

MR application of contrast media in liver diseases

연세의대 진단방사선과 유정식

서론

MRI에 이용되는 조영제는 신체의 주요 구성성분으로서 MRI 신호의 원천이 되는 물 양성자 (water proton)의 자성이나 국소자기장에 변화를 줌으로서 조직내의 변화된 스핀이완시간을 간접적으로 영상에 나타내 주게 된다. 간(liver)의 MRI에 있어서는 Gd-DTPA와 같이 해부학적 분야에 상관없이 일반적으로 이용되고 있는 세포외액 조영제(extracellular fluid space agent) 뿐만 아니라 간 구성성분에 친화력이 있는 조영제(liver-specific contrast agent)의 적용이 다양하게 이루어지고 있는데, 이하에서 필자는 현재 간질환의 진단에 이용되고 있고 앞으로도 더욱 활발히 이용될 수 있는 몇몇 조영제들의 특성과 적용방법, 그리고 그 유용성에 대해 간략히 소개하고자 한다.

1. 세포외액 조영제 (extracellular fluid space agent)

일반적으로 쓰고 있고 보편화된 Gd-DTPA는 매우 친수성이 강하므로(hydrophilic) lipoprotein으로 이루어진 세포막을 통과하지 못한다. 또한 분자량이 매우 작으므로 정맥내로 투여한 약제는 혈관계에 퍼진 후 세포외액을 통해 빠르게 확산하게 되며 약 3분 후에는 세포외액과 농도가 같은 평형기에 이른다. 상자성 조영제인 Gd-DTPA는 다른 상자성물질들과 마찬가지로 T1과 T2모두를 감쇄(shortening)시키지만 저농도에서는 T2보다는 T1감쇄가 상대적으로 우세하여 MR신호강도를 증가시키기 때문에 T1강조영상에 이용된다. 하지만 조영제 주입 후의 평형기의 영상은 잘 알려져 있다시피 작은 병변의 발견이나 질환간의 감별을 위해 충분한 정보를 주지 못하므로 현재 간질환의 영상진단을 위해 Gd-DTPA를 효과적으로 사용하기 위해서는 혈액내에 조영제가 존재하는 초기에 동맥기를 포함한 여러 set의 다중시기영상을 얻음으로써 간종양과 주변 간실질의 시간에 따른 혈류의 차이를 적절히 영상화 하는 역동영상기법이 바람직하다.

(가) 역동자기공명영상(dynamic MR imaging)

간종양은 기본적으로 간동맥으로부터 혈류공급을 받으므로 종양이 있을 때 동맥기의 조영증강여부와 그 양상을 파악하는 것은 종양의 발견 뿐만이 아니라 감별진단에 있어서 매우 중요한 요소가 된다. 특히 간세포암의 진단에 있어서는 많은 환자에서 간경변을 동반하고 있고 이때 재생성결절이나 이형성결절등 간세포암과 감별이 필요한 양성결절이 산재해 있으므로 동맥기의 조영증강 여부가 과혈관성(hypervascular)인 간세포암을 발견해 내고 판별하는데 매우 중요한 역할을 한다. 최근의 역동영상을 이용한 MRI의 연구들은 나선식 CT를 이용한 역동영상에 비해 간세포암의 진단에 있어서 높은 발견율을 보였고 특히 병변의 명확도가 CT에 비해 뛰어난 점을 강조하고 있다. 이런 이유로는 MRI가 CT에 비해 고유의 조직대조도가 높기도 하고 영상을 얻는 방법상의 차이도 들 수 있지만 주로는 dynamic MRI에서 쓰는 조영제가 CT에 비해서 소량(10-15cc)을 고농도로 주입할 수 있어 조영증강정도를 극대화 할 수 있기 때문이다.

(나) 역동영상에서 동맥강조기의 최적화(optimization of arterial-dominant phase)

MRI에서 동맥강조기를 적절히 영상화 하기 위해서는 몇가지 유의해야 할 사항이 있다. 먼저 환자마다 심박출량이나 몸무게 등의 차이로 초래되는 체내 혈류순환속도에 변이가 많다는 점이다. Earls등(1)은 28명의 환자에서 전완부정맥내로 0.5-mL의 Gd-DTPA를 주입한 후 turbo FLASH sequence를 이용하여 간문부와 동일한 단면에서 대동맥의 조영증강을 관찰해 본 결과 대동맥의 최대조영증강이 이루어 지는 시간은 8초에서 32초까지 환자마다 많은 차이를 보였다. 환자마다 간동맥에 의한 조영증강이 나타나는 시간이 일정하지 않고 거기에 덧붙여 조영제의 총용적이 적어 간동맥을 통한 조영증강의 지속시간도 짧다면 최대조영증강이 일어나는 시간에 적절한 영상을 정확하게 얻어내기란 쉽지 않은 일이다. 종양이 조영제에 의해 조영증강되는 지속시간이 짧으므로 영상을 얻는 시간이 잘 맞아떨어지지 않고 영상화가 너무 빨리 혹은 너무 늦게 이루어 진다면 특히 종양의 크기가 작거나 종양혈관의 발달이 크지 않을 경우에는 미세한 조영증강을 감지해 내지 못할 가능성이 커지게 된다.

