

자기공명영상 조영제(MR Contrast Media)

연세대학교 의과대학 진단방사선과
서 진석

내용

1. 서론(조영제의 필요성)
2. CT 와 MR 조영제의 차이점
3. MR 조영제의 조건
 - 신호 변화 (Signal Alteration)
 - 배위자(Ligands, 리간드)
4. 자화물질과 자화율
5. 조영제의 작용기전
 - 상자성(Paramagnetic) 성질의 조영제
 - 반자성(Diamagnetic) 성질의 조영제
6. 조영제의 일반적인 특성
 - 분포
 - 독성
7. 조영제의 종류
 - 금속 염 (Metal Salts)
 - 금속 칠레이트 (Metal chelate) 복합체
 - 입자 조영제
8. 임상 적용

1. 서론(조영제의 필요성)

자기공명영상은 다른 영상방법에 비하여 특이한 장점이 있는데 영상의 대조도가 매우 높아서 연부조직간의 대조도가 우수하다는 것이고 또한 영상 방법의 종류와 조건을 다양하게 조절하면 동일한 조직도 여러 가지 신호강도를 보이고 조직간의 대조도(Imagine contrast)가 다양해져서 조직의 특성화(tissue characterization)를 나타낼 수 있다는 것이다. 이러한 특성 때문에 초기에 자기공명영상장치를 이용하였을 때에는 자기공명영상은 X-선의 위해도 없고 비침습적인 방법으로 MR 조영제의 사용은 불필요하다고 생각하였으나 MR 조영제를 사용하여 조직의 특성을 나타내는 질환들의 발견(sensitivity)과 병소의 발견(detectability)들을 많이 발표한 후에는 MR 조영제 사용의 필요성이 인정되었고, 아직까지 사용이 제한되어 있는 분야가 있지만 MR 조영제의 용도는 넓어지고 있다. 즉, 자기공명영상 조영제는 영상방법의 개발과 마찬가지로 병변의 영상 대조도를 높일 수 있는 또다른 방법인 것이다.

2. CT 조영제와 MR 조영제의 차이점

CT 조영제는 조영제가 직접적으로 X-선(photons)의 투과감소(attenuation)를 유발시켜 영상의 음영의 밀도에 영향을 준다. 투과감소는 조영제의 축적량에 비례한다. 반면에 MR 조영제는 조영제의 이동과 분포가 주변의 수소 양자의 자기 이완성(relaxivity)에 영향을 주어 영상의 신호강도에 변화가 일어난다. T1- 혹은 T2- 강조영상 등에 따라서 신호강도가 다르게 보이나, 조영제의 조직내

축적과 자기공명영상의 신호강도가 반드시 비례하는 것은 아니다.

3. MR 조영제의 조건

- a. 자성을 가지고 있는 자기 쌍극자(magnetic dipole)로서 주변의 수소핵과 반응하여 수소핵 자기력의 이완성(relaxivity)에 영향을 줄 수 있는 물질이어야 한다. 매우 작은 혹은 원자크기의 자성을 띠고 있는 물질을 자기 쌍극자라하며 자기회전(spinning, 스피닝)하고 있는 전자와 핵, 그리고 Rotating 전자들이 이에 해당한다.
- b. 정상과 비정상 조직의 분포가 달라야한다 (조직 특이성, Tissue-specific)
- c. 약물의 부작용이 없거나 경미해야 한다. 이는 약물의 용량과 관련이 있으며 신호 변화를 보일 수 있는 량으로는 부작용이 거의 없어야 한다.

예를 들면, MR 조영제가 주변의 수소핵과 반응하려면 수소핵에 접근할 수 있도록 입자가 작아야 한다. 이와같은 Gd^{+3} 은 자기력의 이완성이 높아 조영효과는 최고 적합한 물질이나 단독으로 사용하면 독성이 높기 때문에 DTPA 와 같은 배위자(ligands, 리간드)를 붙여 Gd 이온의 독성을 줄이거나 없애야만 MR 조영제로 사용할 수 있다. 그러나, 배위자를 붙이면 수소핵에 미치는 자기 이완성은 감소된다. 그러나, 조영제의 사용은 부작용이 발생할 수 있으므로 항상 주의해야 한다.

