

토끼 뇌감염 모델의 CT 소견과 조영제 주입 후 동맥혈의 Hounsfield Unit의 변화

CT Scan Findings of Rabbit Brain Infection Model and Changes in Hounsfield Unit of Arterial Blood after Injecting Contrast Medium

하본철*, 객병국*, 정지성**

중앙대학교 의과대학 의학과/중앙대학교병원 영상의학과*,
중앙대학교 의과대학 의학과/중앙대학교병원 임상의학연구소**

Bon-Chul Ha(bcha72@naver.com)*, Byung Kook Kwak(kwakbk@cau.ac.kr)*
Jisung Jung(deska00@naver.com)**

요약

토끼 뇌에 대장균을 주입하여 CT 소견을 알아보고, 시간에 따른 동맥혈의 하운스필드 값의 변화를 알아보고자 하였다. 토끼 두개관에 천두공(burr hole)을 뚫고 2 ~ 3 mm 깊이 대장균 1×10^7 CFU/ml, 0.1 ml을 주입하여 뇌염증 모델을 제작하고, 조영 증강 CT와 동적 CT, 그리고 동맥혈의 CT영상을 얻었다. 조영 증강 CT에서 뇌농양 뇌실염 그리고 뇌막염 등 다양한 뇌염증 소견이 보였다. 뇌농양은 중앙부가 거의 조영되지 않고 주변부가 강하게 조영되는 전형적인 양상을 보였고, 뇌실염은 측뇌실 벽을 따라 강하게 조영되는 소견을 보였으며, 뇌막염은 중뇌와 간뇌의 접히는 부위 뇌막이 강하게 조영되었다. 동적 CT영상에서 염증 중앙부의 조영제 주입 전 HU 값은 31.01 ± 3.55 였고, 주입 후 10분까지 40.36 ± 3.76 으로 서서히 증가하였다. 그리고 염증 가장자리구역에서 HU 값은 조영제 주입 전에 47.23 ± 3.12 였고, 조영제 주입 후 약 45초에 63.59 ± 3.31 로 가장 많이 증가 하였으나 이후 20분까지 약간 떨어졌다. 또한 균 주입 반대쪽 정상 뇌조직에서 측정된 HU 값은 조영제 주입 전에 39.01 ± 3.24 이었고, 조영제 주입 후 약 30초에 49.01 ± 4.29 로 가장 많이 조영되었고 이후 서서히 낮아졌다. 동맥 혈액 CT에서 조영제 주입 전 HU 값은 87.78 ± 6.88 이었고, 조영제 주입 후 10초부터 30초까지 급격히 증가하여 749.13 ± 98.48 로 최대값을 보이고, 30초부터 45초까지 467.85 ± 62.98 로 급격히 감소하며, 45초에서 60초까지는 정체기(plateau)를 보였으며, 이후 20분까지 188.28 ± 25.03 으로 감소되었다. 결과적으로 대장균으로 뇌염증 모델을 만들 수 있고, 조영 증강 CT를 통하여 뇌염증의 특징적인 소견을 잘 알 수 있었으며, 동적 CT를 통해 염증 중앙부와 가장자리구역의 조영 양상을 알 수 있고, 동맥혈은 조영제 주입 후 10초부터 30초 까지 급격히 증가하다 정체기를 거쳐 서서히 감소하는 것으로 나타났다.

■ 중심어 : | 뇌감염 | 대장균 | 조영증강 CT | 동적 CT |

Abstract

This paper explores CT findings of a rabbit brain infection model injected with *Escherichia coli* and investigates the changes in Hounsfield unit (HU) of arterial blood over time. The brain infection model was produced by injecting *E. coli* 1×10^7 CFU/ml, 0.1 ml through the burr hole in the calvarium; 2 ~ 3 mm in depth from the dura mater, and contrast-enhanced CT, dynamic CT and arterial blood CT images were gained. It was found that various brain infections such as brain abscess, ventriculitis and meningitis. The CT image of brain abscess showed a typical pattern which the peripheral area was strongly contrast-enhanced while the center was weakly contrast-enhanced. The CT image of ventriculitis showed a strong contrast-enhancement along the lateral ventricle wall, and the CT image of meningitis showed a strong contrast-enhancement in the area between the telencephalon and the diencephalon. In dynamic CT images, the HU value of the infection core before injecting contrast medium was 31.01 ± 3.55 . By 10 minutes after the injection, the value increased gradually to 40.36 ± 3.76 . The HU value in the areas of the marginal rim where was hyper-enhanced showed 47.23 ± 3.12 before contrast injection, and it increased to 63.59 ± 3.31 about 45 seconds after the injection. In addition, the HU value of the normal brain tissue opposite to the *E. coli* injected brain was 39.01 ± 3.24 before the injection, but after the contrast injection, the value increased to 49.01 ± 4.29 in about 30 seconds, and then it showed a gradual decline. In the arterial blood CT, the HU value before the contrast injection was 87.78 ± 6.88 , and it increased dramatically between 10 to 30 seconds until it reached a maximum value of 749.13 ± 98.48 . Then it fell sharply to 467.85 ± 62.98 between 30 seconds to 45 seconds and reached a plateau by 60 seconds. Later, the value showed a steady decrease and indicated 188.28 ± 25.03 at 20 minutes. Through this experiment, it was demonstrated that the brain infection model can be produced by injecting *E. coli*, and the characteristic of the infection model can be well observed with contrast-enhanced CT scan. The dynamic CT scan showed that the center of the infection was gradually contrast-enhanced, whereas the peripheral area was rapidly contrast-enhanced and then slowly decreased. As for arterial blood, it increased significantly between 10 seconds to 30 seconds after the contrast medium injection and decreased gradually after reaching a plateau.

■ keyword : | Brain Infection | Escherichia Coli | Enhanced Brain CT | Dynamic Brain CT |

* 본 연구는 지식경제부와 한국산업기술재단의 전략기술인력양성사업으로 수행된 연구 결과임.

이 논문은 2009년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2009-0087953).