Peterson 등(2)은 fast spoiled gradient-echo sequence를 이용하여 조영제를 주입한 후 2분여 동안 호흡조절 없이 9세트의 간영상을

연속적으로 얻었다. 동맥강조기로 간주되는 첫 3세트의 영상들에서 110개의 간세포암중 99개(90%)를 후향적으로 발견할 수 있었는데 그 중 11개(10%)는 3세트의 영상들 중 단 하나의 영상에서만 발견되었다. 최근 필자 등(3)은 spoiled gradient-echo sequence를 써서 조영제 주입 직후 중간의 재호흡시간을 포함하여 25초 간격으로 3 세트의 영상을 호흡정지기법으로 얻어 크기 2 cm이하의 소간세포암(small hepatocellular carcinoma)에서의 조영증강여부를 평가하였는데 79개의 병변들 중 첫번째 시기에만 조영증강이 발견된 경우가 26개 였고 두번째 시기에만 발견된 경우는 9개였다. 첫 두시기의 영상을 조합하였을 때에는 소간세포암에서의 조영증강을 70명(89%)에서 발견해 낼 수 있었다. 위 두개의 연구들에서의 같은 환자들에서 동맥강조기의 영상을 일정한 시간에 한번만 얻었다면 병변의 발견율도 떨어짐과 동시에 종양의 조영증강 소견을 발견하지 못하게 되어 병변의 감별진단도 되지 않는 경우가 많았을 것임은 쉽게 알 수 있다.

Earls 등(1)은 Siemens기기에서 조영제의 자동주입기의 도움을 받아 본격적인 역동영상을 얻기 전에 소량의 조영제를 시험주입하여 환자 개인의 혈류 순환속도를 파악한 후 각 환자에 대해 첫번째 조영증강영상을 얻는 지연시간을 융통성 있게 변화시켜 동맥강조기를 얻음으로서 개인간의 혈류순환속도의 변이를 극복하고자 하였다. 또 다른 방법으로는 Foo 등(4)이 GE medical system의 기기에서 MR 혈관조영술에서 환자의 혈류순환속도의 변이를 극복하는 방법으로 소개하였던 Smartprep기법을 이용하여 간의 역동영상에서 첫번째 영상을 얻는 시기를 대동맥에 일정농도의 조영제가 도달하기 시작한 점으로부터 자동적으로 얻는 방법을 같은 목적으로 이용한 연구들이 있다. 이와 같은 방법들을 써서 얻은 역동영상에서의 병변의 발견율이나 감별진단능력에 대해서는 아직 문헌보고가 되지 않고 있고 개인의 혈류속도의 변이가 해결된다고 하더라도 간실질자체의 변화나 종양내부의 요인들이 아직 남아 있으므로 그 효과에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있겠으나 적용근거나 방법적인 면에서 매력적인 요소가 있으므로 앞으로 더욱 각광받고 광범위하게 쓰일 수 있을 것으로 사료된다.

(다) 과혈관성 간세포암 이외의 종양에 있어서 역동영상의 의의

일시적으로 간동맥을 통해 조영증강된 후 바로 조영제가 빠져나가는 간세포암이나 과혈관성 전이암들과는 달리 혈관종과 같이 점진적으로 조영증강되는 병변이나 과소혈관성 전이암등은 병변의 발견율이나

감별진단에 있어서 동맥강조기의 미세한 시간차이에 따른 변화가 진단에 큰 영향을 미치지 않는다는 Peterson 등(2)은 정맥내에 조영제를 주입한 직후부터 2분간 9세트의 연속적인 영상을 얻었지만 간세포암 이외에 전이암을 포함한 다양한 악성고형병변의 발견에 있어서 조영증강전의 고식적 T1강조영상과 T2강조영상을 조합하였을 때의 발견율을 증가하지 못하였다. Hamm 등(5)도 전이암을 가진 48명의 환자의 역동영상에서 종양과 주변 간실질의 대조도가 가장 높은 동맥강조기에서조차도 고식적인 스핀에코 T2강조영상에서의 대조도를 증가하지 못하기 때문에 전이암의 발견에 있어서 역동영상이 불필요하다는 결론을 내리기도 하였다. 그러나 여전히 동맥강조기의 영상은 아직 문맥을 통해 들어온 조영제에 의해 간실질의 조영증강이 충분히 이루어지기 전에 종양의 과혈관성 조영증강부위와 주변간실질간의 대조도를 가장 높일 수 있어, 종양을 특징짓는 여러가지 패턴들, 즉 간혈관종에서의 주변부의 구형 조영증강(peripheral globular enhancement), 혹은 전이암에서 나타나는 주변부의 얇은 테두리모양의 조영증강(peripheral rim enhancement)소견을 파악하는데 도움을 주어 병변의 감별진단에 기여하는 바가 크다(6). 하지만 전이암을 포함한 병변의 발견율을 실질적으로 높이기 위해서는 다음 항목에서 소개하는 조영제들의 활약이 기대되는 바이다.

2. 간조직에 친화력을 지닌 조영제들 (Liver-Specific Contrast Agents)

80년대 말부터 간에 대한 친화성을 가진 조영제들이 적극적으로 개발된 배경에는 전이암에 대한 적극적인 수술적 제거가 일반화 됨에 따라 면밀한 수술 전 평가를 통해 수술적 절제가 가능한 전이암의 존재와 위치를 정확하게 파악해 줘야 하는 실제적인 요구와 동시에 간조직 자체가 복합적인 조직성분을 갖고 있어서 간고유의 조영제를 디자인하는데 있어 다양하고 합리적인 아이디어의 창출이 가능했다는 점이다(7). 이러한 조영제들은 크게 간의 세망내피계인 Kupffer cell에 포획되는 SPIO(superparamagnetic iron oxide), 그리고 간세포 자체에 흡수된 후 담즙을 통해 배출되도록 디자인 된 간담도계 조영제(hepatobiliary contrast agent)의 두 가지 종류로 나눌 수 있는데, 여러 해에 걸친 임상실험을 거친 후 최근에는 속속 미 식품의약국(food and drug association, FDA)의 공인을 받고 있으며 이들 중 몇 가지는 상용화 되어 임상에 적용할 수 있게 되었다.