4. 자화물질과 자기화율

자기장내에 어떤 물질이 놓여지면 진공상태의 자기장과 비교하여 자기장이 증가 혹은 감소되는 현상이 있다. 이것은 자�투과도(magnetic permeability)의 변화가 오기 때문이다. 그결과로 자력선(magnetic lines of force) 분포의 변화가 온다. 자기장내에 놓인 물질이 자화(magnetization)되며 외부 자기장크기에 비하여 유도된 자화의 비율 자기화율(magnetic susceptibility)이라 한다. 자기화율은 금속의 전자기 단위인[electromagnetic units of gram(emu/g)]으로 표시하며 물질에 유도된 자화의 방향이 외부자기장의 방향과 반대방향을 향할때(antiparallel)에는 음성(negative)으로 표시하고 동일한 방향(parallel)일때는 양성(positive)로 표시한다(1-4).

Magnetic Permeability(μ)

$$\mu = B / H$$

Magnetic Susceptibility (χ)

$$\chi = M / H$$

(B; magnetic flux density,

H; magnetic field strength,

M; induced magnetization)

자기공명영상에서 영상화하는 것은 주로 수소핵의 핵자기력을 이용하는 것이다 하지만, 핵자기력(Nuclear Magnetization)은 매우 작아서 10^{-9} 정도되며 전자의 자기력(Electron Magnetization)은 핵자기력의 약 1000배 정도 되며 금속 물질, 혹은 조영제로 사용하는 물질의 성질을 나타내는 자기력은 전자의 자기력을 의미한다. 자화투과도에따라서 다음과같이 분류한다.

4a. 반자성 (Diamagnetism)

음성 자기화율을 나타내는 물질이며 자�투과도는 1 이하이고 자화는 10^{-5} 정도 된다. 대부분의 유기 혹은 무기물질이 여기에 속하며 지속적인 자성을 보이지는 않는다. 전자들이 대부분 쌍을 이루고 있어서 외부자기장에 의해 전자쌍들에 유도된 자기력(magnetic moment)이 서로 반대방향을

향하여 상쇄된다.

4b. 상자성 (Paramagnetism)

양성 자기화율을 나타내는 물질이며 자기투과도는 1 이상이고 자화는 10^3 정도 된다. 전이 금속(Transitional Metal)으로 Fe^{+2} , F^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} , Cr^{+3} , Ni^{+2} , 희토류 금속(Lanthanide Metal) 이온으로 Gd^{+3} , Dy^{+3} , Ho^{+3} , 등과 nitrooxide 자유전자, 산소분자 등이 상자성물질이다. 전자각의 일부 전자들이 쌍을 이루지 못하고 있으며 이 비쌍전자들(unpaired electrons)이 외부자기장을 걸어주면 전자의 자기력이 외부자기장과 동일 방향으로 향한다. 일시적으로 유도자기장이 유지되는 성질을 보인다. Gd^{+3} 은 쌍을 이루지 못한 전자가 7 개로 가장 상자성 성질을 보이는 물질이며 MR 조영제로써 가장 먼저 쓰이게 되었다.

4c. 철자성(ferromagnetism)과 초상자성(superparamagnetism)

철자성은 양성 자기화율을 나타내는 물질이며 상대 자기투과도는 일정하지 않으나 10^5 이상이며 자화율은 10^{14} 정도 된다. Ferrite(Fe_3O_4), 니켈, 코발트등이 여기에 속하는 물질이다. 철자성은 원자나 이온등이 아닌 원자군(a group of atoms: a domain)이 고체 결정(multidomain particle, crystal)으로 되어 있는 것을 의미한다. 외부자기장에 노출되지 않은 철자성 물질은 원자들의 비쌍 자기 쌍극자의 자기력이 무정형으로 높여있거나 외부자기장을 걸어주면 결정체내의 주위의 비쌍전자의 자기 쌍극자와 반응하여 집합 자기쌍극자를 형성하고 주변 도메인과 반응하여 집합 자화(net magnetization)를 이룬다. 결정체의 크기는 약 $0.1 \mu\text{m}$ 이상이다. 외부자기장을 제거해도 자기력을 유지한다(5). 즉 자기기억력이 있다..

초상자성은 양성 자기자화율을 나타내는 물질을 말하며 자화율은 상자성물질보다 매우 크나 철자성 물질보다는 작다. 단일 도메인(domain)으로 구성된 물질로써 5-35 nm 크기이다. 철자성과의 차이는 외부자기장을 없애면 유도된 자기력을 잃어버린다는 것이다. 즉 자기 기억력이 없다(그림 1).

