따른 SIR_L 값은 Gd-EOB-DTPA 환자군에서 I군과 II군은 시간이 지날수록 증가하는 양상을 보였고 III군에서는 비슷한 양상을 보였다(Fig. 1). 반면, Gd-DTPA-BMA 환자군의 SIR_L 값은 모든 군에서 시간이 지날수록 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2). I군의 100초, II군의 100초와 140초 지연기 영상에서 Gd-EOB-DTPA 환자군이 Gd-DTPA-BMA 환자군보다 유의하게 낮은 값을 보였다($p < 0.05$)(Table 2).

Gd-EOB-DTPA 환자군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 LPC값은 I군에서 각각 0.80 ± 0.13 , 0.88 ± 0.15 , 0.97 ± 0.17 , II군에서 각각 0.76 ± 0.09 , 0.85 ± 0.09 , 0.97 ± 0.19 , III군에서 각각 0.74 ± 0.12 , 0.82 ± 0.12 , 0.87 ± 0.13 이었다.

Gd-DTPA-BMA 환자군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 LPC값은 I군에서 각각 0.67 ± 0.12 , 0.69 ± 0.15 , 0.69 ± 0.19 , II군에서 각각 0.71 ± 0.10 , 0.74 ± 0.11 , 0.76 ± 0.14 , III군에서 각각 0.73 ± 0.15 , 0.76 ± 0.12 , 0.75 ± 0.16 이었다(Table 3).

Gd-EOB-DTPA 환자군에서 시간에 따른 LPC값은 모든 군에서 시간이 지날수록 증가하는 양상을 보였다(Fig. 3). Gd-DTPA-BMA 환자군의 LPC값은 모든 군에서 시간이 지나도 비슷한 값을 보였다(Fig. 4). 시간에 따른 LPC값은 Gd-EOB-DTPA 환자군이 I군과 II군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 Gd-DTPA-BMA 환자군보다 유의하게 높은 값을 보였다($p < 0.05$)(Table 3).

Gd-EOB-DTPA 환자군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 LSC값은 I군에서 각각 1.13 ± 0.17 , 1.27 ± 0.21 , 1.37 ± 0.23 , II군에서 각각 1.09 ± 0.13 , 1.20 ± 0.14 , $1.30 \pm$

0.17, III군에서 각각 1.01 ± 0.12 , 1.07 ± 0.12 , 1.16 ± 0.16 이었다. Gd-DTPA-BMA 환자군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 LSC값은 I군에서 각각 0.82 ± 0.10 , 0.86 ± 0.14 , 0.87 ± 0.16 , II군에서 각각 0.85 ± 0.21 , 0.89 ± 0.14 , 0.91 ± 0.14 , III군에서 각각 0.82 ± 0.10 , 0.86 ± 0.07 , 0.85 ± 0.09 였다(Table 4).

Table 3. Comparison of LPC between Gd-EOB-DTPA Group and Gd-DTPA-BMA Group

	Category I	Category II	Category III
Gd-EOB-DTPA group	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 16
100 seconds	$0.80 \pm 0.13^*$	$0.76 \pm 0.09^*$	0.74 ± 0.12
140 seconds	$0.88 \pm 0.15^*$	$0.85 \pm 0.09^*$	0.82 ± 0.12
180 seconds	$0.97 \pm 0.17^*$	$0.97 \pm 0.19^*$	0.87 ± 0.13
Gd-DTPA-BMA group	<i>n</i> = 74	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 7
100 seconds	$0.67 \pm 0.12^*$	$0.71 \pm 0.10^*$	0.73 ± 0.15
140 seconds	$0.69 \pm 0.15^*$	$0.74 \pm 0.11^*$	0.76 ± 0.12
180 seconds	$0.69 \pm 0.19^*$	$0.76 \pm 0.14^*$	0.75 ± 0.16

Note. —Data are expressed as mean \pm SD.