(가) 초상자성 산화철(superparamagnetic iron oxide, SPIO)

산화철결정에 다당류로 피막을 입혀 콜로이드 수용액 내에서 안정성을 갖도록 만들었다. 원래 상자성이던 Fe^{2+} 나 Fe^{3+} 이온들이 결정형태로 압축되면 내부의 스핀들이 그 자체내 자성을 띤 도메인을 형성하도록 배열하여 초상자성(superparamagnetic)을 띄게 된다. SPIO가 조직내에 산재되어 있으면 외부자장이 부분적으로 증대되어 국소자기장의 불균일성이 초래되는데 이 때 물분자는 불균질한 자기장을 통해 확산하면서 빠르게 dephasing하며 결국 T2이완시간이 짧아지고 신호강도가 낮아지게 된다. SPIO 입자들은 혈액내에서 식균작용(phagocytosis)에 의해 제거되는데 간, 비장, 골수, 림프절 같은 세망내피계(RES)가 그 역할을 한다. 간에서는 Kupffer cell이 그 역할을 하며 대부분의 간종양에는 Kupffer cell이 없으므로 SPIO에 의해 정상간의 신호강도가 떨어지면 상대적으로 병변과 주변 간조직간의 대조도가 증가하여 병변이 명확하게 보이게 된다.

(1) Ferumoxides (Feridex IV, Berlex Laboratories, Wayne, NJ; and Endorem, Guerbet, Aulnay sous Bois, France)

AMI-25라는 제품으로 임상실험 되었던 제품으로서 1997년 FDA에 맨 먼저 승인되어 상용화 되었다. 작은 텍스트란분자와의 콜로이드형태를 띠고 있는 제품으로서 입자의 크기는 50 ± 19 nm 정도이다. 정맥내로 주입된 제제는 세망내피계에 빠르게 포획되기 때문에 혈액내 반감기는 8분여 밖에 되지 않는다(8). 대부분의 연구에서 고형 간종양의 높은 발견율을 강조하고 있으며 CT, 초음파, CTAP, Gd-DTPA조영증강 MRI들과의 비교논문도 적지 않다(9-12).

Ros 등(9)은 208명중 27%의 환자에 ferumoxides를 적용하였을 때 조영증강전에는 보이지 않았던 병변들을 추가로 찾아낼 수 있었고 조영증강 CT보다 40% 에서 추가병변을 찾을 수 있었다. 특히 ferumoxides를 이용한 영상진단 후 59%의 환자에 대한 치료방침이 변경되었다. 대장암의 간전이 환자 18명을 대상으로 간절제술에 앞서 SPIO MRI를 시행하였던 Hagspiel 등(10)의 연구 결과에서도 특히 1cm이하의 병변에 대해 SPIO MRI는 36%, 조영 전MRI는 9%, 그리고 조영증강 CT는 4%의 발견율을 보임으로써 SPIO MRI의 상대적 우수성을 증명한 바 있다. Senterre 등(11)은 수술을 앞둔 17명을 대상으로 0.5T기기에서 호흡을 멈추면서 proton density sequence에 준하는 경사에코기법에 ferumoxides를 적용하고 CTAP를 시행하였으며 병변의 발견이나 감별진단의 정확성에 있어서 SPIO MRI가 수술 전

CTAP의 역할을 대체할 잠재력이 있다는 결론을 내리기도 하였다.

- Pulse sequence의 선택: 국소자기장의 불균일성에 민감한 pulse sequence가 SPIO의 영향을 가장 많이 받으므로 T2*강조 경사에코기법이 간실질의 신호강도를 떨어뜨리기에는 가장 효과적인 것으로 되어있다. T2강조 스핀에코기법중에서는 시간이 걸리는 고식적인 기법이 급속스핀에코기법에 비해 간실질의 신호강도를 떨어뜨리는데는 더 효과적이다. 그 이유는 후자에서는 자기장의 국소변이로 초래되는 신호소실의 영향이 여러 번의 rephasing pulse로 인해 없어지기 때문인데 이런 이유에서 이론적으로 echo train length가 긴 호흡정지기법의 급속스핀에코 기법은 그 효과가 떨어지는 것으로 되어있다. 똑같은 이유에서 rephasing pulse가 전혀 없는 EPI(echo planar imaging)는 SPIO에 매우 민감하지만 기기나 프로그램에 따라 얻을 수 있는 해상도에 차이가 있고 국소자기장의 변화에 극도로 민감하여 그 자체가 susceptibility artifact의 원인이 되기 때문에 병변의 크기가 작은 경우에는 정확도가 떨어진다.

T2강조영상을 얻음에 있어 TE(echo time)가 길어 정상간의 신호를 떨어뜨리는 중T2강조영상(heavily T2-weighted imaging)은 간실질의 신호강도 뿐만이 아니라 찾아내고자 하는 고형병변의 신호마저 낮아지게 되므로 SPIO 주입 후의 장점을 살리기 어렵다. 반면 TE가 짧은 중등도의 T2강조기법이나 양자밀도강조영상(proton density weighted image)을 쓰면 고유의 신호대 잡음비를 높게 유지하면서 SPIO의 작용으로 간실질의 신호만을 떨어뜨려 병변과의 높은 대조도를 얻을 수 있게 된다. Senterre 등(11)은 0.5T 기기에서 호흡정지중의 경사에코기법(TR/TE, 170/12; 경사각, 45°)에 SPIO를 적용하여 CTAP를 능가하는 진단의 정확성을 강조한 바 있으며 경사각을 양자밀도강조영상에 가깝게 조정함으로써 T1강조효과를 낮춤과 동시에 신호대 잡음비를 상당히 유지하였을 때 최적의 영상을 얻을 수 있었다. 한편 Oudkerk 등(13)은 1.5T 기기에서 호흡정지기법의 경사에코기법(170/4.8/75°)에 ferumoxides를 적용하였으며 병변의 발견율이 CTAP보다는 못했지만 중 T2강조영상에 비해서는 우월함을 보인 바 있다.