5. 조영제의 종류와 작용기전

자기공명영상 조영제의 조영효과는 조영제의 종류와 영상방법에 따라 다르게 나타난다. 그 이유는 자기공명영상방법중에서 가장 많이 사용하는 스픬 에코(spin echo)의 신호 강도(signal intensity)가 다음과 같기 때문이다.

$$SI = N(H)(1 - e^{-T_1 T_2}) e^{-T_2 / T_1}$$

조영제를 주입한 후 생체 조직에 도달하면 조직의 양자밀도, T_1 , T_2 이완시간 등의 변화가 오며 영상에서 조직의 신호변화가 나타난다. 조영제가 축적되어 조직의 신호가 밝게 나타나면 양성 조영(positive contrast enhancement)라고 조영제가 축적된 부분이 어둡게 나타나면 음성조영(Negative contrast enhancement)이라 한다. 따라서 일반적으로 양자밀도의 증가, T_1 의 감소, T_2 의 증가는 신호의 증가로 나타나고, 반대로 양자밀도의 감소, T_1 의 증가, T_2 의 감소는 신호의 감소로 나타난다.

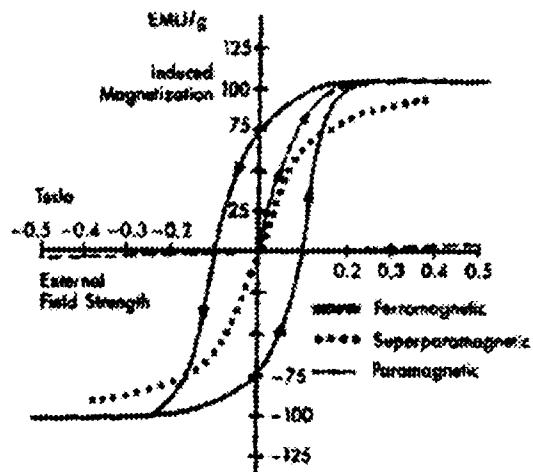


그림 1. 상자성, 초상자성, 철자성 물질이 외부자기장에 노출이되면 자성을 띠게되며 철자성물질은 자기기억력을 보인다.

다. 특히, T1 과 T2 이완시간의 증가와 감소가 T1-강조영상 과 T2-강조영상의 대조도에 영향을 많이 주기 때문에 자세히 다루고자 한다(6).

5a. 양성 조영(Positive contrast enhancement, Proton relaxation enhancement)

상자성 금속 이온인 Gd⁺³, Fe⁺³, Mn⁺² 과 분자산소(molecular oxygen), 자유기(free radicals)로 양성조영 효과를 나타낸다. 작용기전은 비쌍자성 전자의 상자성의 주변 수소핵과의 반응때문이다 (7-9). 첫째로 비쌍자성 자기력이 이완(relaxation)되는 것은 쌍극자-쌍극자(dipole-dipole) 반응에 일어난다. 비쌍자성 전자의 자기력(magnetic moment)은 핵 자기력의 약 657 배이기 때문이고 주변에 영향을 미치는 이완 작용은 자기력의 제곱에 비례하므로 약 10⁵ 정도의 빠른 이완 작용을 보인다. 비쌍자성 전자를 지닌 물질의 자기력이 수소핵에 가까이 근접할수록 수소핵의 자기력 이완 효과를 많이 주며, 두 물질의 중심부 사이의 거리(1/r⁶)에 비례한다. 둘째로, 이완작용에 영향을 미치는 것은 비쌍자성 전자와 수소핵의 반응시간(contact interaction)을 의미하는 상관시간(corr elation time)이다. 상관시간이 증가하면 이완 효과가 증가한다.

$$1/T_c = 1/T_r + 1/T_s + 1/T_m$$

T_r: the correlation time of rotation,

T_s: electron spin relaxation,

T_m: chemical exchange.

이온 상태의 상자성물질보다는 고분자 배위자를 불인 경우에 서서히 회전(rotation)을 하기 때문에 상관시간이 증가한다. Gd⁺³, Mn⁺², Fe⁺³ 등은 많은 비쌍자성 전자를 가지고 있으며 비교적 전자 스핀이완시간(electron spin relaxation times, 10⁸ --10¹⁰ 초)이 길어서 상관시간이 길어서 수소핵 이완효과제(relaxation agents)로 사용할 수 있다. 종합적으로 말하면, 비쌍자성 전자가 유도된 자기장을 fluctuating 시켜서 주변의 수소핵의 T1 이완 시간을 줄이면 (즉 relaxivity 를 증가시키면) T1 강조영상에서 신호강도의 증가를 볼 수 있다.

