

# <sup>99m</sup>Tc-DTPA Scintigraphy에 의한 분리보존가토신의 기능평가에 관한 연구

경상대학교 의과대학 내과학교실

정        순        일

일반외과학교실

하        우        송

— Abstract —

## A Study on Evaluation of Isolated Rabbit Kidney Function with Computed <sup>99m</sup>Tc-DTPA Scintigraphy

Sun Il Chung, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University, Pusan, Korea*

Woo Song Ha, M.D.

*Department of General Surgery*

Computerized scintigraphy using <sup>99m</sup>Tc-DTPA was performed to 37 isolated rabbit kidneys after preservation for 48 hours in perfusates differing in their compositions, i. e., Group 1 (N 9) in Collins' solution, Group 2 (N 10) in Collins' plus trifluoperazine, Group 3 (N 9) in Collins' plus urokinase and Group 4 (N 9) in Collins plus urokinase plus verapamil.

Satisfactory images, and statistically analyzable quantitative indices such as perfusion score, filtration rate and cortical uptake ratio (CUR) were obtained by the evaluations of first-pass perfusion, equilibration slopes and postequilibration images.

Significant improvements in CUR were observed by adding trifluoperazine (Group 2) and urokinase (group 3) as compared to Collins' only group (Group 1),  $p < 0.05$  for each, and all of the three indices (perfusion score, filtration rate and CUR) were also significantly ( $p = 0.0092$   $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ ) improved by adding urokinase plus verapamil (Group 4).

We concluded that the computerized scintigraphy with Tc-99m DTPA provide valuable quantitative indices for evaluation of preserved kidney functions and suggest its possible clinical applicability in cadaver kidney transplantation considering the safety and easiness of the prodedure.

### 서        론

신장이식이 말기신부전의 치료대책으로 보편화되었으나 국내에서는 아직 생체공여신(living donor kidney)에 주로 의존하고 있는데 점차 사체신이식(cadaver

kidney transplantation)의 필요성이 제고되고 있다.

사체신의 성공적인 이식을 위하여는 공여된 사체신의 보존-관류(preservation-perfusion)방법의 개선과 확립이 긴요하데 이에 관한 연구들이 많이 진행되었으나 보존된 공여신의 이식적결성평가에 있어 이식후의 신기능 또는 이식신생존율(graft survival)을 척도로한 것들

이 대부분이다<sup>1-3)</sup>.

보존된 이식신의 기능을 이식전에 평가하고자하는 시도로써 Sato<sup>4)</sup>, Anaise등<sup>5)</sup>은 <sup>99m</sup>Tc 표지인혈청 albumin을, Luis등<sup>6)</sup>은 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate를 이용하여 분리보존된 동물신장에 관류주사(perfusion scan)를 시행하여 이식전의 관류상태(perfusion status)로 이식적 절성을 평가한 바있다.

저자들은 분리된 가토신장을 Collins' solution<sup>7)</sup>등 관류용액(perfusate)에 냉장보존한 후 <sup>99m</sup>Tc-diethylenetetraaminepentaacetic acid(DTPA)를 신동맥으로 주입하고 전산화된 감마카메라를 이용하여 주입직후의 연속적 관류영상과 여과단계 및 평형후의 영상을 분석하여 관류 및 여과기능의 평가를 시도하고 다음과 같은 결과를 얻어 이에 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 가토신장의 분리 및 보존

체중 1.6~2.2 kg의 chinchilla rabbit 20마리에서 전 신마취하에 무균조작 및 sharp dissection으로 신장 40개를 분리하고, 이들을 10개씩 4군으로 나누어 각군에 따라 다른 관류용액으로 분리 직후의 flushing과 이후의

냉장 보존을 시행하였다. 관류용액의 성분은 1군에서는 Collins' solution 만으로 2군은 Collins' solution에 5 ml/L의 trifluoperazine(TFP)을 첨가, 3군은 Collins' solution에 480,000 IU/L의 urokinase를 첨가, 4군은 480,000 IU/L의 urokinase와 5 mg/L의 verapamil을 첨가한 용액으로 하였다(Table 1). Flushing은 1미터의 위치에너지로 하였고 분리 및 flushing시 조금이라도 손상이 의심된 3개를 제외한 37개를(1군 9, 2군 10, 3군 9, 4군 9개)를 1개당 50 ml의 상기와 같이 각군별로 다른 관류용액에 4°C에서 무균적으로 보존하였다.

