

## Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA: 흰쥐에 실험적으로 유발한 원발성 간암의 자기공명영상에서의 유용성<sup>1</sup>

김명진 · 이연희<sup>2</sup> · 이종태 · 유형식 · 김기환

**목 적:** 원발성 간암의 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)에서의 gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA(Gd-EOB-DTPA)의 유용성을 평가하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 3'-methyl-4'-dimethylaminoazobenzene(3'-Me-DAB)을 12주간 투여하여 원발성 간암종을 유발한 12마리의 Sprague-Dawley계의 흰쥐에 조영제 투여 전 및 Gd-EOB-DTPA 25  $\mu$ mol/kg 투여 후의 T1 강조 스핀 에코 영상을 1.5 T 장치하에서 얻었다. 조영 전후의 영상에서 발견한 종양의 수를 절제된 간 조직과 비교하였다. 각 쥐에 있어서 간 및 가장 큰 종양의 신호강도를 조영 전후 영상에서 측정하였으며, 신호 대 잡음비(신호비) 및 간-종양 간의 대조도 대 잡음비(대조비)를 구하여 비교하였다.

**결 과:** MRI 검사 직후 적출한 간에서 육안적으로 발견한 총 125개의 암종 중, 조영 전 MRI에서 51개(41%), 조영 후 80개(64%)를 발견하여 암종의 검출 감도가 향상되었다( $p < 0.01$ ). 종괴의 직경이 5 mm 미만인 92개 중에서는 조영 전 23개(25%), 조영 후 49개(53%)를 발견하여 유의한 향상을 보였으나( $p < 0.01$ ), 직경 5 mm 이상인 33개에서는 조영 전 28개(85%), 조영 후 31개(94%)가 발견되어 유의한 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ ). 조영 후 간 및 간암의 신호강도가 모두 증가하였으나( $p < 0.05$ ), 잡음 신호도 증가하여 정상 간의 신호비는 조영 전  $10.89 \pm 1.96$ 에서 조영 후  $15.59 \pm 2.34$ 으로 유의하게 증가한 반면, 간암의 신호비는  $8.21 \pm 3.71$ 에서  $8.85 \pm 5.42$ 로 유의한 변화를 보이지 않았으며, 정상 간-암종의 대조비는 조영 전  $5.55 \pm 2.88$ 에서 조영 후  $13.25 \pm 2.50$ 으로 상승하였다( $p < 0.01$ ).

**결 론:** Gd-EOB-DTPA은 흰쥐에 유발한 일차성 간암의 발견률을 향상시키며, 특히 작은 크기의 종괴에 그 효과가 현저하다.

### 서 론

현재까지 간의 MRI 검사에 가장 널리 사용되는 조영제인 gadopentetate dimeglumine(Gd-DTPA)은 세포외액 구획 전반에 걸쳐 분포하며, 주로 혈관 분포 정도에 따라 조영 정도가 달라지는 비특이적 조영제이며, 정맥 주사 후 곧 간질 공간으로 확산되어 주사 후 2-3분이 지나면 조영제가 정상 간 조직 이외에 종양 부위에도 조영증강을 가져오기 때문에, 바람직한 조영 효과를 얻기 위해서는 주사 후 아주 짧은 시간 내에 영상을 얻어야 한다.

최근에는 간 조직에 특이적으로 섭취되어 작용하는 여러 종류의 MR 조영제가 개발되어 임상적으로 응용되고 있

며, 이들 제제는 간의 특정 조직에 분포하므로 조영효과를 높일 뿐 아니라 효과적인 조영증강 시간을 장기간 유지시켜줄 수 있다(2-6). Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA(gadolinium(4S)-4-(4-ethoxybenzyl)-3, 6, 9-tris(carboxylatomethyl)-3, 6, 9-triazaundecandioic acid; Gd-EOB-DTPA)(Schering AG, Berlin, Germany)는 ethoxybenzyl 성분에 공유결합을 통해 유도된 gadopentetate 유도체로 간세포에 흡수되어 간담도계를 통해 배설되는 경로와 신장을 통해 배설되는 이중의 배설로를 갖는 약제로 간담도계에 대한 특이성이 우수한 제제이며, 임상실험에서 높은 안전성을 갖는 것으로 보고되고 있다(6-8). Mühler 등(9)은 실험적으로 유발한 쥐의 전이암 모델에 대하여 Gd-EOB-DTPA를 사용하여 MRI를 시행했을 때 전이암은 미세한 조영증강만을 보인 반면, 정상 간 조직은 강한 조영증강을 보여, 간-종양간의 대조비가 500% 이상 증가하는 것을 보고한 바 있다. 그러나 전이암 모델은 간 세포 조직에서 유래한 조직이 아니므로 간세포 조영제인 Gd-EOB-DTPA의 축적이 없거나 적을 가능성이 많은 반

