

극소초상자성 산화철 조영증강 역동적
자기공명영상을 이용한 글리세롤로
유도된 가토에서 신손상의 평가

연세대학교 대학원

의 학 과

허 용 민

극소초상자성 산화철 조영증강 역동적
자기공명영상을 이용한 글리세롤로
유도된 가토에서 신손상의 평가

지도 서 진 석 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

허 용 민

허용민의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

항상 연구에 대한 열정과 그 즐거움에 대해 알려주시고, 모범을 보여주신 서진석 선생님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 물심양면으로 지도편달을 아끼지 않으신 최규현 선생님과 양우익 선생님께 감사의 마음을 전합니다. 자기공명 영상실에서 밤을 새워가며 같이 실험한 동료이자 후배인 성준, 승형, 그리고 승환이에게도 감사하며, 그 기억들이 지금은 추억이 되어 있습니다. 데이터 정리에 도움을 주고, 조언을 해준 김대용 선생님께도 고마움을 전합니다.

아장아장 걷던 아이가 벌써 유치원에 다니는 것을 보니 그 세월의 빠름을 실감합니다. 이 예쁜 나의 아들 현에게도 고맙다는 말을 마음으로 하고 싶습니다. 나를 낳아주시고 키워주신 어머니께 하나님의 사랑을 배웠고 평소에 하지 못하는 감사의 말을 이 자리를 빌어 드리고 싶습니다. 지금은 돌아가신 나의 아버님께 멀리서나마 지켜주시는 것에 대해 감사를 드립니다. 형님과 형수님께 터울이 커서 때로는 아버지처럼, 때로는 친구처럼 대해주심에 대해 깊은 감사를 드리고, 항상 성원해주심을 마음의 지주로 삼고 있습니다. 나의 현을 돌봐주시느라 고생하시는 장인, 장모님께도 감사의 마음을 전합니다.

끝으로, 나의 평생의 동반자이고 친구인 아내에게 나의 깊은 애정과 감사를 드립니다. 은혜로우신 아버지 하나님께 찬송을 올립니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 실험동물	6
2. 극초상자성 산화철 조영제 (preparation of USPIO particles)	6
3. 역동적 자기공명 영상법	7
4. 신호강도분석	7
가. 정성적 영상 분석	8
나. 정량적 영상 분석	8
5. 조직 병리학적 분석	9
III. 결과	10
1. 정성적 영상 분석	10
2. 정량적 영상 분석	10
3. 조직 병리학적 소견	11
IV. 고찰	16
V. 결론	21
참고문헌	22
영문요약	25

그림 차례

그림 1. 정상군(N2)와 질병군(G2)에서의 시간-신호강도 곡선	12
그림 2. t_{MSD} 와 MSD의 도식	14
그림 3. 정상군과 질병군의 신장의 현미경 소견	15

표 차례

표 1. 가토의 시간-신호강도 곡선에서 유도된 wash-in slope, MSD(%), 그리고 T_{MSD} (second) 값	13
--	----

극소초상자성 산화철 조영증강 역동적 자기공명영상을 이용한 글리세롤로 유도된 가토에서 신손상의 평가

자기공명영상의 비약적 발전과 극소초상자성 산화철 조영제의 등장은 신장에 대한 해부학적 정보 뿐만 아니라 혈역학적 정보를 제공할 수 있게 되었다. 자기공명영상에서 에코플라나 영상획득방법의 등장으로 시간해상력을 1초 정도로 짧게 줄일 수 있었다. 그리고 초상자성 조영제를 사용함에 따라 미량으로도 충분한 조영효과를 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 조영제의 크기가 커서 간질 조직으로 탈출되는 현상이 가돌리늄 기반의 조영제에 비하여 대단히 적어서, 혈관내 추적자로 사용될 수 있게 되었다. 이에 본 연구에서는 자체 개발한 올레인산으로 코팅된 극소초상자성 산화철로 조영한 single shot 스핀에코 에코플라나 영상획득방법을 가지고 역동적 자기공명영상을 시행하여, 신장의 신관류 측정을 하고자 하였다.

글리세롤로 유도된 가토의 신손상은 급성 세뇨관 괴사에 대한 모델로 잘 알려져 있다. 이 모델의 병태생리는 모두 정확히 알려져 있지 않지만, 신혈류량의 저하와 신혈관저항의 증가로 인하여 신허혈이 일어나면서 신관류의 감소로 인한 신손상이 되는 것으로 알려져 있다. 올레인산으로 코팅된 극소초상자성 산화철 조영제를 이용한 조영증강 역동적 자기공명영상이 신관류를 측정함으로써 신허혈로 인한 신손상의 평가를 할 수 있는지 알아보 고자 하였다.

실험군으로는 가토를 대상으로 글리세롤로 유도된 신손상 모델을 만들고, 정상군과 비교하였으며, 평가 결과는 다음과 같다.

1. 극소초상자성 산화철 조영제와 1초의 시간해상력을 지닌 역동적 자기 공명영상으로 신혈류의 1차 통과효과를 평가할 수 있었다.