### 2. Scintigraphy의 시행 및 분석

48시간 냉장보존된 신장의 신동맥에 무균적조작으로

Table 1. Compositions of the Perfusates for Preservation of Rabbit Kidneys

Group	No.	Composition of Perfusate
1	9	Collins'
2	10	Collins' + TFP*
3	9	Collins' + urokinase
4	9	Collins' + urokinase + verapamil

\* ; trifluoperazine

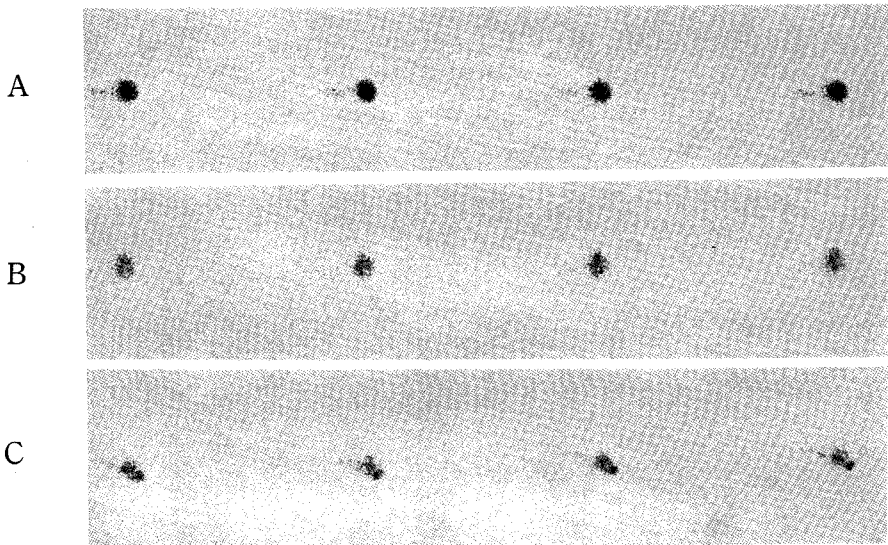
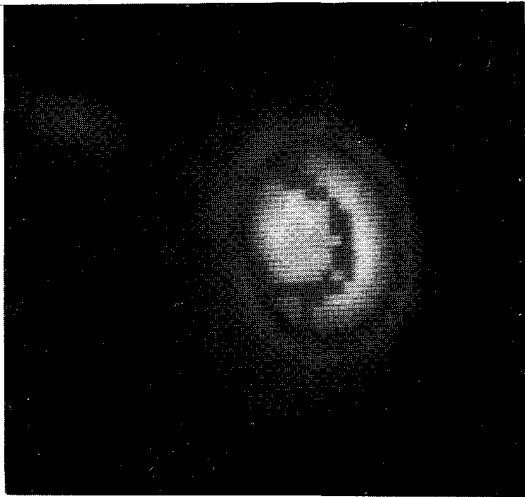


Fig. 1. Single-pass perfusion images, 2 frames/sec during 7~9 seconds after initiation of tracer injection.  
 A; A case of good perfusion, unanimously scored 3 by four physicians (perfusion score  $3 \times 3 = 12$ )  
 B; A case of fair perfusion, unanimously scored 2 (perfusion score  $2 \times 4 = 8$ )  
 C; A case of poor perfusion, unanimously scored 1 (perfusion score  $1 \times 4 = 4$ )



**Fig. 2.** Postequilibration image at 5 min after tracer injection, mapped for cortical area as the region of interest

24 gauge의 polyethylene tube를 삽관하고 infusion syringe pump를 이용하여 신장 1개의 주사시 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 0.2 mCi가 포함된 Collins' solution 1.67 ml가 10초간 일정속도로 주입되도록 하였다. 감마카메라의 energywindow를 140 KeV로하고직경 3 mm의 pin-hole collimator로 영상을 얻었으며 64×64 matrix format에 얻어진 수량적자료를 전산수록하였다.