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

<sup>2</sup>단국대병원 진단방사선과학교실

본 연구비는 1995년도 연세대학교 의과대학 과별 프로젝트 연구비로 이루어졌음

이 논문은 1995년 11월 27일 접수하여 1996년 2월 8일에 채택되었음

면, 국내에서 흔한 간세포암의 경우나 간 담도암의 경우와 같이 원발성 간암종의 경우, 간세포에 흡수되어 배설되는 Gd-EOB-DTPA를 투여할때, 정상간 조직 뿐 아니라 암 종에 대해서도 조영증강 효과를 나타내어 조직 대조비를 감소시킬 우려가 있다.

따라서, 본 연구는 Gd-EOB-DTPA가 발암제인 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene(3'-Me-DAB)을 투여하여 유발한 흰쥐의 원발성 간암종의 검출을 위한 MRI 검사에서도 병소의 검출에 유용한지를 평가하기 위하여 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 재 료

#### 가. 조영제

0.1mmol Gd/L의 수용액의 Gd-EOB-DTPA(lot WB 4198; Schering Ag, Berlin, Germany)를 꼬리 정맥을 통하여 25  $\mu$ mol/kg의 용량으로 투여하였으며, 이 때 용량을 정확히 하기 위해 생리적 식염수에 5배로 희석한 후 주사하였다.

#### 나. 실험동물

20마리의 약 100g의 수컷의 Sprague-Dawley계의 흰쥐를 대상으로 간암종을 유발하기 위해 발암 물질인 3'-Me-DAB(0.06% per volume)을 첨가한 실험 식이를 Table 1 과 같은 조성으로 제조하여 12주간 투여하였으며, 물을 제외한 다른 식이는 투여하지 않았고 사료의 양은 쥐가 마음껏 섭취할 수 있는 만큼 충분히 제공하였다(10, 11). 이 후 MRI 시행시까지 정상사료로 0-8주간 더 사육하였다. 사육 도중 6마리가 사망하였으며, 2마리는 마취 후 MRI 검사도중 사망하여 12마리에 대해서만 조영 전 및 조영 후의

검사를 시행하여 분석하였다.

### 방 법

#### 가. 자기공명영상

MRI는 실험 식이 투여 후 12주째부터 1주 간격으로 2마리씩 시행하였다. 각 동물 표본에 대하여 MRI 전에 염산 케타민(ketamine hydrochloride)(케타라, Ketalar<sup>®</sup> 유한양행) 150mg/kg를 근육 주사하여 마취한 후 플라스틱으로 제조한 통안에 복와위로 위치시킨 후 검사를 시행하였다.

MRI는 1.5T 초전도형(Signa; GE Medical systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) 자기공명 장치를 이용하였다. 자기공명 신호를 획득하는데는 측두 하악 관절용 이중 코일을 사용하였다. 조영 전 MRI의 조건으로는 Field of view 10cm, matrix size는 256  $\times$  192로 하였다. 스핀 에코 방식의 T1 강조 영상은 repetition time 300msec, echo time 15msec로 하여 신호 평균 횟수는 2회로 하였으며, 절단 두께 5mm, 절단면 간의 간격 1mm로 시행하였다. 각 쥐에 대하여 조영 전 영상을 얻은 직후 조영제를 주사한 다음, 5분후에 조영 전 영상과 같은 영상 조건으로 조영 후 영상을 얻었다.

#### 나. 간 조직 표본 및 영상 분석

MRI를 시행한 직후 모든 쥐를 희생시켜 간을 절제하고,

**Table 2.** Comparison of Tumor Detection Rate between Precontrast and Postcontrast Images after Gd-EOB-DTPA Injection.

	Precontrast	Postcontrast	p-value
<5mm(n= 92)	23(25%)	49(53%)	<0.01
$\geq$ 5mm(n= 33)	28(85%)	31(94%)	>0.05
Total(n=125)	51(41%)	80(64%)	<0.01