2. 글리세롤로 유도된 신손상의 역동적 자기공명 영상의 소견은 Maximal Signal Decrease (MSD)의 저하, t_{MSD} 의 감소, 그리고 시간-신호강도 곡선의 정성적 평가를 바탕으로 한 조영제 유입시기의 최대기울기의 감소 등을 들 수 있겠다. 이것은 글리세롤로 유도된 신손상의 병태생리학적 설명, 즉 신혈류량과 감소와 신혈관저항의 증가에 따른 신관류의 감소로 인한 허혈성 변화의 설명과 부합하는 것을 알 수 있었다.

올레인산으로 코팅된 극소 초상자성 산화철로 조영된 single shot 스핀에코 에코플라나 역동적 자기공명영상은 신관류를 측정함으로써 신장의 혈역학적 정보를 제공할 수 있어 신혈관 고혈압에 대한 파악, 특히 혈관확장제 등의 효과에 대한 혈역학적 정보의 제공도 가능할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이식신에서 급성 거부반응과 급성 세뇨관 괴사의 감별 평가 등에 앞으로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 역동적 자기공명영상, 신혈류량, 신관류, 극소 초상자성 산화철 조영제

극소초상자성 산화철 조영증강 역동적 자기공명영상을 이용한 글리세롤로 유도된 가토에서 신손상의 평가

<지도교수 서진석>

연세대학교 대학원 의학과

허 용 민

I. 서론

신관류는 신기능 평가에 중요한 역할을 하고 있다. 신관류를 측정하는 방법을 개발하려는 노력이 시도되었는데, 특히 자기공명 영상을 이용한 신관류에 대한 측정은 신손상에 대한 평가에도 사용될 뿐만 아니라 이식 신장의 거부반응 여부에 대한 평가 등에도 이용되어왔다¹⁻⁴.

자기공명영상의 높은 해부학적 해상력 (anatomical resolution)과 짧은 시간 해상력 (temporal resolution)을 통하여 신피질 및 신수질에 대한 국소적인 신관류 평가를 하게 되었다^{4,5}. 특히 자기공명영상에서 펄스열의 발전으로 1초 정도의 시간해상력을 가지고 국소적인 신관류의 1차통과효과를 평가하는 것이 가능하게 되었다. 대표적인 펄스열로 에코 플라나 영상(EPI; Echo planar imaging)을 들 수 있으며, 또한 초고속 경사에코법(ultrafast gradient echo imaging)을 사용할 수도 있다⁴⁻⁶. 에코플라나 영상의 특징은 초고속 경사에코법에 비하여 신호-잡음비가 높고, 여러 개의 절편을 동시에

얻으면서도 시간 해상도가 감소하지 않는 특색이 있다. 하지만, magnetic susceptibility artifact에 민감하여, 장의 가스 등에 의해 영상의 왜곡이 일어날 수 있는 단점이 있다. 그러나, 신장은 후복막 장기로서 비교적 장의 가스에 영향을 덜 받고, 복막장기 중에서 magnetic susceptibility artifact가 비교적 적은 장기라고 할 수 있다.

주로 조영제를 사용하여 역동적 자기공명영상을 얻어서 신장의 1차 통과 효과를 평가하게 되는데, 이에 주로 사용된 것은 가돌리늄 기반의 조영제이다⁶⁻⁷. 하지만 가돌리늄 기반의 조영제는 그 크기가 작아 혈관 밖 간질로 빠져나가고 사구체 여과에 의해 제거되기 때문에 신관류를 평가하는데 어려움이 있다⁷. 하지만, 소초상자성 산화철 조영제는 최소한 1분 정도는 혈관 내에만 머무는 특색을 가지고 있고, 점차적으로 망상내피조직 (reticuloendothelial system)에 의해 혈관에서 제거되기 때문에 신관류의 평가에 이용되어 왔다⁸. 그러나 소초상자성 산화철 조영제는 혈관 내 반감기가 8분 정도 밖에 되지 않아, 그 이용에 단점이 제기되어, 극소 초상자성 산화철 조영제가 개발되었고, 이 혈관 내 반감기는 약 10배 더 긴 것으로 알려졌다. 이것은 최소한 1차 통과효과를 측정하는 시간간격에서는 혈관에만 머무는 것으로 간주하여, 혈관 내 추적자 (intravascular tracer)로 이용할 수 있다^{4,5,9}.

토끼 혹은 쥐에서 글리세롤로 유도된 신손상 모델은 클러쉬 증후군 (Crush syndrome)과 같은 급성 외상에서 일어나는 병태생리와 유사한 것으로 잘 알려져 있다. 글리세롤을 근육내 주사하면, myoglobulinuria, oliguria 그리고 사구체 여과율 (GFR; glomerular filtration rate)의 급속한

감소를 일으킨다¹⁰. 병태생리학적인 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 신혈류량의 감소와 신혈관저항의 증가에 따른 허혈성 변화가 신손상을 일으키는 것으로 알려져 있다¹¹. 또한 이 모델에서 신관류의 감소가 특히 신피질의 수질결 영역 (juxtamedullary zone)에서 일어나고, 이것이 신수질 전체로 확장되는 것으로 알려져 있다¹².