<sup>99m</sup>Tc-DTPA 주입 직후 10초 동안 0.5초당 1 frame씩 얻은 20개의 연속영상으로 4인의 의사가 scoring system에 의해 관류상태를 평가하였는데, 신장전체가 고르게 관류영상을 보인 경우 3, 변연부의 영상이 흐릿하거나 내부의 한 부분의 관류가 저하된 경우 2, 두 부분 이상의 관류저하 및 전체적으로 저하된 관류를 보이는 경우를 1로 채점하였으며 (Fig. 1) 4인이 독립적으로 평가한 점수를 합하여 각 신장의 perfusion score(score 4-12)로 하였다.

<sup>99m</sup>Tc-DTPA 주입 후 1분에서 5분 사이의 background activity를 제외한 신장 부위의 scintillation count를 Siemens사의 MicroDelta Glomerular Filtration Acquisition Protocol로 그 변화의 slope를 분석하여 각 신장 부위의 filtration rate를 평가하였다.

<sup>99m</sup>Tc-DTPA 주입 5분 후의 신영상에서 두께로 보아 바깥 쪽 1/2의 count를 전체 신영상의 count로 나누어

그 %를 cortical uptake ratio(CUR)로 하여 (CUR=100×cortical uptake/total renal uptake) 신피질의 viability를 평가하였다(Fig 2).

### 3. 통계 처리

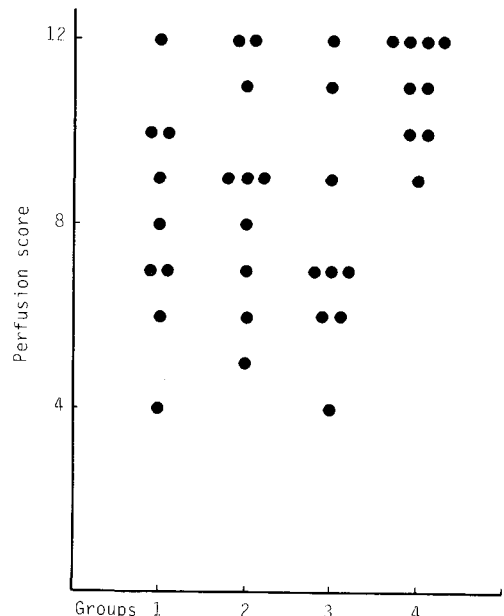
통계처리에서 각 군간의 perfusion score의 비교에서 Kruskal-Wallis 1-way ANOVA로, filtration rate 및 CUR의 비교에는 1-way ANOVA test로 통계학적 의의를 검정하였다.

## 결 과

### 1. Perfusion Score에 의한 관류상태의 평가

각 군별 perfusion score의 양상은 Fig. 3과 같다.

4군의 perfusion score가 11.00±1.12(mean±SD)로 1군 8.11±2.42, 2군 8.80±2.39 및 3군 7.67±2.55에 비해 모두 유의하게(p 각각 0.0092, 0.0332 및 0.0092)높았으며, 그 외 각 군간에는 유의한 차이가 없



**Fig. 3.** Perfusion scores of sequential single-pass images. The perfusion score of group 4 is significantly higher than those of the other groups (p<0.01 vs group 1, <0.05 vs group 2 and <0.01 vs group 3).

었다.