**p* < 0.05.

Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide, Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid, LPC = contrast ratio between liver and portal vein, SD = standard deviation

Table 4. Comparison of LSC between Gd-EOB-DTPA Group and Gd-DTPA-BMA Group

	Category I	Category II	Category III
Gd-EOB-DTPA group	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 16
100 seconds	$1.13 \pm 0.17^*$	$1.09 \pm 0.13^*$	$1.01 \pm 0.12^*$
140 seconds	$1.27 \pm 0.21^*$	$1.20 \pm 0.14^*$	$1.07 \pm 0.12^*$
180 seconds	$1.37 \pm 0.23^*$	$1.30 \pm 0.17^*$	$1.16 \pm 0.16^*$
Gd-DTPA-BMA group	<i>n</i> = 74	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 7
100 seconds	$0.82 \pm 0.10^*$	$0.85 \pm 0.21^*$	$0.82 \pm 0.10^*$
140 seconds	$0.86 \pm 0.14^*$	$0.89 \pm 0.14^*$	$0.86 \pm 0.07^*$
180 seconds	$0.87 \pm 0.16^*$	$0.91 \pm 0.14^*$	$0.85 \pm 0.09^*$

Note. —Data are expressed as mean \pm SD.

**p* < 0.05.

Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide, Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid, LSC = contrast ratio between liver and spleen, SD = standard deviation

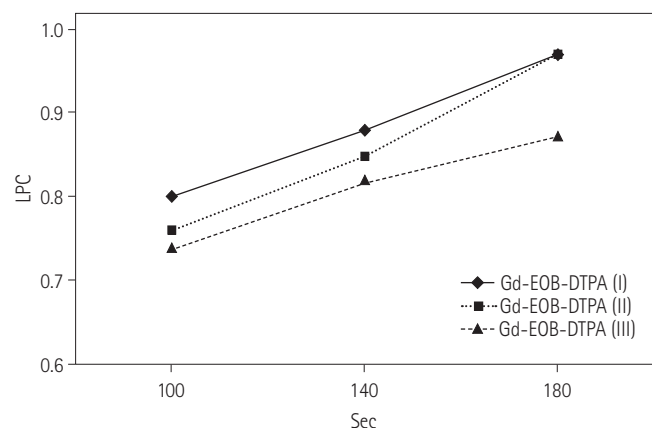


Fig. 3. Contrast ratio between liver and portal vein (LPC) during late dynamic phase imaging shows the trend to increase according to delayed time in all categories, in Gd-EOB-DTPA group.

Note. —Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid

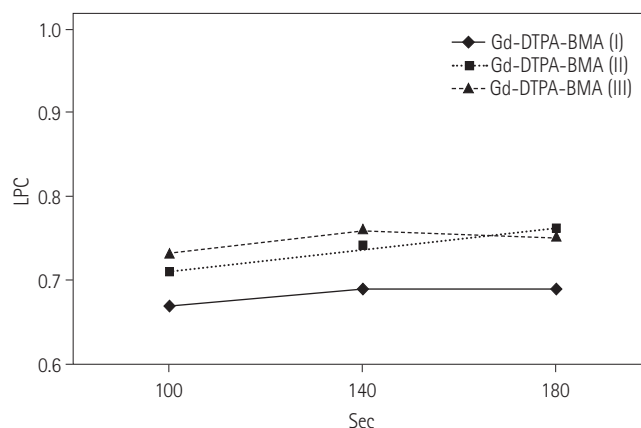


Fig. 4. Contrast ratio between liver and portal vein (LPC) during late dynamic phase imaging shows similar values according to delayed time in all categories, in Gd-DTPA-BMA group.