저자들은 글리세롤로 유도된 신손상에서 허혈성 변화의 정도를 측정하고자 하였다. 이 방법으로서 1초 정도의 시간해상력을 지닌 에코플라나 영상방법과 극소 초상자성 산화철 조영제를 혈관 내 추적자로 이용하여 신장의 1차 통과효과를 역동적 자기공명영상으로 측정하여, 신관류를 평가하고자 하였다. 다시 말하면, 가토에서 정상군과 글리세롤로 유도된 신손상군과의 비교를 통하여 1차 통과효과에 따른 신관류 차이의 평가에 대한 극소 초상자성 산화철 조영증강 역동적 자기공명 영상의 유용성을 확인하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

가토(n=5)를 대상으로 하였으며, 가토들의 무게는 2.5 ± 0.2 kg 범위였다. 정상군(n=2)과 질병군(n=3)으로 나누었다. 질병군은 신관류의 변화를 확인하기 위하여 신손상을 유도하였다. 그 방법은 먼저 12시간 정도를 음식물과 물을 주지 않아서, glycerol에 의한 신손상을 보다 효과적으로 일어나도록 하였다. 그 후 50% glycerol를 10ml/kg로 가토의 등근육에 주입하였다. 주입 후 6-8시간 이후에 자기공명영상을 시행하였다.

자기공명영상을 시행하기 위하여 ketamine HCL 50mg/kg와 Rompun[®] 4mg/kg로 근육 내주입을 통해 전신마취를 하였다. 그 이후에 30분에서 1시간 간격으로 ketamine HCL(Ketara[®] 유한양행, 한국) 25mg/kg를 추가로 주입하여 마취상태를 유지하였다.

2. 극초상자성 산화철 조영제 (preparation of USPIO particles)

자체 개발한 올레인산으로 코팅된 산화철(oleic acid coated iron oxide)를 조영제로 사용하였다¹³. 이는 마그네타이트 표면에 불포화지방산인 올레인산을 1차로 화학흡착시킨 후 SDBS(sodium dodecyl benzene sulfonate)를 계면활성제로 사용하여 2차적으로 물리흡착층을 유도한 조영제이다. TEM(transmission electron microscope, Hitachi, H600)를 이용하여 측정할 철의 코어의 크기는 6-9nm였다. R1은 $0.91 \times 10^3 \text{ (mol/l)}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이고 R2는 $0.2 \times 10^6 \text{ (mol/l)}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이었다. 역동적 자기공명영상을 위하여 1.7mg Fe/kg (30

$\mu\text{mol Fe/kg}$)의 용량으로 가토의 귀정맥을 통해 급속주입하였다. 그 후 약 1cc 식염수로 세척하여 정확한 용량이 들어가도록 하였다. 이 두 과정을 모두 2초 이내에 시행하였다.

3. 역동적 자기공명 영상법

에코플라나 펄스열이 장착된 1.5T MR 영상기기 (Horizon, GE medical system, Milwaukee, Wisconsin, USA)를 사용하였다.

경사에코 펄스열을 이용하여 신장의 위치를 파악한 후, 가장 적절한 신장 평가가 가능한 위치를 정하였다. 그 후 축상면에서 자기공명영상을 single shot 스핀에코 에코플라나 영상법 (SE-EPI; spin echo echoplanar imaging)을 시행하였다. TR은 1000ms, TE는 38ms이었다. 관심영역은 20*10cm. 격자크기는 128*128이었다. 절편두께는 10mm이었다. 여기횟수는 1이었다. 시간 해상력은 1초였다. 총 200영상을 얻었고, 총영상획득시간은 3분20초였다. 처음 5개의 시기 (phase)를 얻은 후에 조영제를 급속주입하였고, 첫영상을 제외한 나머지 4개의 영상을 평균하여 조영전 영상으로 사용하였다. 첫 번째 영상을 제외한 이유는 에코플라나 영상획득방법의 특성상 높은 신호강도를 보이므로, 영상분석에서 제외하였다.

4. 신호강도분석

영상분석은 IDL (Interactive Data Language) (Research System Inc., Boulder, CA, USA) 소프트웨어를 사용하여 자체 개발한 영상 후 처리 프로그램으로 IBM-PC에서 시행하였다. 200개의 영상을 소프트웨어에 입력하

여 신피질에 4*4화소 단위의 ROI를 그려서 시간-신호강도 곡선을 얻었다. 각각 3번을 다른 신피질 부위에서 시행하여 그 평균값으로 신호강도값을 삼았고, 이것은 호흡에 의한 인공물의 영향을 최소화하기 위한 조치였다.

이 신호강도값을 식 (1)을 이용하여 정상화된 신호강도(normalized signal intensities) 값으로 변형하였다. S(0)는 위에서 언급한 조영전 영상들의 평균값으로 정의하였다.

$$S'(t) = S(t)/S(0) \tag{1}$$

가. 정성적 영상 분석

위에서 얻은 시간-신호강도 곡선의 특징을 조영제 유입시기 (wash-in phase)와 조영제 유출 시기 (wash-out phase)로 나누어 정성적으로 그 특징을 분석하였다. 특히 두가지 관점에서 중요하게 시각적으로 관찰하였는데, 먼저 조영제 유입시기 기울기에서 최대기울기 (maximal slope of wash-in slope)에 대한 비교를 하였다. 둘째로, 1차 통과효과가 일어난 이후 조영전 신호강도로 회복되는 여부를 확인하였다.

나. 정량적 영상 분석

시간-신호강도 곡선에서 1차 통과효과에 따른 세 가지 인자를 유도하였다. 즉 Maximal signal decrease(MSD), t_{MSD} , 그리고 wash-in slope이다. MSD와 t_{MSD} 는 식 (2)를 이용하여 결정하였다.

$$MSD = \{1 - S'(t_{MSD})\} * 100\% \tag{2}$$

시간-신호강도 곡선에서의 wash-in slope은 7개에서 10개점에서의 linear

regression를 통해 구하였다.