**2. Filtration Rate에 의한 여과기능의 평가**

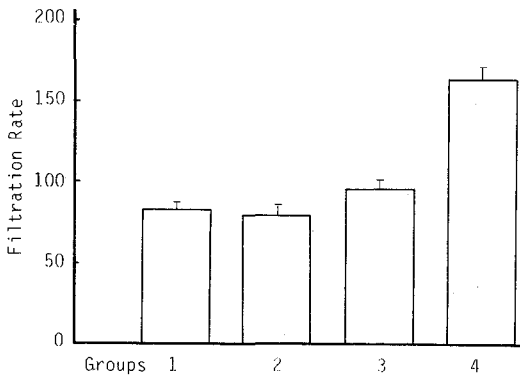
각 군별 filtration rate의 양상은 Fig. 4와 같다.

4군의 filtration rate가  $164.49 \pm 23.35$  (mean  $\pm$  SD)로 1군  $82.86 \pm 13.44$ , 2군  $79.22 \pm 20.95$  및 3군  $95.71 \pm 16.80$ 에 비해 모두  $p < 0.05$ 로 유의하게 높았고, 그의 각 군간에는 유의한 차이가 없었다.

**3. Cortical Uptake Ratio에 의한 신피질기능의 평가**

각 군별 cortical uptake ratio의 양상은 Table 2와 같다.

2군의 1군에 비하여, 3군은 1군 및 2군에 비하여, 4군은 1, 2, 3군에 비해 모두  $p < 0.05$ 이하의 유의한 차이를 보였다.



**Fig. 4.** Filtration rates (mean  $\pm$  SEM) during equilibration. The filtration rate of group 4 is significantly higher than those of the other groups ( $p < 0.05$  vs groups 1, 2 and 3).

**Table 2.** Cortical Uptake Ratio (CUR) of Postequilibration Images

Group	CUR (mean $\pm$ SD)	p* as compared to Group 1
1	48.22 $\pm$ 0.97	—
2	51.20 $\pm$ 0.79	< 0.05
3	53.56 $\pm$ 0.88	< 0.05
4	56.22 $\pm$ 2.11	< 0.05

\* ; by 1-way ANOVA test

**고 안**

사체공여신의 관류장애와 허혈성손상은 이식후의 신기능 및 이식신생존율에 지대한 영향을 미치므로<sup>8,9)</sup> 이식전 공여신의 관류액유량(perfusate flow) 및 혈관저항(vascular resistance) 등 혈류역동학적지표(hemodynamic index)와 이식후 신기능 및 이식신생존율등을 연관시킨 연구들이 진행되었으나 그 결과에 대하여 논란이 있으며 방법이 복잡하고 과정에서 공여신이 손상될 가능성도 내포한다<sup>10,11)</sup>. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 방사성 동위원소와 scintigraphy를 이용한 연구가 시도되었는데 그 편리함과 안전성을 고려할 때 사체신이식의 발전에 크게 기여할 것으로 기대되는 바 첫째로 공여신 보존방법을 개선하는 연구에서 편리하고 수량적인 평가지표가 될 수 있고, 둘째로 실제 이식수술 시행 직전에 공여신의 기능을 간편하고 안전하게 평가하여 이식신의 생존율을 제고할 수 있는 가능성을 제시한다.

<sup>99m</sup>Tc 표지추적자를 이용한 scintigraphy로 분리보존된 동물신장의 기능평가를 시도함에 있어 Luis등<sup>6)</sup>은 보존과정 중 고의적인 손상요인(warm ischemic damage, 보존용액온도의 상승등)을 가하고 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate perfusion scan으로 손상의 정도를 평가하였고 Anaise등<sup>5)</sup> 및 Sato등<sup>4)</sup>은 <sup>99m</sup>Tc-labeled human serum albumin으로 perfusion scan을 시행하여 warm ischemic time의 기간 및 관류용액의 성분에 따른 viability를 cortical uptake의 양상에 의하여 평가한 바 있다.

DTPA는 chelating agent로서 이를 <sup>99m</sup>Tc으로 표지하여 신장주사를 시행하면 주입초기의 perfusion phase 뿐 아니라 equilibration의 과정에서 신여과기능도 평가할 수 있으므로 저자들은 이를 채택하였다.