접수번호 : #120705-004

심사완료일 : 2012년 08월 20일

접수일자 : 2012년 07월 05일

교신처자 : 객병국, e-mail : kwakbk@cau.ac.kr

I. 서론

중추신경계와 주변 조직에 대한 감염은 종종 생명을 위협하는 치명적인 결과를 초래하고, 예후는 얼마나 빨리 염증의 원인균과 감염 부위를 정확히 진단하여 치료하는가에 따라 달라진다[1][2]. 뇌의 주요 감염 경로는 부비동(paranasal sinus, PNS), 중이(middle ear) 그리고 치아(tooth)등을 통해서 일어난다[3][4]. 이렇게 다양한 경로로 끊임없이 박테리아와 세균에 노출됨에도 불구하고 뇌는 놀라울 만큼 저항성이 높다. 이것은 뇌에 공급되는 혈액의 양이 많고, 혈액과 뇌 조직 사이에 존재하는 내피세포로 이루어진 관문 즉, 다른 장기의 내피세포와는 달리 세포들 사이가 매우 치밀하여 약물이나 세균 등이 잘 투과되지 않는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB) 때문이다. 중추신경계 감염 질환은 생명을 위협하는 경우가 많아 질환 및 치료에 대한 연구가 필요하나, 지금까지 뇌감염 모델을 만들기가 어려워 문헌 보고가 드물다[5-8]. 뇌감염의 진단은 두통이나 열감 등 임상적인 증상(symptom)이나 신경학적 검사(neurologic examination), 혈액검사, 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)분석, 영상의학적 검사, 조직생검, 배양 검사 등을 통해 이루어진다[1][2]. 영상의학적 검사는 진단 뿐 아니라 치료 성적을 관찰하는 중추적인 역할을 하며, CT(computed tomography, CT)와 MRI(magnetic resonance image, MRI)가 주요한 검사이다[9]. CT를 이용한 영상의학적 검사에서 혈관에 주입하여 사용하는 조영제는 병소와 정상부위의 X-선 흡수차를 인위적으로 크게 함으로써 대조도를 증강시켜 병변을 쉽게 찾을 수 있게 한다. 혈관 조영제, 특히 비이온성(nonionic) 조영제는 혈장단백질과 결합이 아주 적고, 단순 확산에 의해 혈관 내에서 세포 외공간(extracellular space)으로 빠져나가며, 세포질 내로 들어가지 않는다[10-12]. 즉, 병변이나 조직의 조영 증강은 혈관과 간질 내에 분포하는 조영제의 양에 의해 결정되는 것으로, 혈관 밀도(vascular density)와 조영제를 세포 외 공간으로 확산시키는 혈관 투과성(permeability)이 조영 증강의 차이를 일으킨다. 조영 증강 뇌 CT촬영에서 정상 뇌 조직은 혈액뇌장벽으로

인하여 조영 증강이 되지 않지만 종양이나 뇌혈관질환, 농양을 포함한 염증성질환 등에서는 조영 증강이 잘 일어난다[13]. 뇌 병변에서 조영 증강이 일어나는 것은 혈액뇌장벽이 파괴된 것으로 해석하고, 영상의학적으로 혈액뇌장벽의 파괴는 병변의 범위와 특성을 나타내는 중요한 단서가 되어 진단에 중요한 정보를 제공하고 있다[14]. 그러나 뇌감염에 대한 영상의학적 검사에서는 조영제 사용이나 방사선 피폭 등 위해 요소가 동반되므로 동물을 대상으로 하는 실험이 필요하다[15][16]. 동물 실험에서 뇌에 염증을 유발시키는 방법은 거의 대부분 뇌조직에 균주(strain)를 직접 주입하는 방법을 이용한다[5-8].

또한, 병변 부위에서 시간에 따른 조영 증강 양상에 대한 연구는 perfusion CT등을 통하여 생체의 장기와 조직 안에서 병변의 조영 증강을 검사하게 되나, 혈액 내 조영제 농도에 대한 직접적인 연구는 없었다.

이에 본 연구자들은 토끼 뇌에 대장균(*Escherichia coli*)을 주입하여 염증 모델에 대한 CT 소견을 알아보고, 토끼의 심장에서 병변이 있는 뇌까지 거리와 비슷한 거리의 복부 대동맥 혈액을 채취하여 뇌 CT 촬영과 동일한 조건에서 혈액 CT 영상을 얻어 시간에 따른 동맥혈의 하운스필드(Hounsfield unit, HU) 값의 변화를 알아보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 실험 동물

본 연구는 중앙대학교병원 연구 윤리 위원회의 승인을 받아 동물 관리 및 실험에 관한 규정을 준수하여 진행하였다. 체중 2.5 ~ 4.2 kg(평균 3.3 kg)의 New Zealand white rabbit 수놈 20마리를 대상으로 하였으며, 실험에 사용된 토끼는 18 ~ 22 °C, 55% 습도, 12시간 간격으로 조명이 조절되는 고식적인 동물 사육실에서 한 마리씩 독립된 우리(cage)에 일정한 사료 및 음수를 공급하며 사육하였다.

2. 균주의 준비

대장균주(KCTC #2597 : Korean Collection for Type Culture, Daejeon, Korea)를 agar plate에서 24시간 동안 배양 후, 10ml의 brain-heart infusion broth에 접종(inoculation)하여 다시 24시간 동안 배양했다. 배양하는 동안에는 37 °C의 온도를 유지하였다. 배양액을 모아서 10,000rpm의 속도로 10분간 원심 분리 한 후 상층액을 버리고 가라앉은 침사(pellet)를 0.85% 식염수 10 ml에 부유시켜서 다시 10분간 원심 분리 시켰다. 다시 상층액을 버리고 0.85% 식염수 1 ml에 부유시켰다. 균주의 최종 농도는 계단 희석(serial dilution) 법을 이용하여 1×10^7 CFU(colony-forming unit)/ml이 되게 하였다. 실험 동물에 이식된 대장균이 역류되어 주위로 세어 나오지 않도록 대장균 현탁액 1 ml 당 Nestargel (Nestlé, Vevey, Switzerland) 50 mg을 섞었다.