Note. —Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide

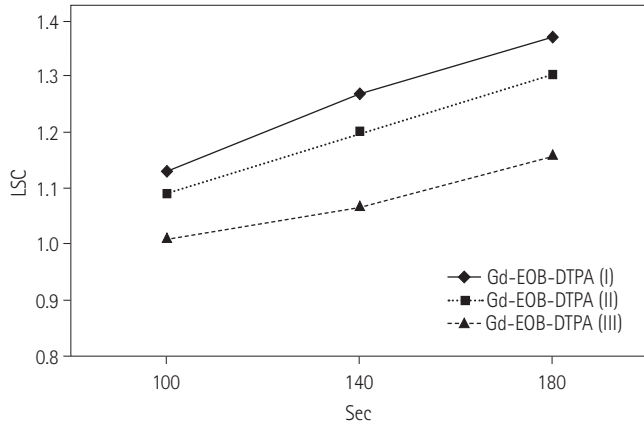


Fig. 5. Contrast ratio between liver and spleen (LSC) during late dynamic phase imaging shows the trend to increase according to delayed time in all categories, in Gd-EOB-DTPA group.
Note.—Gd-EOB-DTPA = gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid

Gd-EOB-DTPA 환자군에서 시간에 따른 LSC값은 모든 군에서 시간이 지날수록 증가하는 양상을 보였다(Fig. 5). Gd-DTPA-BMA 환자군의 LSC값은 모든 군에서 시간이 지나도 비슷한 값을 보였다(Fig. 6). 시간에 따른 LSC값은 모든 군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 Gd-EOB-DTPA 환자군이 Gd-DTPA-BMA 환자군보다 유의하게 높은 값을 보였다 ($p < 0.05$)(Table 4).

고찰

자기공명영상에서 정맥용 조영제는 1980년대 후반에 처음으로 사용되기 시작하였다. 이때 사용된 조영제는 비특이적 세포 외 조영제로 분류할 수 있는 가돌리늄 화합물이었다. 이후, 다른 약리작용을 갖는 다양한 종류의 조영제들이 개발되었는데, 이들 조영제 가운데는 기존의 비특이적 세포 외 조영제뿐만 아니라 망상내피 조영제와 간담도 조영제들도 포함된다. 비특이적 세포 외 조영제는 혈관내부와 세포 외 공간이 표적조직이 되며, 혈관을 통해서 운송된다. 세포 외 조영제는 주입한 양이 모두 콩팥을 통해 배출되고 일반적으로 T1 강조영상에서 조영증강 효과를 얻는다(3). 망상내피 조영제는 간, 비장, 그리고 골수에 분포하는 망상내피계가 표적조직이 되며, 식세포작용(phagocytosis)을 통해 망상내피계로 운송된다. 조영제의 배출은 철 대사 과정을 통해 이루어지고, 일반적으로 T2 강조영상에서 조영증강 효과를 얻는데, 임상적으로 전이암을 발견하는데 유용하다고 알려져 있다(3, 13). 간담도 조영제는 간세포가 표적조직이 되며, 비타민 B6 수송체나 유기산음이온(organic acid anion)을 통해서 운반된다. 주입한 조영제는 콩팥뿐만 아

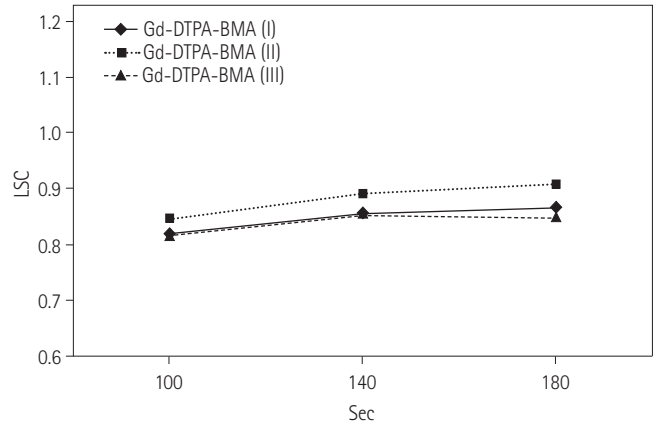


Fig. 6. Contrast ratio between liver and spleen (LSC) during late dynamic phase imaging shows similar values according to delayed time in all categories, in Gd-DTPA-BMA group.
Note.—Gd-DTPA-BMA = gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide

니라 담도를 통해서도 배출되기 때문에 간담도기 영상을 얻을 수 있다(3). 임상적으로 이용되는 간담도 조영제로는 간담도기 영상만 얻을 수 있는 mangafodipir trisodium, 역동적 조영증강 영상과 간담도기 영상을 모두 얻을 수 있는 Gd-EOB-DTPA와 gadobenate dimeglumine (이하 Gd-BOPTA)가 있다. 이 가운데, Gd-EOB-DTPA와 Gd-BOPTA는 병변을 특성화하는 데 유용한 역동적 조영증강 영상과 병변을 발견하는 데 유용한 간담도기 영상을 모두 얻을 수 있어 국소 간병변의 진단에 특히 유용한 조영제로 각광을 받고 있다(14-16).

Gd-EOB-DTPA는 전통적인 비특이적 세포 외 조영제와 비교하여 세포 외 작용은 비슷하지만, 조영제 주입 후 90초부터 간세포에 흡수되기 시작하여 50%씩 담즙과 소변으로 배출되는 차이점을 가지고 있다(4, 9). 비특이적 세포 외 조영제인 Gd-DTPA-BMA의 조영증강 지연기 영상은 조영제의 혈관내부와 세포 외 공간의 분포에 영향을 받게 된다. 반면에 Gd-EOB-DTPA의 지연기 영상은 혈관내부와 세포 외 공간의 분포에 더하여 조영제의 간세포 내 분포에도 영향을 받게 된다. 이러한 이유로 지연기 영상에서 다른 조영제와 다른 양상을 보이므로 국소 간 병변을 특성화하는 데 주의가 필요하다. 예를 들면 간 혈관종은 전통적인 비특이적 세포 외 조영제의 역동적 조영증강 지연기 영상에서 지속적 조영증강(persistent enhancement)을 보여 낮은 신호강도를 보이는 간세포암과 감별되는데, Gd-EOB-DTPA 영상에서는 지연기 영상에서 간혈관종의 경우도 낮은 신호강도를 보일 수 있다(10). 따라서 간담도 조영제의 조영증강 양상을 적절하게 해석하기 위해서는 간담도 조영제의 독특한 약역학과 약동학을 이해하는 것이 중요하다.

Kühn 등(17)의 연구에서 비특이적 세포 외 조영제인 gado-

butrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) 환자군과 비교하여 Gd-EOB-DTPA 환자군의 동맥기(조영제 주입 후 20초), 문맥기(조영제 주입 후 55초), 간정맥기(조영제 주입 후 90초) 영상에서 간 실질의 신호강도가 낮았고, 이는 Gd-EOB-DTPA 이용하였을 경우에는 gadobutrol과 비교하여 조영제의 주입량이 적어 초기 가돌리늄의 농도가 낮기 때문이라고 설명하였다. 우리 연구에서 Gd-EOB-DTPA를 이용한 조영증강 지연기 영상의 간 실질의 신호강도 비(SIR_L)는 Gd-DTPA-BMA를 이용하였을 때의 값과 비교하여 비슷하거나 낮은 값을 보였고, 이는 Gd-EOB-DTPA를 이용한 경우 초기 가돌리늄의 농도가 낮기 때문이라고 생각된다. 우리 연구에서 Gd-DTPA-BMA 환자군은 SIR_L 값이 시간이 지날수록 감소하였는데, 이는 조영제의 배출로 세포 외 공간의 분포가 감소하기 때문으로 생각된다. Gd-EOB-DTPA 환자군에서는 시간이 지날수록 SIR_L 값이 증가하였는데, 이는 약물의 50%는 신장으로 배출되어 세포 외 공간의 분포가 감소하지만 나머지 50%는 간세포로 흡수되어 간세포 내 분포가 증가하기 때문으로 생각된다.