가토에서의 생리적인 신혈류는 40 ml/min/kg내외<sup>12)</sup>이고 pulsatile한 관류로서 본 연구에서의 조건과 일치하지 않으며 본 연구에서의 추적자의 주입경로와 주입속도도 통상 사람에서의 신장주사때와는 다르다. 다만 만족할만한 영상을 얻기 위하여 수차의 시행착오를 거친 후 0.2 mCi의 추적자를 포함한 1.67 ml의 관류용액을 10초간 지속주입하는 방법을 채택하였으며 37개의 신장 모두에서 만족할만한 연속적 perfusion image와

equilibration image를 얻었고 수량적인 분석에서도 37에 perfusion score의 통계처리에서 Chi-square 9.8296, significance 0.0201, CUR의 통계처리에서 analysis of variance상  $F(3.33) = 62.95$ ,  $P=0$ 의 유의한 자료를 얻었다. 또한 본 연구 결과에서 37개의 일측 가토신의 여과율은  $104.86 \pm 39.34$  ml/min(mean  $\pm$  SD)로 가토의 생리적 사구체여과율 4 ml/min/Kg내외<sup>12)</sup>와는 크게 다른데 일측신에 실험적 조건에서 동맥을 통하여 bolus로 주입된 점을 고려할 때 실제의 사구체여과율보다 훨씬 높게 평가된 것으로 절대적인 의미를 부여할 수는 없으나 각 신장 및 각 공간의 여과기능을 비교할 상대적인 지표로서의 가치를 부여하고 단위 ml/min를 뺀 수치로 표현하였는데 통계처리 상 analysis of variance에서  $F(3.33) = 39.99$ ,  $P=0$ 의 유의한 수량적 자료였다.

사체신보존방법으로(modified) Collins' solution에 냉장하는 방법이 가장 널리 사용되나 보존방법의 개선을 위하여 지속적 내지 pulsatile한 관류등 기계적인 시도<sup>13)</sup>와 아울러 관류용액의 성분을 개선하려는 시도가 계속되고 있는데 근간 관류용액의 교질삼투압 상승을 위해 hydroxyethyl starch<sup>3)</sup>, 이식신의 세포대사 개선을 위해 adenosine과 인산염<sup>14)</sup>, calmodulin 길항제인 trifluoperazine(TFP)<sup>15)</sup>, Fibrinolytic agent인 urokinase<sup>16)</sup>, calcium channel blocker인 verapamil<sup>4)</sup>등을 관류용액에 첨가하여 이식신의 기능향상 및 이식후 생존율의 개선을 관찰하였다고 보고되고 있다. 본 연구 결과 TFP가 첨가된 2군 및 urokinase가 첨가된 3군에서는 Collins' solution만으로 보존한 1군에 비해 CUR에서 만 유의한 개선이 있었고, urokinase와 verapamil이 첨가된 4군에서는 perfusion score, filtration rate, CUR 세 지표 모두에서 타군에 비해 유의한 개선을 보였다.

Scintigraphy로 측정한 지표들로 분리된 신장기능평가를 함에 있어 그 유의성을 더 잘 검정하려면 scintigraphy 직후 조직절편으로 만들어 병리조직학적 소견을 관찰 비교하거나, 일측신만 분리보존하여 scintigraphy를 시행하고 이어 이를 다시 이식하면서 반대측신을 제거한 후 신장기능 및 이식생존을 조사하는 연구가 추후 필요할 것으로 사료되었다. 다만 결과에서 보이는 바와 같이 각 공간에 scintigraphy로 얻은 지표들에서 가시적 내지 통계학적으로 유의한 차이를 보이고 각 군내의 성

적에서 편차의 크기가 적절했던 점등은 향후 본 연구방법이 실제적으로 유의하게 정립될 수 있는 가능성을 강력히 시사하였다고 생각된다.