3. 토끼 뇌내 세균성 염증 모델의 제작

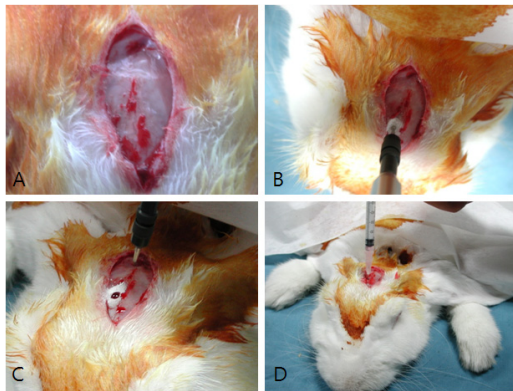


Fig. 1. The implantation method of *Escherichia coli* at rabbit brain.

- Incised scalp along the midline of vertex(approximately 2 cm)
- Drilling to make a burr hole at calvarium
- A burr hole located 5 mm dextral to the sagittal suture and 5 mm anterior to the coronal suture
- Inoculation of 0.1 ml *Escherichia coli* suspension that is concentrated 1×10^7 CFU/ml and mixed with 50 mg/ml of Nestargel.

토끼를 케타라®(ketamine hydrochloride, 유한, 서울, 한국) 35 mg/kg와 Rompun®(xylazine hydrochloride, 바이엘코리아, 서울, 한국) 5 mg/kg을 혼합하여 근육 주사로 마취시켜, 무균 조작으로 두피를 정중시상방향

(midsagittal line)으로 2cm 정도 절개하고 시상봉합(sagittal suture)에서 오른쪽으로 5mm, 관상봉합(coronal suture)에서 앞쪽으로 5mm 위치에, 경질막(dura mater)에 손상을 주지 않도록 주의하면서, 전기 핸드드릴을 사용하여 천두공(burr hole)을 뚫었다. 대장균 현탁액을 쥔 주사기를 경질막에서 수직으로 2~3mm 깊이까지 삽입하고, 0.1 ml을 서서히 주입시켰다. 주사기를 빼낸 후, 두피를 봉합하였다[Fig. 1].

4. 조영 증강 CT

토끼 뇌에 감염이 되었는지 여부와 염증의 CT 소견을 보기 위하여 모델을 만든 후 5~8일째 뇌 조영 증강 CT 검사를 하였다. 20마리의 토끼 중 대장균 주입 후 CT 검사 전에 죽은 3마리를 제외한 17마리의 토끼를 대상으로 하였으며, CT 촬영을 위해 케타라®(ketamine hydrochloride, 유한, 서울, 한국) 35 mg/kg와 Rompun®(xylazine hydrochloride, 바이엘코리아, 서울, 한국) 5 mg/kg을 혼합하여 근육 주사로 마취한 후, 앞드린 자세로 CT 테이블에 머리를 고정하였다. 조영제 주입을 위해 토끼 귀의 가장자리 정맥(marginal vein) 혈관을 확보하고, 관상면(coronal plane)으로 조영 증강 전, 후 영상을 얻었다. 조영 증강 영상은 미리 확보한 가장자리 정맥을 통하여 2ml/kg의 용량으로 비이온성 요오드 조영제(Omnipaque 300, Amersham Health, Princeton NJ, USA)를 손으로 주입한 후 20초 후에 영상을 얻었다. 사용한 장비는 3세대 conventional CT(SCT-5000T, Shimadzu, Kyoto, Japan)를 사용하였고, 촬영 매개 변수는 slice thickness : 2mm, 120 kVp, 160mA, FOV(field of view) : 100mm, image matrix : 512 x 512였으며, K4P6 알고리즘(algorithm)을 사용하였다. 스캔 범위는 토끼 뇌의 전체를 포함하도록 하였다.

5. 동적 CT와 복부 대동맥 혈액의 채취

조영 증강 CT로 뇌내 병변을 확인한 후, 5~8일 사이(대장균 주입 후 10~16일)에 동적 CT와 복부 대동맥 혈액을 채취하기 위한 실험을 하였다. 17마리의 토끼 중 조영 증강 CT 촬영 후에 죽은 3마리와 병변이

명확하게 생기지 않은 2 마리를 제외한, 12마리의 토끼를 대상으로 하였다. 먼저, 복부 대동맥 혈액 채취를 위하여 마취 과정을 전 실험과 동일하게 하고, Groothuis 등이 기술한 two-compartment method를 약간의 변형하여 동적 CT 검사를 하였다[10][17]. 즉, 우선 방사선 투시하에 Seldinger법[18]으로 도관(4 Fr cobra catheter, Terumo, Tokyo, Japan)의 끝(tip)을 우측 대퇴 동맥을 통해 요추 1~2번 위치까지 삽입시키고, 4-0 견사(silk)를 이용하여 대퇴동맥과 삽입된 sheath를 단단히 묶었다. 도관이 빠지지 않도록 주의하며 토끼를 CT 장비로 옮겼다. 이때 도관이 혈전으로 막히지 않도록 헤파린(heparin)을 첨가한 생리식염수로 CT를 시행하기 전까지 채워두었고, 혈액 채취를 용이하게 하기 위하여 3 way-stopcock을 삽입된 도관의 끝에 연결해 두었다. 앞서 CT와 같은 방법으로 토끼를 고정한 후, 조영제를 주입하기 전에 관상면으로 영상을 얻어 병변이 가장 잘 보이는 위치를 동적 CT의 단면으로 정하였다. 촬영 할 단면이 정해진 후, 토끼 귀의 가장자리 정맥(marginal vein)에 조영제 자동 주입기(Autoenhance A-50, Nemoto Kyorindo, Tokyo, Japan)를 연결하고, 비이온성 요오드 조영제(Omnipaque 300)를 2ml/kg의 용량과 0.3 ml/sec의 속도로 주입하였다. 동적 CT방법은 조영제 주입 전과, 주입 후 5초에 한번씩 12회 스캔(조영제 주입 후 60 sec. 까지)하고, 그 후 2, 3, 5, 7, 10, 15 그리고 20분에 1회씩 모두 20회 스캔하였다. 복부 대동맥 혈액의 채취는 동적 CT 스캔 전, 그리고 각 스캔이 끝나자마자 헤파린이 발라진 2ml 주사기로 1ml씩 도관에 연결된 3 way-stopcock을 통해 받아내었다. 사용한 장비는 3 세대 conventional CT(SCT-5000T, Shimadzu, Kyoto, Japan)이었으며, 촬영 조건은 slice thickness: 2 mm, 120 kVp, 160mA, FOV: 100 mm, image matrix: 512 x 512이었고, K4P6 알고리즘(algorithm)을 사용하였다. 도관을 통하여 받은 각 혈액은 1.5ml 튜브에 넣어 3000 rpm의 속도로 10분 간 원심분리 하여 혈장만 얻어 다시 1ml 주사기에 옮겨 담았다. 원심 분리한 혈장 샘플을 시간 순서에 맞게 늘어놓고 동적 CT 스캔과 같은 조건에서 스캔하였다.