상자성물질은 조직의 T1 과 T2 이완시간을 모두 감소시킨다. 상자성물질의 조직내의 침착 정도(에 를 들면 농도)에 따라서 관찰되는 이완성(relaxivity)은 다음과 같다.

$$1/T_{1,2}(\text{observed}) = 1/T_{1,2}(\text{intrinsic}) + R_{1,2} \cdot c$$

c: concentration of the paramagnetic materials

intrinsic: intrinsic tissue

R_{1,2} : relaxivity (expressed as mM⁻¹ s⁻¹).

따라서, 자기공영영상에서 신호 강도는 TR, TE, T₁, T₂ 이완시간에 의해 좌우되기 때문에 상자성물질의 조직내의 침착 농도와 직접 비례하지는 않는다. 스핀에코영상에서 저농도의 조영제는 주로 T₁ 이완시간의 감소에의한 효과를 나타내고 고농도의 조영제는 T₂-이완시간의 감소에의한 신호 변화를 보인다(그림 2).

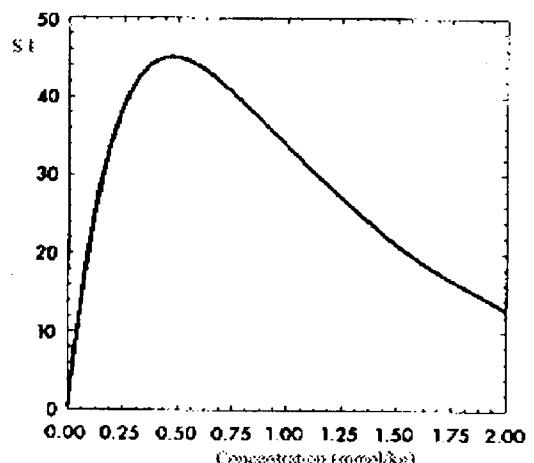


그림 2. 스핀에코영상에서 Gd-Chelate의 농도에 따라서 신호강도의 변화를 보인다.

5b. 음성 조영 (Negative contrast enhancement, Susceptibility contrast agent)

상자성 금속 이온인 Dy⁺³, Ho⁺³, Eu⁺², 은 많은 비쌍자성 전자를 가지고 있으며 신호강도를 낮추는 성질을 보인다. 이들은 매우 빠른 전자스핀이완을 보이기 때문에 상관시간이 짧아서 이완성 물질로써는 적절하지 않으나 주변의 전자기주파수의 변화를 유도하기 때문에 자화율강조(MR susceptibility

ility) 물질로 사용할 수 있다. 초상자성 물질로 산화철 결정체(iron oxide particles)과 산소분자(¹⁷Oxygen) 등은 강한 자기력을 지니고 있어 부분적 경사 자기장을 형성하며 주변의 수소핵을 탈위상화 시키는 작용을 한다. 그 결과 T2 이완시간을 줄이며 특히 T2-강조영상에서 신호강도를 감소시킨다(10).

$$T2^* = \frac{1}{\gamma d^B}$$

(γ : gyromagnetic ratio, d^B : Variation of B)

6. 조영제의 일반적특성

6a. 분포

사용하거나 개발중에 있는 대부분의 MR 조영제는 정맥주사용이며 X-선 조영제와 같이 혈관을 따라서 인체의 조직내에 분포하며 세포간 공간(extracellular space)으로 들어간다. MR 조영제의 특성은 자기력의 작용이 중요한 역할을 하지만 주사후 혈관내에 얼마 동안 머물고 그이후에 세포간질에 분포하는가하는 시간적 개념도 중요하다. 이에 따라서 영상을 시행하여야 할 시간이 결정된다. 혈관내의 지속시간은 자기력의 성질보다는 배위자(ligands)의 분자크기와 성질에 따라 결정된다. 현재 사용되는 MR 조영제(Gd-complex)는 세포간질에 분포하고 신장으로 배설된다. 원래의 조영효과의 목적을 달성한 후에는 가능하면 빠르게 배설되는 것이 이상적인 조영제이다(11~14).