위의 세가지 인자를 이용하여 정상군과 질병군에서의 차이를 분석하였다.

5. 현미경적 검색

글리세롤로 유도된 신손상을 확인하기 위하여 조직검사를 시행하였다. 실험동물을 ketamine 75mg/kg를 정맥내 주입하여 희생시킨 후에 곧바로 신장을 적출한 다음에 3mm 두께로 자른 후 포르말린 고정을 시행하였다. 24시간 고정된 조직을 일반적인 방법으로 조직절편을 만든 후 H & E 염색을 통해 신손상 유무를 평가하였다.

Ⅲ. 결과

1. 정성적 영상분석

그림 1에서 정상군과 질병군의 시간-신호강도 곡선을 보면, 질병군에서 조영제 유입시기가 더 짧고, 신호강도의 저하의 정도가 적은 것을 확인할 수 있었으며, 3분20초 내에는 적어도 조영전 영상의 신호강도로 약 90-95% 정도로 회복되는 것을 알 수 있었다. 그에 비하여 정상군에서 조영제 유입시기가 보다 더 길었으며, 신호강도의 저하가 더욱 현저하였고, 조영제 유출시기에서 질병군과 마찬가지로 조영전 영상의 신호강도에 비해 90-95% 정도로 회복되는 소견이 관찰되었다.

2. 정량적 영상분석

표1은 MSD(%), t_{MSD} , 그리고 wash-in slope에 대한 결과이다. MSD는 정상군에서 48.39 ± 7.6 % 이었고, 질병군에서 15.64 ± 0.2 % 으로 나타났다. 이것은 정상군에서 신호강도가 약 3배가량 더 떨어진 것으로 보인다. t_{MSD} 의 경우에는 정상군에서 질병군에 비해 10-14초 정도 더 늦게 최대신호강도 저하에 도달하였다. wash-in slope의 경우에는 두 군 사이에 큰 차이가 없었다. 이것은 정상군에서 질병군에 비해 MSD의 값은 높았으나, t_{MSD} 는 질병군에 비해 더 길게 된 것 때문으로 생각된다. 하지만 시간-신호강도 곡선의 정성적인 평가에서 보면, 조영제 유입시기의 기울기의 차이는 없으나, 최대기울기는 정상군에서 보다 더 높은 것으로 관찰된다.

그림 2에서는 T_{MSD} 와 MSD의 관점에서 정상군과 질병군 사이에 나타나

는 차이를 더욱 분명하게 보여준다. 또한, wash-in slope의 차이가 두 군 사이에 없는 이유도 그래프를 통해서 유추할 수 있다. 왜냐하면, 두 군 사이의 양 축을 중심으로 그 기울기가 wash-in slope에 유사하기 때문이다.

3. 현미경 소견

현미경 소견 상 질병군에서는 근위 세뇨관의 상피세포의 손상과 기저막으로부터의 탈락이 관찰되었다.(그림 3).

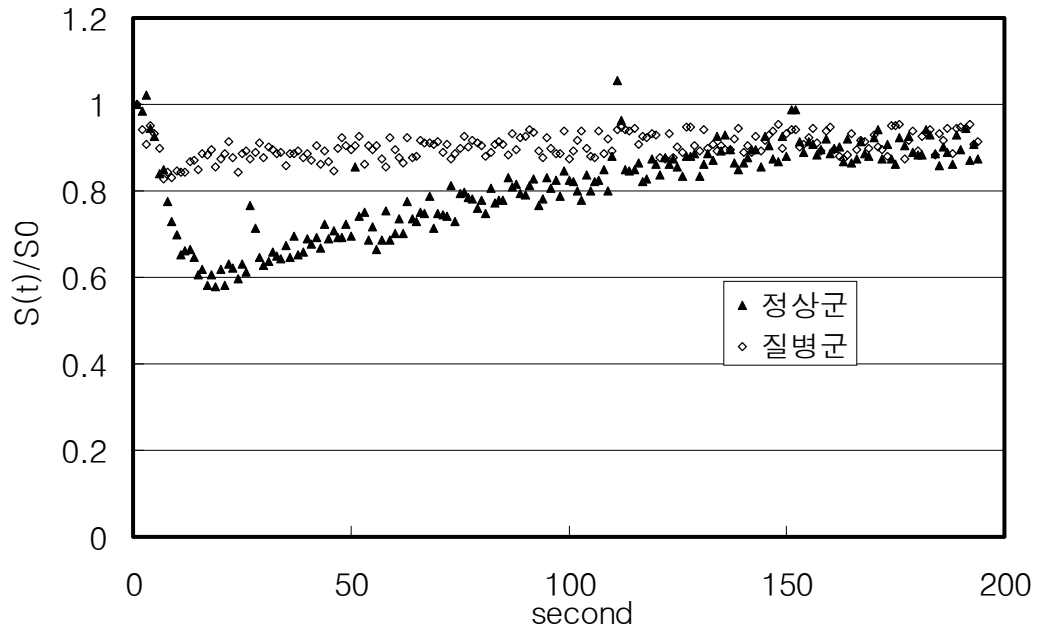


그림 1. 정상군(N2)와 질병군(G2)에서의 시간-신호강도 곡선

	wash-in slope	MSD(%)	T _{MSD} (second)
N1	8.17	53.73	16
N2	10.2	43.05	20
G1	9.72	15.67	6
G2	11.2	15.43	6
G3	7.78	15.81	6

표 1. 가토의 시간-신호강도 곡선에서 유도된 wash-in slope, MSD(%), 그리고 T_{MSD}(second) 값. N1, 2는 정상군이며, G1, 2, 3는 질병군임.