6. 동적 CT와 복부 대동맥 혈액의 HU 값 측정

동적 CT영상에서 대장균을 주입한 쪽의 저음영 부위(infection core)와, 그 주변의 과조영 증강되는 부위(infection rim), 그리고 대장균을 주입한 반대쪽 뇌 정상 부위(contralateral normal region)에서 원형의 ROI(regions of interest, ROI)를 이용하여 HU 값을 측정하였다. Infection rim에서는 임의의 3~4 군데서 ROI를 그려서 측정된 값의 평균을 구하였다. 또한, 동적 CT 촬영 후 채취한 복부 대동맥 혈액의 혈장 샘플 영상에서 주사기 음영이 포함되지 않고 혈장 부분만 포함되도록 원형의 ROI를 그려서 HU 값을 측정하였다 [Fig. 2].

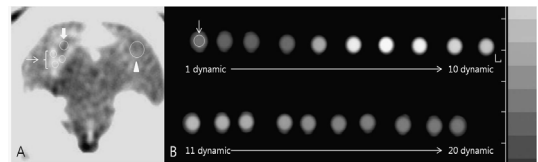


Fig. 2. The ROI location of dynamic CT and blood sample image.

- A. The ROI locations defined at infection core(thick arrow), peripheral rims(arrows) and contralateral normal brain (arrow head).
- B. CT of 20 syringes of blood sampled from a rabbit aorta at L1-2. ROI location in the syringe(arrow).

7. 조직학적 관찰

동적 CT와 복부 대동맥 혈액의 채취가 끝난 토끼는 조직학적 관찰을 위하여 마취된 상태에서 3 몰농도(mol/l)의 염화 칼륨(potassium chloride, KCl) 8ml을 귀의 가장자리 정맥을 통하여 주입하여 희생시켰다. 희생시킨 토끼의 머리뼈를 절개하고 뇌를 분리하여 포름알데하이드(formaldehyde)에 24시간 동안 고정한 후 토끼 뇌틀(RBM-7000C, ASI Instruments, Warren, MI, USA)에 넣고 관상면 방향으로 뇌조직을 잘라서 파라핀 조직 블록을 제작하였다. 파라핀 조직 블록을 5µm 두께로 자른 박편을 유리 슬라이드에 올려 56°C 건열 멸균기에 1시간 처리한 다음, 파라핀 제거를 위하여 자일렌(xylene) 처리 후 100%, 100%, 95%, 90%, 80%, 70% 에탄올 처리하여 함수과정(hydration)을 마친 후 HE(hematoxylin and eosin, HE) 염색을 하였다. 염색

한 슬라이드는 다시 에탄올을 이용하여 탈수과정 (dehydration)을 거치고 자일렌 처리한 후 덮개유리 (cover glass)를 덮어 마운팅(mounting) 하였다. HE 염색된 슬라이드는 광학현미경(Olympus BX51, Olympus corporation, Tokyo, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

III. 결 과

총 20마리의 토끼 중 3마리가 대장균 현탁액을 주입 하고 나서 2일 째 운동장애를 보인 후 사망하였고, 조영 증강 CT후에 다시 3마리가 사망하였으며, 2마리의 토끼에서는 병변이 명확히 관찰되지 않아 실험 대상에서 제외하였다. 사망한 토끼는 CT나 부검을 하지 않아 사 망 원인을 정확히 알 수 없었고, 병변이 생기지 않은 토끼도 원인을 규명할 수 없었다.

1. 조영 증강 CT 소견

조영 증강 CT를 한 17마리의 토끼 중 15마리에서 뇌 농양(brain abscess), 뇌실염(ventriculitis) 그리고 뇌막 염(meningitis)등 다양한 뇌염증 소견이 관찰되었다. 단 일 염증 소견으로 뇌농양 소견만 보이는 토끼는 3마리 였고, 뇌실염 소견만 보이는 토끼는 6마리였으며, 뇌막 염 소견만 보이는 토끼는 2마리였다. 복합 염증 소견으 로 뇌농양과 뇌실염의 소견이 같이 관찰된 것은 2마리 의 토끼에서, 뇌실염과 뇌막염의 소견이 같이 관찰된 것은 1마리에서, 그리고 3가지 소견이 1마리의 토끼에 서 동시에 관찰되었다. 뇌농양의 CT 영상 소견은 중앙 부가 거의 조영 증강 되지 않고 주변부가 강하게 조영 증강되는 전형적인 양상을 보였다. 뇌실염의 CT영상은 측뇌실 벽을 따라 강하게 조영 증강되는 소견을 보였고, 뇌막염의 CT영상은 종뇌(telencephalon)와 간뇌 (diencephalon)의 접히는 부위 뇌막이 강하게 조영 증 강되었다[Fig. 3].

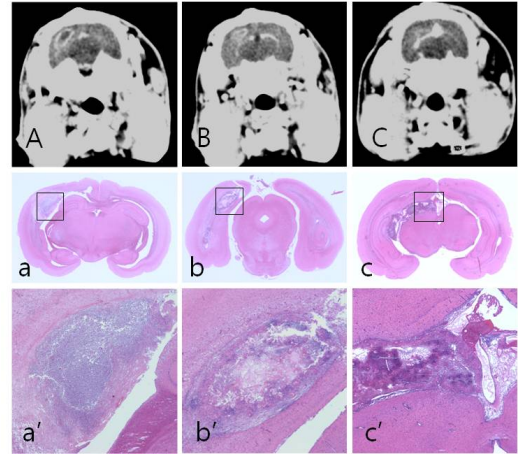


Fig. 3. CT and pathologic feature of various brain infections.