- 국소 간 병변의 감별진단: 국소 간병변의 평가에 있어서는 발견자체도 중요하지만 발견된 병변이 실제로 악성종양인지를 파악할 수 있는지도 수술 여부의 결정에 있어서 매우 중요한 요소가 된다. 악성전이암과 꼭

감별해야하는 혈관종의 경우에는 SPIO가 혈중에서 제거된 후에도 일정시간 동안은 병변내 혈액pool내에 SPIO의 영향이 남아서 T2강조영상에서 신호강도가 떨어지며 이 때 조영증강후의 영상만 가지고는 전이암과의 감별이 힘들 수 있다(14). 대부분의 국소결절성과증식(FNH)과 간세포선종(hepatocellular adenoma)은 Kupffer cell을 함유하고 있어 SPIO를 흡수하기 때문에 조영증강후에는 신호강도가 낮아지게 된다(15). FNH에서의 중심성반흔은 조영이 되지 않으므로 조영증강후에는 더욱 고신호강도로 뚜렷하게 보일 수 있다(14) 간세포암은 그 조직학적 분화도에 따라 Kupffer cell을 함유하는 정도에 차이가 있으며 분화도가 좋아 SPIO를 포획한다면 전암병변(precancerous lesion)인 이형성결절(dysplastic nodule)이나 재생성결절 혹은 국소성 지방침착등과 감별이 어려울 수 있다(16). 간세포암 환자는 간실질 자체가 간경변을 동반하는 경우가 많고 이에 따라 반흔, 재생, 염증, 혈관문합등의 영향으로 SPIO의 간흡수가 효과적이지 못하고 비장에서의 흡수가 많은데다가 간경변이 심하여 간실질내 철분침착이 이미 많은 환자가 적지 않아 SPIO MRI의 일차적인 대상이 되기는 어려울 것으로 알려져 있다(17). 하지만 아주 심한 간경변이 아니라면 여전히 SPIO는 상당량 간실질에 흡수되기 때문에(18) 앞으로 진단이 어려운 환자에 있어서 CTAP나 CTHA (CT hepatic arteriography)의 소견과 SPIO MRI의 소견을 조합할 수 있다면 병변의 발견 뿐 아니라 간세포성 병변의 분화도와 악성여부를 판단하는데도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 한편 T1강조영상에서는 SPIO의 영향으로 간실질의 신호가 감소하게 되면 전이암은 중등도의 신호강도를 가지고 있고 SPIO의 영향을 받지 않으므로 간실질에 대비해 고신호강도를 보이게 되고 기존의 신호강도가 낮은 낭종은 대조도가 낮아져 발견자체가 어렵게 되므로 감별진단에 도움을 줄 수 있다(13). 간혈관종은 중앙내부에 SPIO가 남아있으면 중앙내 혈류흐름의 효과에 편승하여 T1감쇄가 일어나므로 고신호 강도로 보일 수 있다(19). 하지만 간실질내 정상혈관도 같은 이유로 고신호강도도 보이기 때문에 이 때는 작은 크기의 전이암과 감별이 어려울 수 있다.

주입방법과 부작용: 상용화된 ferumoxides는 Feridex I.V.라는 상품명으로서 5 mL vial의 형태로 공급되며 철분농도는 11.2 mg Fe/mL (56 mg of iron/vial) 이다. 이것을 100mL의 5% dextrose에 섞어 30분간 정맥을 통해 점적주사(drip infusion) 한다. 정맥주입속도가 빠르면 혈압이 떨어질 수 있으나 위와 같은 방법으로 서서히 주입하면

저혈압 발생율을 1-2%정도로 줄일 수 있다(20). 부작용의 발생율은 전체적으로 10-15%정도이며 허리통증(3.4%)이 가장 흔한 부작용이다. 그 외에 드물지만 오심, 두통, 흉통, 두드러기, 피부발적, 호흡곤란 등의 부작용이 보고되어 있다. 허리통증이 있을 때에도 주입을 잠시 멈추면 대부분의 경우 자연적으로 통증이 경감되어 약제의 재투여가 가능하다. 그렇다 하더라도 ferumoxides를 투여할 때에는 미리 충분히 주의를 주고 심폐소생술을 위한 장비를 구비한 상태에서 전문인력이 대기해야 하기 때문에 개인병원 등에서 부담없이 이용하기에는 어려움이 있다.

(2) SH U 555 A (Resovist; Schering, Berlin, Germany)

Carboxydextran으로 coating된 산화철 입자로서 평균 크기는 61 nm으로서 ferumoxides와 크기가 비슷해서 같은 기전으로 빠른 속도로 혈액에서 제거된다. 주입 10분후에 최고로 간실질의 신호가 감소된다. SH U 555 A가 위에서 설명한 ferumoxides와 구조적으로도 비슷하고 Kupffer cell에 포획되어 T2감쇄를 일으키는 기본적인 원리상 영상에 나타나는 특성도 동일하지만 한가지 구별되는 장점은 급속 주입시에도 ferumoxides의 급속주입시의 부작용으로 나타나는 저혈압이 없다는 것이다. 이러한 심각한 부작용이 없으므로 해서 SH U 555 A는 정맥내 급속 주입이 가능하지만 용량자체가 매우 미량인데다가 SPIO의 특성상 T1감쇄효과보다는 T2감쇄효과가 월등하므로 blood pool agent로서나 T1강조 역동영상에서의 효과를 기대하기는 어렵다. 최근 몇몇 연구에서 SH U 555 A를 정맥내로 급속주입한 후 과혈관성 종양들을 대상으로 경사에코기법(21)이나 EPI기법(22)을 이용하여 T2강조 역동영상을 얻음으로서 과혈관성 종양의 혈류적 특성을 밝혀 감별진단에 도움을 줄 수 있음을 보고한 바 있다.