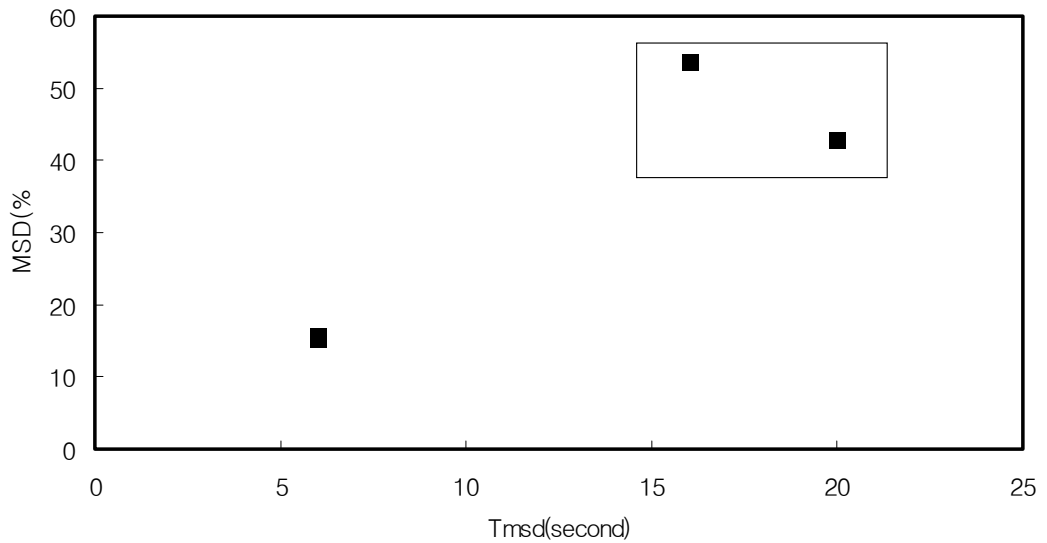
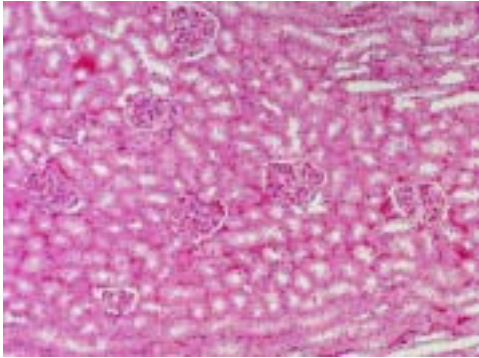
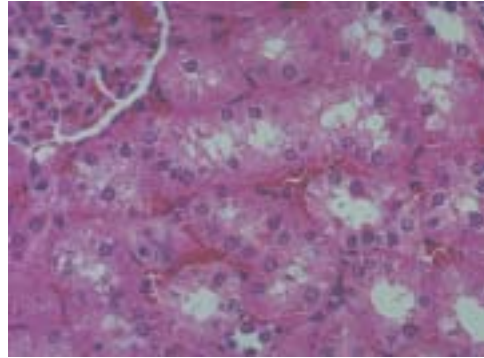


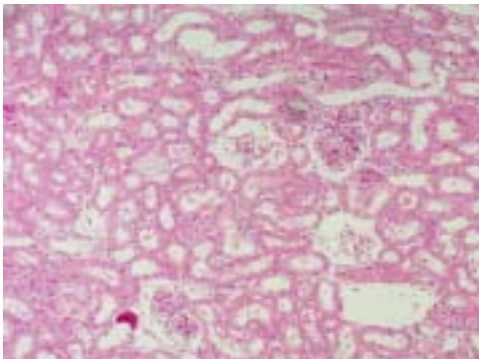
그림 2. t_{MSD} 와 MSD의 도식. 위 도식에서 t_{MSD} 와 MSD 값에서 정상군과 질병군사이에 분명한 차이를 보여준다. 박스 내에 표시된 것은 정상군(N1, 2)의 결과이며, 박스 밖에 있는 것은 비슷한 값에 의해서 하나로 보이지만, 실제로는 세 개의 질병군(G1, 2, 3)의 결과이다.



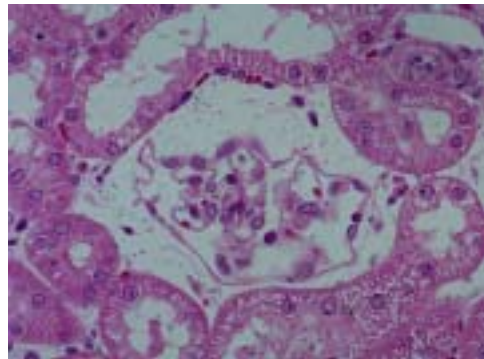
(a) x100



(b) x400



(c) x100



(d) x400

그림 3. 정상군과 질병군의 신장의 현미경 소견. (a) 정상군 (*100), (b) 정상군 (*400), (c) 질병군 (*100), (d) 질병군 (*400).