CT of brain abscess shows low density in the core and hyperenhancement in the peripheral rim(A). Its pathologic feature(a) and magnified image of boxed area(a') show numerous inflammatory cells in the abscess core and clear rim. CT of ventriculitis(B) and its pathologic feature(b) and magnified image of boxed area(b') shows numerous inflammatory cells and necrotic debris in the right lateral ventricle and clear rim. CT of meningitis(C) and its pathologic feature(c), and the magnified image of boxed area(c') show numerous inflammatory cells at the right fissure of telencephalon and diencephalon.

2. 동적 CT 소견과 복부 대동맥 혈액의 HU 값 측정

동적 CT영상에서 저염영부(infection core)의 조영제 주입 전 HU 값은 31.01 ± 3.55 였고, 주입 후 10분(18 dynamic)까지 HU 값이 40.36 ± 3.76 으로 서서히 증가하는 양상을 보였으나 조영 증강되는 정도는 경미하였다. 그리고 가장자리구역(marginal rim)의 과조영 증강(hyper enhancement)되는 부위에서의 HU 값은 조영제 주입 전에 47.23 ± 3.12 였고, 조영제 주입 후 약 45초(10 dynamic)에 63.59 ± 3.31 로 HU 값이 가장 많이 증가 하였으나 이후 20분(20 dynamic)까지 HU 값이 약간 떨어 졌을 뿐 거의 비슷한 정도의 조영 증강 소견을 보였다. 또한 대장균을 주입한 반대쪽 정상 뇌조직에서 측정한 HU 값은 조영제 주입 전에 39.01 ± 3.24 이었고, 조영제 주입 후 약 30초(7 dynamic)에 49.01 ± 4.29 으로 가장 많 이 조영 증강 되었고, 이후 서서히 HU 값이 낮아지는 소견을 보였다.

매 동적 CT 스캔 후 채취한 복부 대동맥 혈액을 원심 분리하여 얻은 혈장 CT에서는 조영제 주입 전에 얻은

혈장에서 HU 값은 87.78 ± 6.88 이었고, 조영제 주입 후 10초 (3 dynamic)부터 30초 (7 dynamic)까지 급격히 증가하여 749.13 ± 98.48 로 최대값을 보이고, 30초부터 45초까지 467.85 ± 62.98 로 급격히 감소하며, 45초(10 dynamic)에서 60초 (13 dynamic)까지는 정체기 (plateau)를 보였으며, 이후 20분 (20 dynamic)까지 188.28 ± 25.03 으로 서서히 감소되는 소견을 보였다. 혈장 샘플의 HU 값은 정상 뇌조직의 HU 값에 비해 조영제 주입 전 영상에서 약 3배, 가장 최대값을 보인 30초 (7 dynamic) 영상에서는 약 15.2배, 그리고 20분 (20 dynamic) 영상에서는 약 5.1배 높게 나왔고, 가장자리 구역(marginal rim)에 비해서는 조영제 주입 전 영상에서 약 1.8배, 30초 (7 dynamic) 영상에서는 약 11.8배, 그

리고 20분(20 dynamic) 영상에서는 약 3.3배 높게 나왔으며, 염증 중앙부에 비해서는 조영제 주입 전 영상에서 약 2.75배, 30초 (7 dynamic) 영상에서는 약 21.1배, 그리고 20분 (20 dynamic) 영상에서는 약 5.03배 높게 나왔다[Table 1].

V. 고 찰

뇌농양은 국소적으로 발생하며 신생 혈관이 활발히 만들어질 뿐 아니라, 혈액뇌장벽이 파괴된 벽을 형성하므로 인체CT나 MRI등 영상의학적 검사에서 가장자리 지역(marginal area)이 조영 증강 되는 전형적인 양상

Table 1. Variation of HU value at infection core, rim, contralateral normal brain and blood sample in dynamic CT

							(n=12)	
Dy	sec	IC	IR	CLNB	BS	χ^2	p	
1	0	31.01 ± 3.55	47.23 ± 3.12	39.01 ± 3.24	85.34 ± 5.81	41.5	0.00	
2	5	31.45 ± 3.99	48.75 ± 3.32	39.23 ± 3.31	87.78 ± 6.88	37.4	0.00	
3	10	31.90 ± 4.06	49.24 ± 3.55	40.31 ± 3.79	114.10 ± 60.58	40.4	0.00	
4	15	33.58 ± 4.00	53.21 ± 3.60	41.65 ± 3.86	255.90 ± 167.58	40.0	0.00	
5	20	32.74 ± 4.09	56.67 ± 3.03	44.84 ± 4.16	465.82 ± 233.88	41.4	0.00	
6	25	33.47 ± 4.37	61.48 ± 3.40	46.28 ± 4.65	664.60 ± 185.80	41.5	0.00	
7	30	35.53 ± 4.37	62.51 ± 3.50	49.01 ± 4.29	749.13 ± 98.48	38.8	0.00	
8	35	36.72 ± 3.94	63.37 ± 3.70	47.75 ± 4.62	649.73 ± 92.08	38.9	0.00	
9	40	34.31 ± 3.73	62.57 ± 4.05	46.09 ± 4.53	533.74 ± 82.47	39.9	0.00	
10	45	35.41 ± 4.17	63.59 ± 3.31	46.75 ± 4.86	467.85 ± 62.98	39.8	0.00	
11	50	36.07 ± 4.05	63.00 ± 3.40	45.54 ± 4.92	430.93 ± 49.76	39.8	0.00	
12	55	36.03 ± 3.70	62.62 ± 3.00	46.03 ± 4.27	407.63 ± 42.29	38.8	0.00	
13	60	35.24 ± 3.94	62.97 ± 3.07	44.59 ± 4.10	392.39 ± 43.67	40.1	0.00	
14	120	34.80 ± 4.31	62.06 ± 2.76	42.76 ± 3.94	323.26 ± 32.18	39.9	0.00	
15	180	36.17 ± 4.21	61.18 ± 2.77	44.24 ± 3.65	271.14 ± 24.34	39.4	0.00	
16	300	36.93 ± 3.96	61.40 ± 3.05	41.01 ± 3.54	241.55 ± 25.90	38.0	0.00	
17	420	37.93 ± 4.25	62.64 ± 3.15	42.71 ± 3.69	222.48 ± 21.82	37.7	0.00	
18	600	40.36 ± 3.76	61.13 ± 2.96	42.04 ± 3.61	211.66 ± 23.48	34.6	0.00	
19	900	39.68 ± 4.52	64.92 ± 2.51	41.74 ± 2.98	191.61 ± 20.88	35.2	0.00	
20	1200	37.35 ± 4.20	62.94 ± 2.87	37.67 ± 3.67	188.28 ± 25.03	34.6	0.00	