3) AMI-227 (Combidex, Code-7227, Advanced Magnetics, Cambridge, MA)

문헌상에는 AMI-7227, BMS180549등의 여러가지 코드명을 갖고 있으며 입자의 크기가 매우 작은(ultrasmall) SPIO로서 보통 USPIO로 부른다. 5-nm직경의 산화철결정을 T10 dextran으로 coating한 크기는 17-20 nm밖에 되지 않으며 입자의 크기가 작기 때문에 세망내피계에 잘 포획되지 않아서 혈중 반감기는 200분을 상회한다(23). 다른 SPIO들이 T2감쇄가 강한데 비해서 상대적으로 T1감쇄가 강하여 Gd-DTPA와 ferumoxides의 중간정도의 T1, T2감쇄를 보인다면 이해가 쉽겠다. 혈중에 고농도로

지속되는 성상을 가지므로 blood pool agent로도 분류할 수 있으며 입자의 크기가 큰 다른 SPIO들에 비해서 골수나 림프절에 흡수되는 양이 상대적으로 많은 특성을 지니고 있다.

AMI-227을 투여하고 1시간이 지나면 간에 흡수된 모습을 볼 수 있는데 T2-WI에서는 간의 신호강도가 낮아지면서 혈관도 검게 보이며 대부분의 전이암을 포함한 고형병변은 그 신호강도가 변하지 않아 다른 SPIO MRI와 마찬가지로 대조도가 증가한다. 이 때 혈관종은 매우 신호강도가 낮아진다. T1강조영상에서는 AMI-227이 퍼져있는 조직, 즉 혈액, 간조직, 혈관종의 T1감쇄가 일어나게 되어 밝게 조영증강된다(24). 최근의 Mergo 등(25)의 SPIO와 USPIO의 비교 연구에서 보면 입자크기의 차이에 의해 약제의 생체내 분포가 달라 영상소견에서의 특성에 상당한 차이가 있음을 알 수 있다. 우선 세망내피계로의 포획은 두가지 약제가 모두 다 이루어 지므로 T2감쇄는 공통적으로 일어나 T2강조영상에서는 간실질의 신호강도가 공통적으로 감소된다. 하지만 T1강조영상에서는 상대적으로 USPIO의 T1감쇄정도가 강하여 SPIO에 의해서는 간실질의 신호강도가 감소하지만 USPIO의 주입 후에는 간실질의 신호강도가 오히려 증가한다. 결국 국소간병변도 그 성상에 따라 영상소견이 달라지는데 먼저 간전이암은 SPIO나 USPIO를 포획하지 않고 종양내의 혈액pool이 적으므로 간조직의 신호강도에 변화에 의존한 대조도를 보이게 된다. 하지만 간선종(adenoma)나 FNH, 간세포암등은 T1강조영상에서 내부의 Kupffer cell에 의한 USPIO의 포획의 영향도 있겠지만 과혈관성 종양의 특성상 종양내부의 혈액 pool에 존재하는 조영제에 의해 신호강도가 증가하기 때문에 간실질과의 대조도가 떨어지게 되므로 국소간병변의 감별진단에 도움을 줄 수 있다.

(나) 간담도계 조영제 (hepatobiliary contrast agents)

이런 약제들은 상자성 물질들로서 간세포에 흡수되고 담즙을 통해 배출되며 간조직에 대한 특이성은 간세포내의 지속적인 보존에 근거한다. 약제의 흡수는 간세포 고유의 기능에 달려 있는데 T1강조영상에서 간세포가 없는 종양은 조영증강이 안되지만 간조직은 조영증강이 되어 병변과 주변 간조직간의 대조도를 높이게 된다. 간에 대해 간담도계 조영증강원리는 CT에서 요오드계 조영제의 지연기 조영증강과 비슷하다고 보면 된다. 간담도계 조영제는 다른 MRI조영제에 비해서 간담도계 배출 비율이 높도록 화학적으로 디자인 된 것이라고 보면 되겠다. T1감쇄가 두드러진 약제들이지만 정맥내 주입 후 Gd-DTPA와는 달리 간세포에 머물러 영상을

얻을 수 있는 시간이 길기 때문에 (10시간 까지) 방법적인 편리함으로서나
감별진단을 위시한 병변의 평가에 있어서 임상적 유용성이 기대된다.