Gd-EOB-DTPA 환자군에서 SIR_L 값은 간기능과 밀접한 연관이 있다. 이는 간세포 내로 흡수되는 조영제의 양이 많을수록 간 실질의 신호강도가 증가하기 때문이다(18). 우리 연구에서 Gd-EOB-DTPA 환자군 가운데 시간이 지날수록 SIR_L 값이 증가하였던 I군 그리고 II군과는 달리 III군에서는 SIR_L 값은 시간이 지나도 비슷한 값을 보여주었는데, 이는 초기 간경변 환자는 Gd-EOB-DTPA의 약역학과 약동학이 정상 간 기능을 가진 사람들과 비슷하지만 진행된 간경변 환자는 OATP1과 cMOAT의 손상 때문에 간세포 내 흡수와 간담도 배설이 지연되기 때문으로 생각된다.

간문맥과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(LPC)는 Gd-EOB-DTPA 환자군에서 높은 값을 보였으며, 특히 I군과 II군에서 유의한 차이가 있었다. Gd-DTPA-BMA 환자군은 지연기 영상에서 조영제가 혈관내부와 세포 외 공간에 동등하게 분포하기 때문에 시간이 지나도 비슷한 LPC 값을 보였다. 반면, Gd-EOB-DTPA 환자군은 시간이 지날수록 높은 LPC 값을 보였는데, 이는 시간이 지날수록 조영제의 간세포 내 분포가 증가하여 간 실질의 신호강도에 더 영향을 주기 때문으로 생각된다.

Kühn 등(17)의 비장, 췌장, 신장 피질의 조영증강은 세포 외 조영제인 gadobutrol 환자군은 신호강도가 문맥기에 최고조에 이른 후 유지되었지만 Gd-EOB-DTPA 환자군은 신호강도가 동맥기에 최고조에 이른 후 점차 감소하였는데, 이는 낮은 초기 가돌리늄 농도와 빠른 반감기 때문이라고 설명하였다. 우리 연구에서 비장과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(LSC)는 모든 군에서 Gd-EOB-DTPA 환자군이 유의 있게 높은 값을

보였다. Gd-DTPA-BMA 환자군은 시간이 지나도 비슷한 LSC 값을 보였으며, 이는 지연기 영상에서 조영제의 혈관 내 분포가 감소하는 만큼 간과 비장의 세포 외 공간의 분포가 감소하기 때문으로 생각된다. Gd-EOB-DTPA 환자군은 지연 시간이 지날수록 높은 LSC 값을 보였는데, 이는 낮은 초기 가돌리늄 농도와 빠른 반감기, 그리고 시간이 지날수록 증가하는 조영제의 간세포 내 흡수가 복합적으로 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

우리 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 간 기능에 따른 환자군의 분류에서 간 기능이 떨어져 있는 Child-Pugh B와 C 환자 수가 상대적으로 적어 진행된 간경변 환자에서 간 실질의 조영증강 양상을 정확히 비교 평가하는 데 한계가 있었다. 둘째, 우리 연구에서는 두 조영제의 지연기 조영증강 양상의 차이가 국소 간 병변을 평가하는 데 어떠한 영향이 있는지를 평가하지 않았다. 셋째, 우리 연구는 후향적으로 진행된 연구였기 때문에 Gd-DTPA-BMA 환자군과 Gd-EOB-DTPA 환자군을 분류하는 데 있어 선택 편향이 있을 수 있다.

결론적으로 Gd-EOB-DTPA를 이용한 지연기 영상은 Gd-DTPA-BMA와 같은 비특이적 세포 외 조영제에서는 관찰할 수 없는 조영제의 간세포 내 분포에 영향을 받으며, 조영제 주입 후 시간이 지날수록 조영제가 간세포 내에 분포하는 양이 많아지므로 그 영향이 점차 커진다.