IV. 고찰

신관류는 신기능 평가의 중요한 요인으로 알려져 왔다. 그래서 비침습적 방법으로 신관류를 측정하는 방법이 개발되었는데, 핵의학적 방법은 해상력의 한계로 인하여 주로 전체적인 신관류 밖에 측정할 수 없다는 제한점이 있었다. 가돌리늄 기반의 조영제, 특히 Gd-DTPA와 같은 저분자량의 조영제를 이용한 신관류의 평가는 조영제가 혈관 내에 국한되지 않고, 사구체여과, 간질 확산 그리고 세뇨관 분비 등에 의해 확산되기 때문에 신관류의 평가에 어려움이 있었다.

이를 개선하고자 저자들이 개발한 올레인산으로 코팅된 극소 초상자성 산화철 조영제는 적어도 1차 통과시간 내에서는 가돌리늄 기반의 조영제와는 다르게 간질 등에 확산되지 않고 혈관내에서만 존재하다가, 망상내피조직에 의해 제거되는 특성을 지니기 때문에, 비교적 정확하게 신관류를 측정할 수 있는 장점을 지니고 있다. 또한 최근의 자기공명영상 펄스열의 발전으로 인해 1초 정도의 시간 해상력을 지닌 역동적 자기공명 영상이 가능해짐에 따라 비교적 정확하게 신장에서 1차통과효과를 평가할 수 있게 되었다.

글리세롤을 근육 내 주사하는 것은 사람에서 클러쉬 증후군 (Crush syndrome)에서 myoglobin이 과량으로 나오면서 신손상을 일으키는 기전과 유사하다고 알려져 있다¹⁴. 토끼에서의 글리세롤로 유도된 신손상은 근육내 주입 후 2-6시간에서 혈관저항을 증가시키고 신혈류량을 감소시키는 것으로 알려져 있다^{11,14,15}. 그리고 다양한 형태의 세뇨관의 폐쇄를 일으킨다¹³.

특히 신피질에 허혈성 변화를 가져오고, 이러한 변화는 저관류에 보다 더 민감한 수질결 신원 (juxtamedullary nephrons)에 영향을 미친다고 알려져 있다^{12,15-17}. 저자들의 결과에서 보면, MSD의 현저한 감소는 신혈류량의 감소를 반영하는 것으로 생각할 수 있다. 왜냐하면, 극소 초상자상 산화철 조영제는 혈관내 추적자로 작용하고, 사구체 여과나 세뇨관분비에 의한 효과가 없는 것으로 알려져 있으므로, 혈관내의 국한된 효과가 1차 통과효과로 나타나는 것으로 사료되기 때문이다. 하지만, 최대신호강도효과에 도달하는 시간이 질병군이 짧은 것으로 말미암아 wash-in slope의 차이가 두 군에서 나타나지 않았다. 하지만, 시간-신호강도 곡선의 조영제 유입시기를 정성적으로 분석하여 보면, 조영제 유입시기에서의 최대 기울기(maximal slope of wash-in phase)은 정상군에서 더 큰 것을 알 수 있다. 이 소견은 글리세롤로 유도된 신손상에서 신혈관저항의 증가 소견과 관련이 있을 것으로 사료된다. 물론 이를 정량적으로 평가하기 위해서는 1차 통과효과를 반영하는 gamma function¹⁰을 이용한 non-linear least square fitting 후 그 값에 대한 미분치의 비교를 통해 얻을 수 있는데, 본 실험에서는 호흡에 의한 인공물로 인하여 fitting이 되지 않았다. 그러나, 그림1의 시간-신호강도 곡선에서 알 수 있듯이, 정성적이지만 그 특성을 관찰하는 것이 가능하였다.

정상군 및 질병군에서 모두 조영제 유출 시기에서 조영전 신호강도에 비해 약 90-95% 정도의 회복을 보이는 것이 관찰되었다. 이것은 혈관내 추적자로 사용되는 조영제임을 다시 한 번 증명해주는 것이라 하겠다. 간질조직으로의 분포가 적고, 대부분, 영상획득 시간의 동안은 적어도, 혈관내에 머무는 것으로 사료될 수 있는 소견이다. 그러나, 100% 제거되지 않고,

5-10% 정도는 역시 신장조직에 남아있는 것으로 생각되는데, 이것에 대한 기전은 잘 설명하기 어렵다. 하지만 다음과 같은 이유는 유추해볼 수 있다. 먼저, 재순환효과가 지속되어 미량은 계속 영상획득시간 내에서 혈관 내에 남아있을 수 있는 부분이 있다. 둘째, 가돌리늄 기반의 조영제 보다는 사구체 여과나 간질조직으로의 탈출, 세뇨관 흡수 또는 분비 등의 효과가 대단히 적지만, 미량의 조영제가 남아있을 수 있는 가능성을 배제하기 어렵다. 끝으로, 사구체 간질세포 (glomerular mesangial cell)가 탐식작용을 가지고 있다고 알려져 있는데, 이러한 조직에 남아있을 가능성도 있다. 그러나 이 조직에 산화철이 남아있는 것이 전자현미경 등을 이용하여 확인한 보고는 아직 없다⁹.