6b. 독성

독성은 주입약물의 양과 주입속도에 따라 다르게 나타나다. 독성으로 화학적 작용, 삼투농도(osmolality) 와 점도(viscosity), 면역 반응성(immunoreactivity), 항암성(carcinogenesis) 와 돌연변이(mutagenicity), 기형유발(teratogenicity)을 가져올 수 있다. 즉 MR 조영제는 금속이온과 유기물질(organic compound, ligands)의 결합된 상태로 구성되어 있으나, 인체내에 주입후에 금속과 배위자가 유리되어 독성을 나타낼 수 있고, 혹은 혈액내의 물질과 반응하여 대사물질이 발생하여 독성을 띠거나 혹은 인체에 필요한 물질과 결합하는 부작용을 가져올 수 있다. 조영제의 주입은 양적인 제한이 있으므로 안전도가 높아야 안전한 조영제라 할 수 있다(safety margin).

7. 조영제의 종류.

7a. 금속 염 (Metal Salts)

전이 금속염으로써 MnCl₂, FeCl₃(ferric ion)과 회토류 금속염으로 gadolinium염과 dysprosium염이 강한 자기력을 가지고 있지만 독성이 강하여 사용할 수 없다

7b. 금속 칼레이트 (Metal chelate) 복합체

금속 이온과 배위자가 전자를 공유하는 결합상태를 가지는 물질이다. 전이 금속 이온은 6 개, 회토류 금속이온은 8~12개의 전자 공유 결합부위를 가지고 있다. 처음 상용된 MR 조영제는 저분자의 상자성 금속 이온이온과 고분자의 배위자가 결합한 물질로 대표적인 것이 Gd-DTPA이다(그림 3). 금속이온 칼레이트를 만드는 주된 목적은

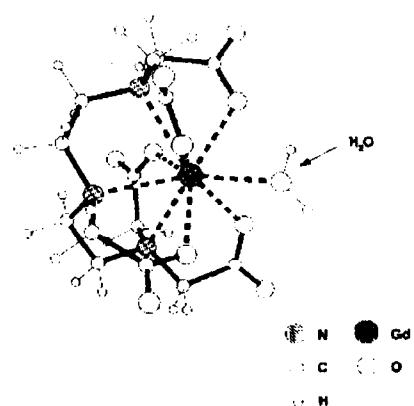


그림 3. Gd-dimeglumine 의 구조

금속이온의 독성을 없애고 체내에 주입한 후 안정성을 유지하도록 하는 것이다. 또 다른 이유는 체내의 조영제 분포 범위를 조절하기 위해서이다. 그러나, 금속이온과 배위자의 결합을 강하게(여러부위에서) 하면 결합물질의 안정성은 높아지나 비쌍자성 전자와 주변의 수소핵과의 거리가 멀어지고 근접하기가 어려워 자기적 특성(relaxivity)은 감소된다. 비순환형 배위자(acyclic ligand)로는 Gd-EDTA 와 GD-DTPA(세포간질), Gd-BOPTA(간세포), Gd-DTPA-BMA(혈액내), MN-DPD (간세포) 등이 있으며 순환형 배위자는(cyclic ligand) DOTA, TETA, NOTA 등이 있다. 또한 혈관내에 오래 머물게 하기위하여 고분자를 불인 물질로 Gd-DTPA-poly-L-lysine 혹은 albumin-(Gd-DTPA)n 등이 있다(11-20).

7c. 입자 조영제

입자형태의 조영제는 T1, T2이완성뿐만 아니라, 자기화율의 차이, 화학적 천이(chemical shift) 등의 성질을 이용한다. 음성 조영효과(신호 감소)를 나타내는 것은 초상자성물질, perfluorochemical 등이고 양성 조영효과를 보이는 것은 상자성 금속이온과 결합한 고분자물질, 유탁액(emulsion), 리포솜(liposome), 중심체(microsphere) 등이다. 그러나, 입자성 물질은 주변의 수소핵과의 거리가 멀어져 T1 이완성의 효과가 감소된다.

입자성 조영제는 생체내의 표적 기관에 도착하여 세포내 (intracellular), 혈관내(intravascular), 혹은 일정 구획내(intracompartment)에 분포할 수 있다. 생체내의 분포에 영향을 줄 수 있는 요소는 입자의 크기, 모양, 화학적 구성, 전하, 표면 구성(coating), 수인성(hydrophilic) 혹은 지인성 (lipophilic) 등이다. 입자 크기가 20 μm 이상이면 폐의 모세혈관에 걸리고, MR 조영제로 사용하는 5 μm 이하의 입자는 거식세포(macrophage)에 의해 먹히는데 인체에 거식세포의 86-90%는 간과 비장에, 나머지는 골수와 림파절에 분포하여 이를 장기에 축적된다. perfluorobromide 는 입자성 경구용 조영제로 사용한다. 혈관주사로 사용할 수 있는 입자성 자성체는 magnetite, ferrite 와 그 복합체가 있고, 상자성 입자 물질로 Gd₂O₃, Gd-DTPA-starch./dextran 등과 리포솜이 있다.