(1) Mangafodipir trisodium (Teslascan, Nycomed, Princeton, NJ)

개발도중에 manganese dipyridoxal diphosphate라는 부정확한 화학명에서
나온 Mn-DPDP로 알려져 있던 물질이다(26). 여러단계의 임상연구를 거쳐
1998년 FDA의 공인을 받아 구입이 가능하게 되었다. DPDP착화물은
Vitamin B₆와 생화학적 구조가 유사하여 간세포에 의한 조영제의 흡수도
Vitamin B₆의 흡수와 비슷한 경로를 밟을 것으로 추측되고 있다. 일단
간세포에 흡수된 조영제는 세포내 공간에서 거대분자인 단백질과 결합하여
양자의 전체적인 회전(rotation)이 느려짐에 따라 이완증강이 되므로
결과적으로 간을 선택적으로 조영증강시키는 효과를 가져오게 된다. 간의
조영증강은 주입 후 10분 이내에 최고점에 이르며 그 후 수시간 동안
지속된다. T1강조영상에서 대부분의 병변은 정상간조직에 비해 뚜렷한
저신호강도로 나타나는데 악성종양에 대해서 병변대 주변간의 대조도가
100%까지도 증가되었다는 보고도 있다(27). Rummeny 등(28)은 간종양
환자 141명에 대해 Mn-DPDP를 쓴 조영증강 영상에서 390개의 병변을
발견한 데 비해서 조영증강 전의 T1에서는 254개, T2에서는 272개가 발견된
것으로 보고한 바 있다. Rofsky 등(29)은 mangafodir 주입 10-15분 후
얻은 T1강조영상에서 8%의 전이암과 100%에 가까운 간세포암의
조영증강을 보고한 바 있다. 이러한 초기의 조영증강은 전이암의 경우
종양주변의 압박된 간조직과 상응하여 고리모양의 조영증강을 보이는
것으로 생각하고 있고 간세포암에서는 구성세포자체가 간세포의 특성을
유지하고 있어 mangafodir를 흡수하는 것이므로 내부 변성이나
세포분화도에 따라 매우 다양한 조영증강을 보인다. 경우에 따라 주변
간조직과 거의 비슷할 정도로 조영증강되는데 조영증강이 강할수록
간세포의 특성이 많이 남아있는 분화도가 좋은 종양으로 생각할 수
있다(30). 같은 원리에서 이형성결절 역시 조영증강되며 재생성결절은
오히려 간경변이나 지방침착이 심한 주변 간조직보다 더욱 뚜렷하게
조영증강되기도 한다(31). 조영제 주입 후 1시간 이상 지연된 시기에
영상을 얻었을 때 전이암은 얇은 고리모양의 주변부 조영증강을 보이는데
이것은 종양주변의 변화된 간실질에 흡수된 조영제가 정상적인 담즙으로의
배출이 지연되기 때문인 것으로 추측하고 있으며 병변의 병기 결정에
있어서 낭종이나 혈관종같은 양성병변으로부터 감별되는 중요한 소견으로
받아들여지고 있다(32).

Mangafodipir의 총 주입용량은 5--10 mol/kg 정도로서 통상적인

Gd-DTPA양의 10%정도에 지나지 않기 때문에 조영제 주입한 직후 혈액내에 조영제가 있을 때에는 T1감쇄효과의 측면에서 별다른 진단적 가치가 없다. 10 mol/kg이상의 용량을 주입한다고 하여도 더 이상 간조직의 조영증강에 도움을 주지 않으므로 Gd-DTPA와 같이 병변의 혈류적 특성에 근거한 역동영상을 기대할 수는 없다. 주입방법은 분당 3 mL (10--50 mol/mL solution) 정도를 느린 속도로 점적주입하며 주사부위의 통증과 안면홍조가 드물지 않지만 그 외에 심각한 부작용은 거의 없다. 한편 mangafodir는 간 이외에도 비장, 췌장, 신장, 부신, 위장점막등에 조영증강을 일으키며 일부 내분비성 종양의 간전이에도 조영증강을 일으키므로 다른 복부장기의 영상진단에 적용할 여지가 있으며 경우에 따라서는 간종양의 감별진단의 폭을 넓혀야 한다(33).

(2) Gadobenate dimeglumine (MultiHence, Gd-BOPTA, Bracco SpA, Milan, Italy)

Gd³⁺에 bencyloxypropionictetra-acetate를 착화시킨 형태이다. BOPTA는 화학적으로 DTPA와 매우 유사하지만 혈장의 T1감쇄는 tumbling을 감소시키는 단백질결합 때문에 DTPA보다 강하다. 약제는 담즙생성경로를 통하여 간세포내에 들어가며 담즙을 통한 배출은 전체 주입량의 2--7%정도이다. T1감쇄는 혈장내에서보다 간세포내에서 더욱 뚜렷해지는데 그 이유는 Gd-BOPTA가 세포내 거대분자와 결합하려는 경향이 있기 때문이며 이 때문에 조영제의 간세포내 섭취가 비교적 적음에도 불구하고 강하고 지속적인 간조직의 조영증강을 보이게 된다. 정맥내 주입 후 최대조영증강은 60분에서 120분 사이이다(34).

Caudana 등(35)의 임상실험에서 주입량은 50--100mol/kg가량이었고 이 때 적어도 90분간은 T1강조영상에서 간조직의 신호강도가 증강되었다. 전이암의 발견에 있어서 조영증강후의 경사예코방법에서의 고용량 투여 시대조도가 다섯배나 증가하였다. 조영증강후의 경사예코방법은 285개중 158개를 발견하였던 반면 조영증강전의 T2강조영상은 68개, CT로는 56개만을 발견하였다. 간세포성 종양에 있어서는 종양자체가 조영제를 흡수하는데다가 간경변이 있을 때에는 조영제를 잘 흡수하지 않기 때문에 별다른 CNR의 증가가 없었다. Baron 등(36)이 15명에서 국소간병변의 발견율에 대해 CTAP와 비교한 연구에서 보면 Gd-BOPTA MRI가 위양성율이 낮았고 병변의 발견에 대한 민감도는 비슷하였다. Marugami 등(37)은 Gd-BOPTA와 Gd-DTPA를 동시에 같은 환자들에 적용시켜 역동영상과 함께 지연기영상을 얻어 진단율을 비교하였으며 역동영상에서는

두가지 조영제 사이에 진단율의 차이가 없었지만 지연기영상에서는 Gd-BOPTA의 간세포 조영증강효과에 힘입어 과혈관성이나 과소혈관성병변에 관계없이 발견율이 월등히 높았다.