Dy : Dynamic, IC : Infection Core, IR : Infection Rim, CLNB : Contralateral Normal Brain, BS : Blood Sample

을 보인다[12][13]. 화농성 뇌실염은 성인에서 잘 발생하지 않지만, 높은 치사율 때문에 빠른 진단과 치료가 요구되고, 뇌실막염(ependymitis), 뇌실 축농(vertricular empyema), 그리고 뇌실염등 여러가지 형태로 나타난다[19]. 또한 초기 뇌막염은 CT검사에서 대부분 정상으로 나타나고, 조영 증강 CT에서 뇌막의 조영 증강 소견이 보인다면 이는 병기(stage)가 많이 진행된 것을 시사한다[14]. 이렇게 중추 신경계의 감염은 조기 진단과 적절한 치료가 예후를 좋게 하므로 CT나 MRI 검사가 빨리 이루어져야 하고, 병변의 시기별로 영상의학적 특징을 잘 알아야 최적의 치료 방침을 세울 수 있을 것으로 생각된다.

뇌의 모세혈관에는 혈액뇌장벽이 있어서 뇌의 세포 외 공간과 혈관 내 공간을 격리시킨다. 혈액뇌장벽은 약물이 병변으로 전달되는 것을 방해하므로, 뇌농양 등의 병변은 약물치료에 잘 반응하지 않는다. 정상 뇌는 CT와 같은 방사선학적 영상에서 조영 증강 효과가 없으며, CT나 MRI와 같은 방사선학적 조영제의 사용은 병변의 모양, 범위 등을 밝혀서 진단하는데 유용하지만, 조영 증강은 혈관신생과 투과성 증가와 같은 혈액뇌장벽의 파괴를 의미하므로 진단 뿐 아니라 약물치료나 신생혈관억제치료와 같은 방면으로도 중요한 정보를 제공한다[20].

뇌농양은 국소적인 뇌염(cerebritis)으로 시작하여 중심부에 액화괴사를 일으키며, 섬유교원질 피막에 의하여 둘러싸이는 국소적인 뇌실질 염증이다. 주된 원인균은 *Streptococci*, *Staphylococci* 등 G(+)이며 최근에는 *E. coli* 등 G(-)균이 증가하고 있다[21]. CT 영상은 시간 경과에 따라 다르게 나타난다. 3~5일까지 조기 뇌염기, 그 후 10~14일까지 만기 뇌염기, 그 후 조기피막기와 만기피막기의 4개의 시기로 나누어진다. 만기 뇌염기부터 혈관 증식이 일어나 변연부 조영증강이 보이기 시작하며, 조기 피막기에 변연부 조영증강이 뚜렷하고 강하고 균일하고 연속적으로 보이는 것이 특징이다. 변연부 조영 증강은 만기 피막기까지 지속된다[22][23].

이번 실험에서 뇌 농양을 만들 목적으로 *E. coli*를 경막(dura mater)에서 2~3mm깊이에 이식하였으나, 뇌

농양, 뇌실염 그리고 뇌막염이 단일 또는 복합형으로 다양하게 염증 모델이 만들어졌다. 본 연구자들은 뇌농양 모델을 만들 목적으로 이번 실험을 진행해 왔다. 그러나 뇌농양 모델뿐 아니라 뇌실염, 뇌막염등 의도하지 않은 병태로 더 많이 만들어져 향후 단일 형태의 염증 모델 제작을 위해서는 주입하는 주사기의 바늘 끝을 이식하고자 하는 위치에 정확히 위치 시켜야만 일관성 있는 모델을 만들 수 있을 것으로 생각된다. 이를 위해서 정위적 이식법을 제안하고, 이식할 실험동물에 대한 정확한 해부학적 지식이 필요하리라 생각된다.

한편 본 연구자들이 시도한 *E. coli*와 Nestargel을 혼합해서 주입하는 방법은 *E. coli* 현탁액이 상당히 묽어서 발생할 수 있는 역류 및 새는 현상을 많이 개선한 것으로 생각 된다. *E. coli*에 Nestargel을 섞어주면 현탁액의 점도가 높아져 쉽게 역류되지 않아 의도한 양만큼 균주를 주입할 후 있고, 이는 모델 제작의 성공율을 높여 불필요한 동물 희생을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구자들은 이번 실험에서 뇌감염을 3가지로 분류 하였다. 실험 대상 12마리의 토끼에서 뇌농양 3마리에서, 뇌실염은 6마리, 그리고 뇌막염은 2마리에서 단일형으로 만들어졌고, 나머지에서는 2~3가지의 복합적인 염증 소견을 보였다. 뇌농양은 진행 시기에 따라 급성 뇌염기, 만성 뇌염기, 그리고 농양기로 나눌 수 있다[24]. 본 연구는 뇌농양의 세분화된 시기별로 연구를 진행 하지는 못했으나 조영 증강 CT를 하는 시기는 균주 주입 후 5~8일째로 만성 뇌염기에 해당된다. 만성 뇌염기에는 중심부 괴사가 진행되고 주위의 가장자리구역(marginal area)에 신생혈관과 육아 조직들이 많이 발달해 조영 증강 영상에서 두껍고 불규칙한 원형의 조영 증강으로 보이고, 그 주변으로 부종이 관찰된다. 본 실험에서도 이에 잘 부합하는 CT 소견을 보였다. 동적 CT를 시행하는 시기는 균주 주입 후 10~16일 사이로 농양기에 해당한다. 농양기는 중심부 괴사가 완전히 액화(liquefied)되고, 가장자리구역에서는 교질성 피막(collagen capsule)이 형성되어 막이 조금 얇아지고 편평해진다[25]. 본 실험에서 얻은 병리 조직에서도 이러한 양상을 쉽게 관찰 할 수 있었다[Fig. 4].