예를들면, 산화철(iron oxides)은 T1 과 T2 이완 효과를 증진시키며 신호는 T1- 과 T2-강조영상에서 모두 감소된다(음성 조영효과). 신호감소의 정도는 입자의 크기, 구성, 자기포화상태, 농도와 영상방법에 의해 달라진다. 초상자성 산화철(Superparamagnetic iron oxide, SPIO)(그림)이 albumin 과 결합(1-5 μm), 전분과 결합(300-500 nm), 덱스트란(dextran) 과 결합(40-150 nm)한 입자들은 간과 비장에서 침착되고 혈관내에 머무는시간 ($T_{1/2}$ in plasma; 15 min)이 짧다. 간에 독성이 없으며 간에서 2-30 일기간에 대사되어 생리적인 iron-pool 로 들어간다(21-23). 조영제로서의 작용은 정상적인 간 조직은 신호강도가 감소되고 병변은 신호의 변화가 없어서 병변의 대조도가 높아지고 병변의 발견률(sensitivity)이 높아진다. 입자의 크기를 더욱 줄이면(1 nm) 혈관내에 머무는 시간이 증가하고($T_{1/2}$ in plasma; 80 min) 골수 와 림파절이 표적 장기로 될 수 있다(24-28). 입자성 조영제를 특정조직에 분포하게 하기 위한 것으로 ferosome 과 SPIO-arabino galactan 이 있다. 또하나는 상자성물질을 인지질이 중막(phospholipid bilayer membrane) 으로 구성된 리포솜에 넣어 특정 장기에 보낼 수 있다(29).

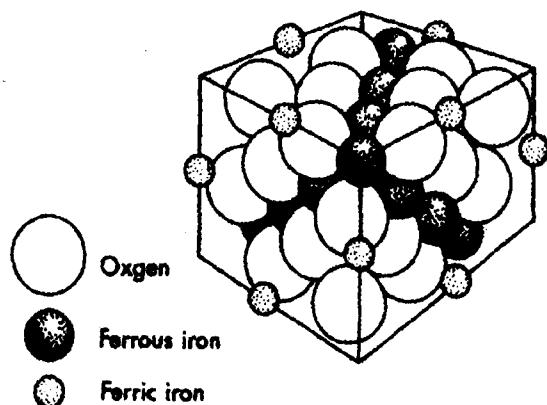


그림 4. Iron oxide crystal 의 구조

8. 임상적 적용

Gd-complexes중의 일부가 현재 임상에 사용되고 있으며 나머지 다음도표에 열거한 물질들은 안정성등이 검토되고 있는 단계에 있다.

뇌 신경계의 종양, 감염성 질환, 탈수초성 병변(demyelinating lesion), 고위험군의 진단에 유용하다. 척수의 종양과 탈수초성 병변, 척추 추간판 병변 수술후 재발 진단에 사용한다. 정적영상뿐만아니라 혈류장애를 진단하기위해 특히, 뇌의 혈관성질환과 심장의 혈관성질환이 허혈과 경색률을 감별하기위해 사용한다. 복부, 비뇨생식계와 사지의 종양을 진단하거나 수술전 수술범위를 결정할 경우에 사용한다(그림 5). 신장 질환의 조영증강과 dynamic 검사가 도움이 될 수 있다. 자기공명영상 혈관조영술은 조영제를 사용하지 않는 장점을 매우 강조하였으나 최근에는 매우 빠른 영상방법의 발달과 더불어 조영제를 사용하여 혈액의 T1-감소효과를 가져오면 혈액의 신호강도가 높아지고 작은 혈관들이 잘 보이게 되어 차츰 조영증강 MR 혈관촬영술의 방법이 인정되고 있다. 최근에는 간 담도계의 조영제의 개발이 활발하여 세포간질의 조영제이외에 특히 간세포에 직접 분포하는 Mn-DPDP 와 Gd-BOPTA, GD-EOB-DTPA 등이 임상 연구 중이며 그 조영효과의 유용성을 발표하고 있다. 입자성 조영제중 SPIO 와 USPIO 를 이용하여 간과 림파절의 거식세포를 표적으로하여 영상을 얻을 수 있으며 최근에는 실험적으로 간 세포에 붙는 조영제도 실험과정에 있다. 이러한 산화철계의 물질은 음성 조영효과를 나타낸다(그림 6-7).