(3) Gadoxetate (Eovist, SH L 569 B, Schering AG, Berlin, Germany)
= disodium or calcium sodium salt of Gd-ethoxybenzyl DTPA⁻²
(Gd-EOB-DTPA)

DTPA에 친지질성인 ethoxybenzyl(EOB) side chain을 추가하면 organic anion transporter에 BOPTA와 마찬가지로 높은 친화력을 보인다. 신장과 위장관을 통한 배출량은 거의 비슷하며 동물실험상 어느 한쪽의 배출기능에 문제가 있으면 다른 쪽에서 약제를 모두 배출한다(38). 혈액이나 담즙 양쪽에서 공히 T1감쇄는 Gd-DTPA를 능가하는데 Gd-BOPTA보다는 최대 조영증강에 이르는 시간이 빨라서 조영제 주입 후 20-45분 사이에 영상을 얻는 것이 가장 바람직하다(34). 다만 0.1 mmol/kg이상의 용량을 주입하는 경우 조영제가 축적되면 T2감쇄효과가 두드러져 오히려 간실질의 신호강도가 낮아질 수 있다.

Mangafodir나 Gd-BOPTA와 마찬가지로 지연기에서의 전이암의 발견에 효과가 있다는 것은 일반화 되어 있으나 간세포암의 발견에 있어서는 종양조직내에 조영제가 축적되므로 보고자 마다 이견이 있다(39, 40). 조영제를 급속주입한 후 초기에 시행한 T1강조영상은 Gd-BOPTA와 마찬가지로 Gd-DTPA와 비슷하다. 혈관종은 두가지 조영제 모두에서 구심성 충만을 보이는 특징적인 조영증강을 보였고 궁극적으로는 조영제가 씻겨나갔다. FNH에서는 예외적으로 독특한 조영증강소견을 보였는데 조영제 주입직후에 두가지 약제 모두 가장 강한 조영증강을 보이는 것까지는 비슷했지만 gadoxetate를 주입한 경우에는 수시간동안이나 강한 조영증강이 지속되었다. 이것은 정상간세포와 유사하게 조영제를 흡수한 다음 조영제의 배출은 정상조직에 비해 잘 되지 않았기 때문으로 설명된다(40).

결국 Gd-EOB-DTPA는 위에서 설명한 Gd-BOPTA와 마찬가지로 Gd-chelate로 이루어진 안전한 간담도계 조영제로서 Gd-DTPA에 비견되는 주입 초기의 역동영상의 정보 뿐만이 아니라 지연기에는 간조직에 친화력을 보이는 조영제의 장점을 동시에 보이므로 앞으로 그 유용성이 더욱 기대된다고 하겠다.

결론

현재 간질환의 MRI에 있어 조영제의 사용은 진단의 궁극적인 목표, 즉 더 많은 병변을 발견하고 더 나아가서는 발견된 병변에 대한 감별진단을 하기 위해 필수적인 것으로 받아들여지고 있다. 이 시점에서 중요한 것은 우리가 이용할 수 있는 다양한 조영제들 중에서 어떤 상황에서 어떤 조영제를 선택하여야 하고 또한 그 조영제의 효과를 높이기 위해서는 어떤 pulse sequence를 선택해야 하느냐에 있다. 이제까지 일반적으로 써 왔던 Gd-DTPA는 간조직에 대한 비특이성에도 불구하고 역동영상에 적용할 때 간세포암의 발견율을 높일 수 있고 그 밖의 다양한 국소간병변의 감별진단에 유용성이 있으므로 그 효능을 극대화 시키기 위해서 동맥강조기의 최적화를 위한 노력이 필요하고 이미 다양한 방법들이 개발, 시행되고 있다. 한편 최근 관심을 끌고 있는 간조직에 친화력을 가진 조영제들 역시 독특한 조직친화력을 통해 국소간병변의 발견율을 높였고 각각의 종양의 성상에 따라 특성화가 가능하게 되었다. 그러나 현 상황에서 각각의 조영제의 상대적인 진단적 우월성을 언급하기는 어렵는데 그 이유는 아직까지 모든 경우에 효능을 발휘하는 이상적인 조영제는 존재하지 않으며 환자가 가지고 있는 간경변을 위시한 기질적인 요소와 함께 어떤 기기에서 어떤 종류의 pulse sequence가 적절하게 적용되었는지 하는 것도 영상정보를 얻는데 중요한 요소가 되기 때문이다. 또한 경제적인 이유와 시간적인 이유도 간과할 수 없는데 Semelka 등(41)의 연구에서처럼 Gd-DTPA와 SPIO를 한 환자에 동시에 적용하면 이전에 비해 얻을 수 있는 정보가 많아져 진단적 신뢰도를 높일 수 있겠지만 실제로 임상에 적용하기에는 무리가 따른다. 결국 가장 효율적이면서도 정확한 진단에 이르기 위해서는 미리 환자 각자의 임상정보와 시간적 경제적요소를 충분히 고려하여 불필요한 검사를 줄이고 최적의 조영제와 pulse sequence를 선택하는 것은 각자의 몫이라고 본다.