참고문헌

1. Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics* 2011;31:1547-1568
2. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoteric acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275
3. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001;218:27-38
4. Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200:59-67
5. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with

- Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997;7:275-280
6. Fujinaga Y, Ohya A, Matsushita T, Kurozumi M, Ueda K, Kitou Y, et al. Effect of hepatobiliary uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatic venous phase of dynamic magnetic resonance imaging on a 3.0-T apparatus: comparison between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Jpn J Radiol* 2011;29:695-700
 7. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992;183:59-64
 8. Yoshikawa K, Inoue Y, Shimada M, Akahane M, Itoh S, Seno A, et al. Contrast-enhanced MR angiography in rats with hepatobiliary contrast agents. *Magn Reson Imaging* 2004;22:937-942
 9. Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995;195:785-792
 10. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:13-28
 11. Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, et al. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol* 2011;77:325-329
 12. van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:153-157
 13. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, Seltzer SE, Davis PL, Chan TW, 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
 14. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, Soyer P, Terrier F, Lencioni R, 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
 15. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown JJ, et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005;237:89-98
 16. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478
 17. Kühn JP, Hegenscheid K, Siegmund W, Froehlich CP, Hosten N, Puls R. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: gadoxetic acid compared with gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1318-1323
 18. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:29-41

역동적 조영증강 자기공명영상의 지연기 영상에서 간 실질의 조영증강 양상: Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA의 비교¹

조재명¹ · 신상수² · 김진웅¹ · 허숙희² · 정용연² · 강형근²

목적: Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid (이하 Gd-EOB-DTPA)와 gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetic acid-bismethylamide (이하 Gd-DTPA-BMA)를 이용한 역동적 조영증강 자기공명영상의 지연기 영상에서 간 실질의 조영증강 양상을 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 3 Tesla 자기공명영상기에서 각각 Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA를 사용하여 역동적 조영증강 자기공명영상을 시행 받은 130명(남자: 88명, 여자: 42명; 평균 연령: 59.4세)과 110명(남자: 72명, 여자: 38명; 평균 연령: 60.2세)의 환자들을 대상으로 하였다. 각각의 환자군은 Child-Pugh 등급에 의해 세 군으로 나누었다(I군: 정상, II군: Child-Pugh 등급 A 간경변, III군: Child-Pugh 등급 B 또는 C 간경변). 지연기 영상은 조영제 주입 후 100초, 140초, 그리고 180초에 각각 시행하였다. Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA의 주입 용량은 각각 0.025 mmol/kg과 0.1 mmol/kg으로 하였다. Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA 환자군에서 시간에 따른 간 실질의 신호강도 비(signal intensity ratio of the liver; 이하 SIR_L), 간문맥과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(contrast ratio between liver and portal vein; 이하 LPC), 비장과 비교한 간 실질의 상대적인 신호강도(contrast ratio between liver and spleen; 이하 LSC)를 구한 후 비교하였다.

결과: Gd-EOB-DTPA와 Gd-DTPA-BMA 환자군 사이에 환자의 나이, 성별, 간 기능의 분포는 통계학적으로 차이가 없었다. SIR_L 값은 I군의 100초, II군의 100초와 140초 지연기 영상에서 Gd-EOB-DTPA 환자군이 Gd-DTPA-BMA 환자군보다 유의하게 낮은 값을 보였다($p < 0.05$). LPC와 LSC 값은 Gd-EOB-DTPA 환자군의 모든 군에서 시간이 지날수록 증가하는 양상을 보였다. Gd-DTPA-BMA 환자군은 모든 군에서 시간이 지나도 비슷한 값을 보였다. LPC 값은 I군과 II군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 Gd-EOB-DTPA 환자군이 Gd-DTPA-BMA 환자군보다 유의하게 높은 값을 보였다($p < 0.05$). LSC 값은 모든 군의 100초, 140초, 180초 지연기 영상에서 Gd-EOB-DTPA 환자군이 Gd-DTPA-BMA 환자군보다 유의하게 높은 값을 보였다($p < 0.05$).

결론: Gd-EOB-DTPA를 이용한 지연기 영상은 Gd-DTPA-BMA에서는 관찰할 수 없는 조영제의 간세포 내 분포에 영향을 받으며, 조영제 주입 후 시간이 지날수록 그 영향이 점차 커진다.

¹화순전남대학교병원 영상의학과, ²전남대학교 의과대학 영상의학교실