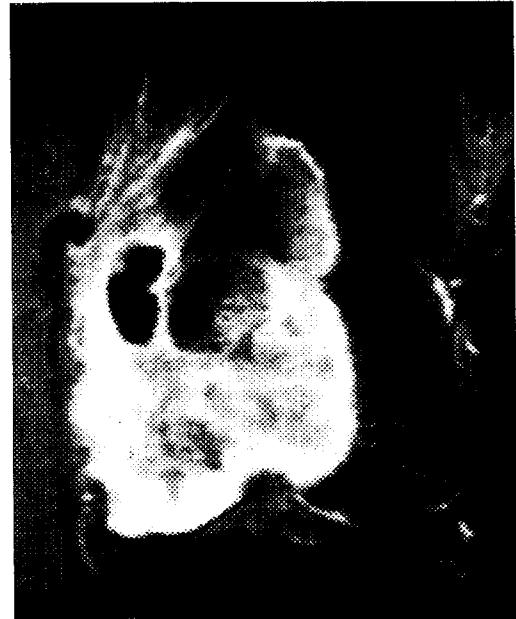


그림 5. 지방감쇠 스피네코 조영증강사진. 대퇴골의 골육종에 조영증강 부분이 뚜렷하여 병변이 정확히 보이다.

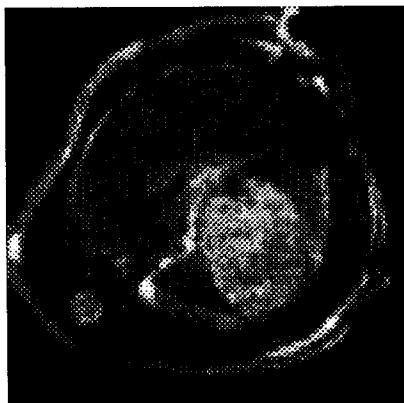


그림 6. 쥐의 간암 이식후 급속 스피네코 영상. 간암과 정상의 신호를 구분할 수 있다.



그림 7. 동일한 쥐에서 Iron oxide 를 정맥주입후 영상에서 간의 신호는 감소되나 간암의 신호는 변화가 없다(음성 조영증강효과).

MRI Contrast Media 의 종류

1. Gadolinium Chelates

A. Predominanat renal excretion

Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA, acyclic, Magnevist..)

Gadoterate meglumine (Gd-DOTA, cyclic, Dotarem..)

Gadodiamide(Gd-DTPA-BMA,acyclic, nonionic, Omniscan)

Gadoteridol(Gd-HP-DO3A, cyclic, nonionic, ProHance)

B. Hepatobiliary excretion

Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)

Gd-EOB-DTPA

C. Intravascular agent

Gd-DTPA-Albumin

Gd-DTPA-Dextran

Gd-DTPA-Polylysine

2.. Nongadolinium ionic compounds

A. Dysprosium Chelates

Dy-DTPA

Dy-DTPA-BMA

Dy-DTPA-Albumin

B. Transitional ions

Mn-DPDP

MnCl₂

Fe-EHPG

3. Particulate agents

SPIO (small iron oxide particles, AMI-25)

USPIO (Ultrasmall iron oxide particles, AMI-225)

USPIO-AG(arabinogalactan)

Liposome

Note- BMA, bis-methylamide; HP-DO3A, 1,4,7-tris[carboxymethyl]-10-[2'hydroxypropyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane; BOPTA, (4RS)-[4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridencan; DOTA, tetraazacyclododecanetetraacetic acid; DPDP, N,N'dipyrioxylethylenediamine-n,n'-diacetate-5,5'-bis(phosphate); DPTA, diethylenetriamine pentaacetic acid; EHPG, diastereomeric N,N'ethylene-bis(2-hydroxyphenylglycine; EOB, ethoxybenzyl,

참고문헌

1. Lauffer RB: Principles of MR imaging contrast agents. In:Edelman RR, Hesselink JR, ed. Clinical magnetic resonance imaging. Philadelphia:WB Saunders, 1990; 221-236.
2. Saini S, Hamm B: Contrast agents for MR imaging. In:Edelman RR, Hesselink JR, ed. Clinical magnetic resonance imaging. Philadelphia:WB Saunders, 1990; 237-254.