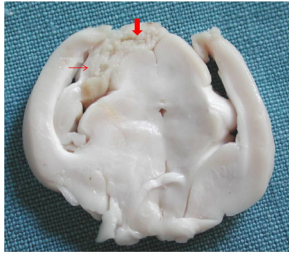


Fig. 4. The specimen of rabbit brain at the stage of abscess.

Central necrotic debris (thick red arrow) associated with tissue deficit which resulted from liquefaction, and peripheral rim (thin red arrow) are shown at right cerebral cortex.

동적 CT와 같은 시기에 채취한 복부 대동맥 혈장 샘플 CT는 관류 CT에서의 시간-농도 곡선(time-density curve)과 매우 유사 하였다. 보편적으로 관류 CT에서 시간-농도 곡선에 대한 데이터는 유입 동맥과 유출 정맥을 정한 뒤 뇌 조직에 ROI를 그려서 산출하므로 두께 골과 뇌조직, 그리고 전혈(whole blood)에 의한 감약(attenuation)이 합산된 정보이다. 본 실험에서는 혈장의 HU값을 측정하였는데 혈장의 HU 값은 X-선의 두께 골과 뇌조직, 그리고 혈구에 의한 감약을 배제한 순수 혈관내 체액내 조영제의 농도를 반영한 값이라는데 의미가 있다. 따라서 혈장의 HU값은 전혈의 HU 값과는 달리 정확한 혈관 체액내 조영제 농도를 알 수 있을 것으로 사료된다.

본 실험에서 요추 1 ~ 2번 부위까지 조영제가 도달하는 시간은 약 10초 정도였고, 주입 후 10초에서 30초까지 HU 값이 급격히 증가하다가 다시 30초부터 45초 사이에는 급격히 감소하며, 45초에서 60초 사이에 정체기(plateau)를 보이고 20분까지 서서히 감소하는 것은 조영제 주입하고 첫 번째 혈액 순환과 두 번째 순환 시기를 잘 알 수 있는 자료가 되리라 생각된다. 이번 실험에서 아쉬운 점은 모든 토끼에서 계획했던 부위에 염증이 단일형으로 제작되지 못했고 이를 보완하기 위해서는 실험실적인 숙련도와 치밀한 실험 계획이 요구된다.

V. 결론

본 실험을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 토끼의 뇌에 대장균을 직접 주입하여 뇌염증 모델을 제작할 수 있음을 증명하였고,
2. 뇌 조영 증강 CT를 통하여 뇌농양, 뇌막염, 그리고 뇌실염등 뇌염증 모델의 특징적인 소견을 잘 관찰할 수 있었으며,
3. 뇌염증 모델의 동적 CT 영상에서 염증 중앙부는 서서히 조영 증강되는 소견을 보이고, 가장자리는 급격히 조영 증강되다가 서서히 감소하는 소견을 보였다.
4. 또한, 동맥혈의 HU 값은 조영제 주입 후 10초부터 30초까지 급격히 증가하다 정체기를 거쳐 서서히 감소하는 것으로 나타났다.

참고 문헌

- [1] J. D. Beckham and K. L. Tyler, "Neuro-intensive care of patients with acute CNS infections," *Neurotherapeutics*, Vol.9, No.1, pp.124-138, 2012.
- [2] T. E. Ratnaike, S. Das, B. A. Gregson, and A. D. Mendelow, "A review of brain abscess surgical treatment-78 years: aspiration versus excision," *World Neurosurg*, Vol.76, No.5, pp.431-436, 2011.
- [3] G. P. DeMuri and E. R. Wald, "Complications of acute bacterial sinusitis in children," *Pediatr Infect Dis J*, Vol.30, No.8, pp.701-702, 2011.
- [4] G. E. Mathisen and J. Patrick Johnson, "Brain Abscess," *Clinical Infectious Diseases*, Vol.25, No.4, pp.763-779, 1997.
- [5] C. Østergaard, C. Brandt, H. B. Konradsen, and S. Samuelsson, "Differences in survival, brain damage, and cerebrospinal fluid cytokine kinetics due to meningitis caused by 3 different *Streptococcus pneumoniae* serotypes: evaluation in humans and in 2 experimental models," *J Infect Dis*, Vol.190, No.7, pp.1212-1220, 2004.
- [6] M. G. Täuber, R. A. Brooks-Fournier, and M. A.