저자들의 역동적 자기공명 영상을 통해 분석한 파라미터들은 고식적 정량적 방법이라고 할 수 있다. 첫째로, 신혈류량을 정확히 평가하기 위해서 transit time을 평가할 수 있어야 하는데, 그것에 대한 평가가 어렵다. 그 이유로는 신동맥을 평가할만큼 해부학적 해상력이 뛰어나지 않기 때문에 동맥 주입 함수(arterial input function)를 측정할 수 없었다. 둘째로, 극소 초상자성 산화철 조영제의 신호강도의 감소에 따른 T2이완의 차이(ΔR_2)가 조영제의 농도와 비례관계에 있다고 아직 정확히 알려지지 않았기 때문이다.

신혈류량은 신장의 노폐물 제거 기능으로 인하여 다른 장기에 비하여 높다. 특히 신피질에서 높는데, 그 양은 400-500ml/min/100g에 달한다. 그에 비하여 신수질의 경우에는 약 20-30ml/min/100g으로 상대적으로 작다. 그리고 수질결 영역 등에서 특히 저관류에 민감한 부분으로 알려져 있다. 이

러한 국소적인 신혈류량 분포에 대한 측정이 이루어질려면, 신수질과 신피질 등으로 나누어서 평가하는 것이 필요하다. 하지만, 본 연구에서는 신수질과 신피질로 나누어서 신관류의 특색을 평가하지 않고, 신피질에 국한하여 신관류의 특색을 분석하였다. 그 이유로는 첫째 시간해상력이 1초이기 때문이다. 최근에 Yang 등은⁴ 1초이내의 대단히 빠른 시간 해상력을 가지고 신피질에서 신수질로의 혈류이동에 의한 차이를 평가하였으나, 저자들의 시간해상력의 한계 때문에, 신수질과 신피질의 1차통과효과의 차이를 설명하기 어려웠다. 두 번째로 호흡에 의한 인공물에 의한 영상의 시간별 데이터의 오차로 인하여 신수질과 신피질을 분리하여 평가하기 어려웠다. 본 연구에서는 호흡에 대한 인공물을 최소화하기 위해서 4*4 화소정도의 충분한 ROI (region of interest)의 크기를 사용하였다. 그리고 한 신장에서 3 군데의 값을 평균하였다.

올레인산으로 코팅된 극소초상자성 산화철 조영제와 1초의 시간해상력이 가능한 스핀에코 에코플라나 영상방법을 적용한 역동적 자기공명영상은 신혈관 고혈압에 의한 2차성 신실질의 변화에 대한 평가와 다양한 급성 세뇨관 괴사 (acute tubular necrosis)등의 신질환의 평가에 이용이 가능하다. 또한 신장이식 후 이식거부반응과 급성세뇨관 괴사와의 감별 등에도 이용이 가능하리라 사료된다. 그리고 ACE 억제제와 같은 혈관확장제를 사용한 후 신관류의 평가에도 유용하리라 생각된다. 앞으로 더 연구되어야 할 과제로서는, 더 뛰어난 해부학적 해상력과 시간 해상력의 증가가 가능한 펄스열의 개발이 더 필요하다. 또한 극소초상자성 조영제의 신호강도 감소 효과와 조영제의 농도의 관계에 대한 더 깊은 이해를 바탕으로 신혈류량의 정량적

평가가 가능해지는 것이 필요할 것으로 사료된다. 끝으로, 호흡에 의한 인공물의 제거를 위한 모션 교정기술도 복강내 조직에 대한 역동적 자기공명영상의 발전에 중요시 되어야 할 과제로 생각된다.

V. 결론

올레인산으로 코팅된 극소 초상자성 산화철로 조영한 스핀 에코 에코플라나 역동적 자기공명영상을 이용하여 가토에서 글리세롤로 유도된 신손상 모델의 신관류를 측정본 실험의 결론은 다음과 같다.

1. 극소 초상자상성 산화철 조영제와 1초의 시간해상력을 지닌 역동적 자기공명영상으로 신혈류의 1차 통과효과를 평가할 수 있었다.

2. 글리세롤로 유도된 신손상의 역동적 자기공명 영상의 소견은 MSD의 저하, t_{MSD} 의 감소, 그리고 시간-신호강도 곡선의 시각적 평가를 바탕으로 한 조영제 유입시기의 최대기울기의 감소 등을 들 수 있겠다. 이것은 글리세롤로 유도된 신손상의 병태생리학적 설명, 즉 신혈류량과 감소와 신혈관 저항의 증가에 따른 허혈성 변화의 설명과 부합하는 것을 알 수 있었다.