3. Wesbey GE: Magnetopharmaceuticals. In: Wehrli FW, Shaw D, Kneeland JB, ed. Biomedical magnetic resonance imaging. New York:VCH., 1988; 157-188.
4. Watson AD, Rocklage SM, Carvin MJ: Contrast agents. In: Stark DD, Bradley WG, JR, 2nd ed. Magnetic resonance imaging. St. Louise:Mosby-Year Book, Inc, 1992; 372-437.
5. Bean CP: Hysteresis loops of mixture of ferromagnetic micropowders. *J Appl Physiol* 1955;26:1381.
6. Hendrick RE, Haacke EM: Basic physics of MR contrast agents and maximization of imaging contrast. *JMRI* 1993;3:137-148.
7. Solomon I: Relaxation processes in a system of two spins. *Physiol Rev* 1955;99:559-565.
8. BloembergenN: Proton relaxation times in paramagnetic solutions. *J Chem Phys* 1979;27:572-573.
9. Lauffer RB: Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chem Rev* 1987;87:901.
10. Fosheim S, Johansson C, Fahlvik AK, Grace D, Klaveness: Lanthanide-based susceptibility contrast agents:assessment of the magnetic properties. *Magn Reson Med* 1996;35:201-206.
11. Weinmann HJ et al: Characteristics of Gadolinium DTPA complex:a potential NMR contrast agent. *AJR* 1984;142:619-624.
12. Carr DH, Brown J, Bydder GM: Gadolinium DTPA aas a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients *AJR* 1984;143:215-224.
13. Bousquet JC, Saini S, Stark DD: Gd-DOTA: characterization of a new paramagnet comple. *Radiology* 1988;166:693-698.
14. Tweedle M, Eaton S, Eckelman W: Comparative chemical structure and pharmacokinetics of MRI contrast agnets. *Invest Radiol* 1988;23(suppl 1):S236-S239.
15. Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage SM, Quay SC et al: Preclinical evaluation of Mn-DP DP: New paramagnetic hepatobiliary contrast agnet for MR imaging. *Radiology* 1991;178:73-78.
16. Bernardino ME, Young SW, Lee JKT, Weinreb JC: Hepatic MR imaging with Mn-DPDP: safety, image quality, and sensitivity. *Radiology* 1992;183:53-58.
17. Vogl TJ, Pegios W, McMahon C, Balzer J, Waitzinger J, Pirovano G, Lissner J: Gadobenate di meglumine a new contrast agents for mR imaging: preliminary evaluation in healthy volunteers. *AJR* 1992;158:887-892.
18. Pavone P, Patrizio G, Buoni C: Comparison of Gd-BOPTA with GD-DTPA in MR imaging of rat liver. *Radiology* 1990;176:61-64.
19. Schuhmann-Giampieri G, Schnitt-Willich H, Negishi W-R C, Weinmann H-J, Speck U: Preclinic al evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agnet in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992;183:59-64.
20. Muhler A, Clement O, Vexler V, Berthezene Y, Werner R, Brasch RC: Hepatobiliary enhancement with Gd-EOB-DTPA: comparison of spin-echo and STIR imaging for detection of experimental liver metastasis. *Radiology* 1992;184:207-213.
21. Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL: Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 1989;152:167-173.
22. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G. et al : Superparamagnetic iron oxide: clinical application a s a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 1988;168:297-301.
23. Saini S, Stark DD, Hahn PF, Wittenberg J, Brady TJ, Ferrucci JT: Ferrite particle: a superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system. *Radiology* 1987;162:211-216.
24. Weissleder R. et al: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 1990;175:489-494.
25. Vassallo P, Matei C, Heston WDW, McLachlan SJ, Koutcher JA, Castellino RA: AMI-227- enha nced MR lymphography: usefulness for differentiating reactive from tumor-bearing lymph nodes. *Radi*

- ology 1994;193:501-506.
- 26. Harika L, Weissleder R, Poss K, Papisov MI: Macromolecular intravenous contrast agent for MR lymphography:characterization and efficacy studies. Radiology 1996;198:365-370.
 - 27. Reimer P, Weissleder R, Wittenberg J, Brady TJ: Receptor-directed contrast agents for MR imaging: Preclinical evaluation with affinity assays. Radiology 1992;182:565-569.
 - 28. Weissleder R, Lee AS, Khaw BA, Shen T, Brady TJ: Antimyosin-labeled monocrystalline iron oxide allows detection of myocardial infarct:MR antibody imaging. Radiology 1992;182:381-385.
 - 29. Grant CW, Kartik S, Florio F.: A phospholipid spin label used as a liposome-associated MRI contrast agent. Magn Reson Med 1989;11:236-243.