## 결 론

저자들은 분리보존된 가토신장의 기능을 평가하기 위하여  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 를 사용한 전산화된 scintigraphy를 시행하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 분리보존된 가토신장의 scintigraphy에서 1.67 ml의 관류용액에 0.2 mCi의  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 를 혼합하고 이를 10초간 일정속도로 주입하여 신기능평가를 위한 perfusion score, filtration rate 및 cortical uptake ratio 등 통계학적으로 유의한 수량적 지표를 얻을 수 있었다.

2) 관류용액으로 Collins<sup>3)</sup> solution만을 사용한 군에 비하여 TFP를 첨가한군 및 urokinase를 첨가한 군에서 cortical uptake ratio의 유의한 개선을 관찰하였으며, urokinase와 verapamil을 첨가한 군에서는 perfusion score, filtration rate 및 cortical uptake ratio 세 지표 모두에서 유의한 개선을 관찰하였다.

이 연구기간 중 실험과정에 헌신적인 기여를 한 경상대학교병원 핵의학과 이근우 기사장의 노고에 감사료를 표한다.

## REFERENCES

- 1) Sanfilippo F, Vaughn WK, LeFor WM, Spees EK: *Multivariate analysis of risk factors in cadaver donor kidney transplantation*, *Transplantation* 42(1): 28, 1986
- 2) Hill GS, Light JA, Perloff LJ: *Perfusion related injury in renal transplantation*. *Surgery* 79:440, 1976
- 3) Hoffmann RM, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Solinger HW, Kalayoglu M, Pirsch JD, Southard JH, Beltzer FO: *Combined cold storage-perfusion with a new synthetic perfusate*. *Transplantation* 47(1):32, 1989
- 4) Sato K, Asari H, Masaki Y, Aso K, Yoda K, Ishii K, Anaise D, Waltzer W, Rapaport FT: *Usefulness of radionuclide scintigraphy to evaluate preserved kidney viability*. *Transpl Proc* 19(1):2040, 1987
- 5) Anaise D, Sato K, Atkins H, Oster Z, Asari H,

- Waltzer W, Pollack W, Bachvaroff R, Rapaport F: *Scintigraphic evaluation of cold-preserved kidneys before transplanisation. J Nucl Med 25:1304, 1984*
- 6) Luis H, Toledo-Pereyra, Goldberg ME, Ponto RA, Najarian JS: *Kidney donor selection by sodium pertechnetate Tc 99m flow patterns. Arch Surg 107: 872, 1973*
  - 7) Collins GM, Bravo-shugarman M, Terasaki PI: *Kidney preservation for transplantation. Lancet 2: 1219, 1969*
  - 8) Beltzer FO, Reed TW, Pryor JP: *Causes of renal injury in kidneys obtained from cadaver donors. Surg Gyn Obstet 130:467, 1970*
  - 9) Beltzer FO, Kountz SL: *Preservation and transplantation of hyman cadaver kidneys; A two year experience. Ann Surg 172:394, 1970*
  - 10) Abouna GM, Lim f, Cook JS: *Three day canine kidney predervation. Surgery 71:436, 1972*
  - 11) Lawton RL, Rogers J, Kemmer SR: *Perfusion characteristics of non-functional and functional canine kidneys. Tranpl Proc 16:67, 1973*
  - 12) Inglis JK: *Introduction to laboratory animals science and technology. Pergamon Press p258, 1980*
  - 13) Halloran P, Aprile M: *JA randomized prospective trial of cold storage versus pulsatile perfusion for cadaver kidney preservation. Transplan-tation 43(6): 827, 1987*
  - 14) Beltzer FO, Hoffmann RM, Rice MJ, Southard JH: *Combination perfusion cold storage for optimum cadaver kidney function and utilization. Transplantation 39(2):118, 1985*
  - 15) Asari H, Anaise D, Bachvaroff RJ: *Usefulness of trifluoperazine in canine kidney preservation. Transpl. Proc 16:184, 1984*
  - 16) Masaki Y, Uchida H, Osakabe T: *Successful 96 -and 120-hour preservation of the canine kidney by simple surface cooling with high units of urokinase and modified Collins' solution. Transpl Proc 17: 1449, 1985*