참고문헌

1. Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC. Hepatic arterial-phase dynamic gadolinium-enhanced MR imaging: optimization with a test examination and a power injector. *Radiology* 1997;202:268-273
2. Peterson MS, Baron RL, Murakami T. Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996;201:337-345
3. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinomas: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR* 1999;173: (in press)
4. Foo TKF, Saranathan M, Prince MR, Chenevert TL. Automated detection of bolus arrival and initiation of data acquisition in fast, three-dimensional, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 1997;203:275-278
5. Hamm B, Mahfouz AE, Taupitz M, et al. Liver metastases: improved detection with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging? *Radiology* 1997;202:677-682
6. 조병준, 유정식, 김기황 등. 사중기 역동적 자기공명영상을 이용한 국소 간병변의 평가: 동맥기의 특성화를 위한 조기 영상획득의 유용성. 대한방사선학회지 1998;39:717-724
7. Hahn PF, Saini S. Liver-specific MR imaging contrast agents. *Radiol Clin North Am* 1998;36:287-297
8. Petersein J, Saini S, Weissleder R. Liver II: iron oxide-based reticuloendothelial contrast agents for MR imaging. *Magnetic Reson Imaging Clin N Am* 1996;4:53-60
9. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal liver lesions. *Radiology* 1995;196:481-488
10. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, et al. Detection of liver metastasis: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-478
11. Senterre E, Taourel P, Bouvier 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
12. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996;198:881-887
 13. Oudkerk M, Van Den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PIM, Borel Rinkes IHM, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with ferumoxides-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology* 1997;203:449-456
 14. Hahn PF, Stark DD, Weissleder R, et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application to imaging tissue perfusion in vascular liver tumors. *Radiology* 1990;174:361-366
 15. Grandin C, Van Beers BE, Robert A, et al. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron administration. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:412-418
 16. Fukuya T, Honda H, Maeda T, et al. Well-differentiated hepatocellular carcinoma: isointense to liver parenchyma on superparamagnetic iron oxide-enhanced MR. *Radiat Med* 1995;13:35-37
 17. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* 1990;174:797-801
 18. 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
 19. Grangier C, Tourniaire J, Mentha G, et al. Enhancement of liver hemangiomas on T1-weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:888-896
 20. Weissleder R. Liver MR imaging with iron oxides: toward consensus and clinical practice. *Radiology* 1994;193:593-595
 21. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: comparison of the superparamagnetic iron oxide Resovist versus gadolinium-DTPA in the same patients. *Invest Radiol* 1996;31:696-708

22. Ichikawa T, Haradome H, Arbabl AS, Araki T, Hachiya J. Susceptibility-sensitive dynamic echo-planar imaging with a superparamagnetic iron oxide (SH U 555 A): evaluation of tumor vascularity within hepatocellular carcinoma. *In: Proceedings of the 6th annual scientific meeting and exhibition of the international society for magnetic resonance in medicine*, 1998;1031
23. Saini S, Edelman RR, Sharma P, et al. Blood-pool MR contrast material for detection and characterization of focal hepatic lesions: initial clinical experience with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (AMI-227). *AJR* 1995;164:1147-1152
24. Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, et al. Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinoma at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent Code-7227. *Radiology* 1997;202:687-691
25. Mergo PJ, Engelken JD, Helmberger T, Ros PR. MRI in focal liver disease: a comparison of small and ultra-small superparamagnetic iron oxide as hepatic contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1073-1078
26. De Han C, Gozzini L. Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:179-186
27. Aicher KP, Laniado M, Kopp AF, et al. Mn-DPDP-enhanced MR imaging of malignant liver lesions: efficacy and safety in 20 patients. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:731-737
28. Rummeny EJ, Ehrenheim C, Gehl HB, et al. Manganese-DPDP as a hepatobiliary contrast agent in MR imaging of liver tumors: results of clinical phase II trials in Germany including 141 patients. *Invest Radiol* 1992;27:879-886
29. Rofsky NM, Weinreb JC, Bernardino ME, et al. Hepatocellular tumors: characterization with Mn-DPDP-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;188:53-59
30. Murakami T, Baron RL, Peterson MS, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996;200:69-77
31. Vogl TJ, Hamm B, Schnell B, et al. Mn-DPDP enhancement patterns of hepatocellular lesions on MR images. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:51-58

32. Mitchell DG. Hepatobiliary contrast material: a magic bullet for sensitivity and specificity? *Radiology* 1993;188:21-22
33. Jung G, Heindel W, Krahe T, Kugel H, Walter C, Fischbach R. Influence of mangafodipir trisodium (Mn-DPDP) on the imaging properties of abdominal organs. *In: Proceedings of the 6th annual scientific meeting and exhibition of the international society for magnetic resonance in medicine*, 1998;1015
34. Runge VM. A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1998 ;22:643-650
35. Caudana R, Morana G, Pirovano GP, et al. Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA): preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 1996;199:513-520
36. Baron RL, Peterson MS, Thaete FL, et al. Liver tumor detection: comparison of Gd-BOPTA-enhanced MR, contrast-enhanced CT, and CT arterial portography [abstract]. *Radiology* 1995;197(P):415
37. Marugami N, Hirohashi S, Uchida H, Ono W, Ueda K, Ohishi H. Gd-BOPTA Enhanced MR Imaging of Liver Tumors: Comparison with Gd-DTPA. *In: Proceedings of the 6th annual scientific meeting and exhibition of the international society for magnetic resonance in medicine*, 1998;1037
38. Hamm B, Staks T, Muhler A, 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
39. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, 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
40. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200:59-67
41. Semelka RC, Lee JK, Worawattanakul S, Noone TC, Patt RH, Ascher SM. Sequential use of ferumoxides particles and gadolinium chelate for the evaluation of focal liver lesions on MRI. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:670-674