- Sande, "Experimental models of CNS infections. Contributions to concepts of disease and treatment," *Neurol Clin*, Vol.4, No.1, pp.249-264, 1986.
- [7] W. M. Scheld, J. P. Brodeur, P. A. Foresman, J. C. Gratz, and G. T. Rodeheaver, "Comparative evaluation of aztreonam in therapy for experimental bacterial meningitis and cerebritis," *Rev Infect Dis*, Vol.7, No.4, pp.635-647, 1985.
- [8] W. M. Scheld, J. P. Brodeur, J. C. Gratz, P. Foresman, and G. Rodeheaver, "Evaluation of aztreonam in experimental bacterial meningitis and cerebritis," *Antimicrob Agents Chemother*, Vol.24, No.5, pp.682-688, 1983.
- [9] 이채혁, 임근호, 이정희, 권병덕, "흰쥐 뇌농양 모델에서 농양 형성단계에 따른 양자자기공명 분광상의 변화," *J Korean Neurosurg Soc*, Vol.28, pp.1429-1439, 1999.
- [10] M. R. Machein, J. Kullmer, B. L. Fiebich, K. H. Plate, and P. C. Warnke, "Vascular endothelial growth factor expression, vascular volume, and capillary permeability in human brain tumors," *Neurosurgery*, Vol.44, No.4, pp.732-740, 1999.
- [11] K. Lee, K. Yamada, R. Tsuneda, M. Kishimoto, J. Shimizu, Y. Kobayashi, H. Furuoka, T. Matsui, N. Sasaki, M. Ishii, H. Inokuma, T. Iwasaki, and Y. Miyake, "Clinical experience of using multidetector-row CT for the diagnosis of disorders in cattle," *Vet Rec*, Vol.7, No.19, pp.559-562, 2009.
- [12] S. El-Khodery, K. Yamada, D. Aoki, K. Kamio, M. Kishimoto, J. Shimizu, Y. Kobayashi, M. Ishii, H. Inokuma, S. Yamauchi, and T. Matsui, "Brain abscess in a Japanese black calf: utility of computed tomography (CT)," *J Vet Med Sci*, Vol.70, No.7, pp.727-730, 2008.
- [13] J. Arbizu, P. D. Domínguez, R. Diez-Valle, C. Vigil, R. García-Eulate, J. L. Zubieta, and J. A. Richter, "Neuroimaging in brain tumors," *Rev Esp Med Nucl*, Vol.30, No.1, pp.47-65, 2011.
- [14] O. Kastrup, J. Wanke, and M. Maschke, "Neuroimaging of infections," *NeuroRx*, Vol.2, No.2, pp.324-332, 2005.
- [15] 하본철, 임청환, "흰쥐 광 혈전 뇌경색 모델에서 줄기세포 추적에 위한 자화강조영상", *한국콘텐츠학회논문지*, 제10권, 제8호, pp.249-256, 2010.
- [16] 이상호, 임청환, 정홍량, 한범희, 모은희, 채규운, "마이크로 CT를 이용한 BALB/C(흰쥐) 간문맥의 미세혈관 조영 영상", *한국콘텐츠학회논문지*, 제10권, 제9호, pp.259-266, 2010.
- [17] D. R. Groothuis, F. J. Vriesendorp, B. Kupfer, P. C. Warnke, G. D. Lapin, A. Kuruvilla, N. A. Vick, Mikhael MA, and Patlak CS, "Quantitative measurements of capillary transport in human brain tumors by computed tomography," *Ann Neurol*, Vol.30, No.4, pp.581-588, 1991.
- [18] N. Luciani, A. Anselmi, F. Glieca, G. Lauria, R. de Geest, and G. Possati, "Femoral cannulation with long arterial cannula in aortic dissection," *Ann Thorac Surg*, Vol.93, No.2, pp.45-47, 2012.
- [19] M. B. Fukui, R. L. Williams, and S. Mudigonda, "CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis," *AJNR Am J Neuroradiol*, Vol.22, No.8, pp.1510-1516, 2001.
- [20] M. Blanchette and D. Fortin, "Blood-brain barrier disruption in the treatment of brain tumors," *Methods Mol Biol*, Vol.686, pp.447-463, 2011.
- [21] V. Lakshmi, P. Umabala, K. Anuradha, K. Padmaja, C. Padmasree, A. Rajesh, and A. K. Purohit, "Microbiological spectrum of brain abscess at a tertiary care hospital in South India: 24-year data and review," *Patholog Res Int*, Vol.5, pp.831-839, 2011.
- [22] R. D. Zimmerman and K. Weingarten,

"Neuroimaging of cerebral abscess,"
Neuroimaging Clin N Amer, Vol.1, pp.1-16,
1991.

[23] D. R. Enzmann, R. H. Britt, and A. S. Yeager,
"Experimental brain abscess evaluation:
computed tomographic and neuropathologic
correlation," Radiol, Vol.133, pp.113-122, 1979.

[24] 임형택, 최우석, 김의중, 윤엽,곽정호,나동규, "
자기공명영상에서 뇌 농양벽의 신호강도 : T2, 양
자 농도 강조영상 및 FLAIR 영상을 중심으로",
대한방사선의학회지, Vol.42, pp.9-14, 2000.

[25] J. B. Nguyen, B. R. Black, M. M. Leimkuehler,
V. Halder, J. V. Nguyen, and N. Ahktar,
"Intracranial pyogenic abscess: imaging
diagnosis utilizing recent advances in computed
tomography and magnetic resonance imaging,"
Crit Rev Comput Tomogr, Vol.45, No.3,
pp.181-224, 2004.

저자 소개

하 본 철(Bon-Chul Ha)

정회원



- 2007년 3월 ~ 2008년 2월 : 한서대학교 방사선학과(보건학사)
- 2008년 3월 ~ 2010년 8월 : 한서대학교 대학원 방사선학과(방사선학 석사)
- 2011년 3월 ~ 현재 : 중앙대학교 대학원 의학과(박사 과정)

▪ 1997년 10월 ~ 현재 : 중앙대학교병원 영상의학과 방사선사

<관심분야> : 영상의학, 자기공명영상학, 분자영상학

곽 병 국(Byung Kook Kwak)

정회원



- 1980년 3월 ~ 1986년 2월 : 중앙대학교 의학과(의학사)
- 1993년 9월 ~ 1995년 8월 : 중앙대학교 의학과 대학원(석사)
- 2000년 9월 ~ 2002년 8월 : 중앙대학교 대학원 의학과(박사)

▪ 2002년 9월 ~ 현재 : 중앙대학교병원 영상의학과 교수
<관심분야> : 분자영상의학, 인터벤션영상의학

정 지 성(Jisung Jung)

정회원



- 2002년 3월 ~ 2008년 2월 : 신구대학 방사선과(전문학사)
- 2008년 3월 ~ 2009년 2월 : 평생진흥교육원(보건학사)
- 2009년 3월 ~ 2011년 2월 : 중앙대학교 대학원 의학과(석사)

▪ 2011년 3월 ~ 현재 : 중앙대학교 대학원 의학과(박사 과정)

▪ 2011년 8월 ~ 현재 : 송호대학교 방사선과 외래교수

▪ 2007년 9월 ~ 현재 : 중앙대학교병원 임상의학연구소 영상의학과 임상연구원

<관심분야> : 분자영상의학, 전산화단층촬영학, 자기공명영상학, 인터벤션영상의학