올레인산으로 코팅된 극소 초상자성 산화철로 조영된 스핀에코 에코플라나 역동적 자기공명영상은 신혈관 고혈압에 따른 이차적 신혈류 변화에 대한 파악, 특히 혈관확장제 등에 의한 변화의 파악 등에 이용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이식신에서 급성 거부반응과 급성 세뇨관 괴사의 감별 평가 등에 앞으로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Knox FG, Fitman EI, Romero JC. Intrarenal distribution of blood flow: evolution of a new approach to measurement. *Kidney Int* 25:473-479, 1984
2. Beckman N, Joergensen J, Bruttel K, Rudin M, Schuurman HJ. Magnetic Resonance imaging for the evaluation of rejection of a kidney allograft in the rat. *Transpl Int* 1996;9:175-183
3. Szolar DH, Preidler K, Ebner F, Kammerhuber F, Horn S, Ratschek M, et al. Functional magnetic resonance imaging of human renal allografts during the post-transplant period: preliminary observations. *Magn Reson Imaging* 1997;15:727-735
4. Yang D, Ye Q, Williams M, Sun Y, Hu TC, Williams SD, Moura MJ et al. USPIO-enhanced dynamic MRI: evaluation of normal and transplanted rat kidneys. *Magn Reson Med* 2001;46:1152-1163
5. Bjorneud A, Johansson OL, Ahlstrom KH. Renal T2* perfusion using an iron oxide nanoparticle contrast agent--influence of T1 relaxation on the first-pass response. *Magn Reson Med* 2002;47:298-304
6. Trillaud H, Roques F, Degreze P, Combe C, Grenier N. Gd-DOTA tubular transit asymmetry induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor in experimental renovascular hypertension. *J Magn Reson Imaging* 1996;1:149-155

7. Choyke PL, Frank JA, Girton ME, Inscoc SW, Carvlin MJ, Black JL et al. Dynamic GD-DTPA-enhanced MR imaging of the kidney: experimental results. *Radiology* 1989;170:713-720
8. Trillaud H, Grenier N, Degreze P, Louail C, Chambon C, Franconi JM. First-pass evaluation of renal perfusion with TurboFLASH MR imaging and superparamagnetic iron oxide particles. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:83-91,
9. Weissleder R, Elinsondo G, Wittenberg J. Ultrasmall superparamagnetic iron oxider: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 1990;175:489-493
10. Wolfert AI, Oken DE. Glomerular hemodynamics in established glycerol-induced acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1989;84:1967-1973
11. Hsu CH, Krutz TW, Waldinger TP. Cardiac output and renal blood flow in glycerol-induced acute renal failure. *Circ Res* 1977;40:178-181
12. Mason J. The pathophysiology of ischemic acute renal failure: a new hypothesis about the initial phase. *Renal Physiol* 1983;9:129-147
13. 김민석. 1994. 포화지방산을 첨가하여 제조한 수상 자성유체의 분산 안정성에 관한 연구. 박사학위논문. 연세대학교 대학원, 금속공학과.
14. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer J. The morphology of acute tubular necrosis in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine* 58:362-376, 1979

15. Krutz TW, Maletz RM, Hsu CH. Renal cortical blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res* 1976;38:30-35
16. Vexler V, Berthezene Y, Clement O. Detection of zonal ischemia with contrast-enhancement MR imaging with a macromolecular blood pool contrast agent. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:311-319
17. Brezis M, Heyman SN, Dinour D. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991;88:390-395
18. Starmer CF, Clark OD. Computer simulations of cardiac output using the gamma function. *J App Physiol* 1970;28:219-220

Abstract

MR assessment of glycerol-induced acute renal injury in the rabbits using dynamic USPIO-enhanced single shot spin echo echo-planar MR Imaging

Yong-Min Huh

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Jin Suck Suh)

USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide)-enhanced dynamic MR plays an important role in the evaluation of renal hemodynamic through first-pass renal perfusion study. Echo-planar MR imaging has improved temporal resolution up to just 1 second. USPIO particles have been used as intravascular tracer, which leaked through capillary wall much less than Gd-based contrast agents because of its size. Oleic acid-coated USPIO particles were synthesized in our laboratory to assess renal perfusion using dynamic MR. Renal perfusion was measured through oleic acid-coated USPIO-enhanced dynamic MR using single shot spin echo echo-planar imaging.

The glycerol-induced model of renal injury in the rabbits is a well established model of acute tubular necrosis. Although the pathophysiology of this model is not yet completely understood, there is some evidence that the decrease in renal blood flow and increase in renal vascular resistance cause the renal ischemia, which is responsible for kidney damage. Thus, the renal ischemic change by glycerol-induced model was evaluated through oleic acid-coated USPIO-enhanced dynamic MR in this study.

Single shot spin echo echo-planar dynamic MR imaging with oleic acid-coated USPIO particles as dose of 1.7 mg/kg was obtained in both normal control group and disease group. Our results were as follows.

1. USPIO-enhanced dynamic MR could be used to evaluate the renal perfusion through first pass of contrast agent.

2. The findings of first-pass dynamic study in glycerol-induced model of renal injury in the rabbits showed the decrease in MSD (maximal signal decrease) (%) and the decrease in t_{MSD} (second) in quantitative analysis of time-normalized signal intensity curve. In the qualitative visualization of time-normalized signal intensity, the curve patterns of disease group showed the decrease in maximal slope of wash-in phase. Those findings may indicate the ischemic changes of disease group, resulting from the decrease in renal blood flow and increase in renal

vascular resistance.

Oleic acid-coated USPIO-enhanced dynamic MR using single shot spin echo echo-planar imaging may play an important role in the evaluation of renal perfusion abnormalities such as renovascular hypertension, coupled with vasoactive drugs, acute renal injury such as acute tubular necrosis, and the differentiation between acute rejection of transplanted kidney and acute tubular necrosis.

Key words : dynamic MR, renal blood flow, renal perfusion, USPIO