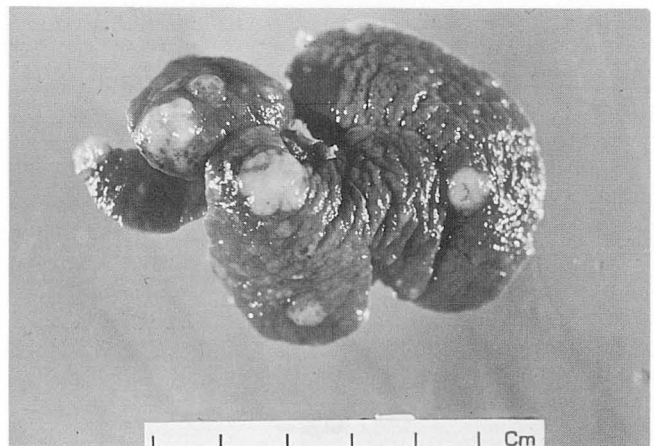
**Table 1.** Composition of Experimental Diet <sup>1</sup>

Component	Amount
Casein(g)	180
Corn oil(g)	50
Glucose monohydrate(g)	770
Salt Mixture # (g)	40
Riboflavin(g)	0.001
Vitamin mixture*(ml)	5
3'-MeDAB(g)	0.6

1. Amount means the quantity contained in one kilogram of the feed.

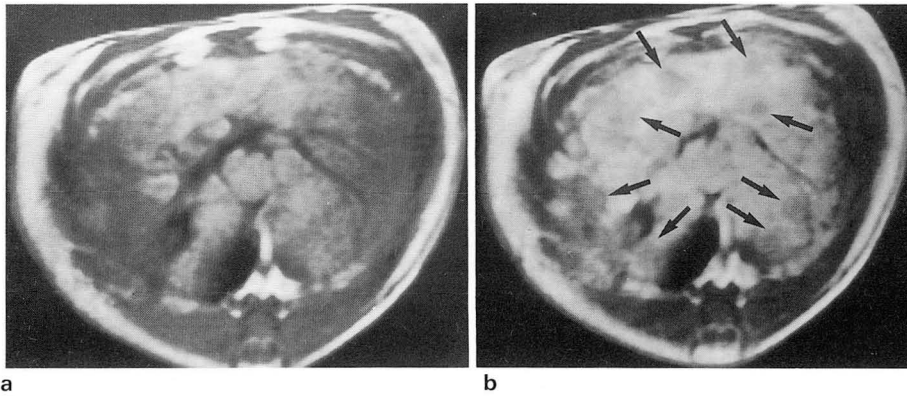
#. Also contains cupric sulfate 3mg.

\*. Composed of vitamin A 20,000 units, vitamin D 2,000 units, choline chloride 1.5g, pteroyl glutamic acid 0.6mg, biotin 1.5 mg, thiamine-HCl 20mg, pyridoxine-HCl 20mg, menadione 50 mg, nicotinamide 50mg, potassium parabenzoic acid 50mg, calcium pantothenate 60mg, inositol 100mg and cyanocobalamin 40  $\mu$ g.

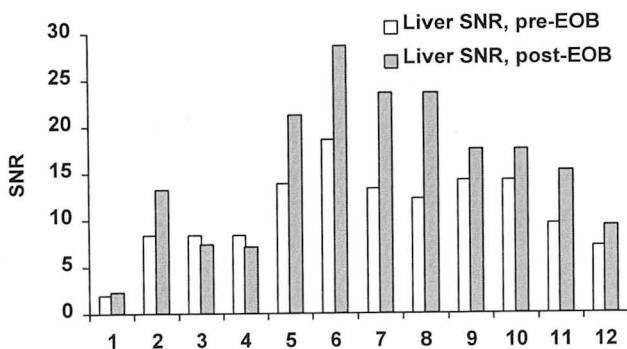


**Fig. 1.** Gross finding of the resected liver after administration of 3'-Me-DAB for 12 weeks.

There are multiple tumor nodules on the surface of the liver.



**Fig. 2.** Precontrast and postcontrast magnetic resonance images after the administration of 3'-Me-DAB for 12 weeks. a) Precontrast T1-weighted image. Hepatic lesions are poorly defined on this image. b) Postcontrast image after injection of 25mmol/kg of Gd-EOB-DTPA. Normal hepatic parenchyma is enhanced markedly whereas the tumors (arrows) show still relative low signal intensity. Larger numbers of nodules are clearly defined.



**Fig. 3.** SNR of liver before and after Gd-EOB-DTPA injection. It is increased by 19 to 92% in 10 cases. In 2 cases, it is decreased by 12 to 15%. Overall SNR of the liver is increased by 38.33%. SNR, pre-EOB; SNR on precontrast image, SNR, post-EOB; SNR on postcontrast image.

30% 포르말린 용액에 보관한 후, 실험 대상에 대한 MRI 검사가 모두 끝난 후에 모든 쥐의 간 조직을 MR 영상의 단면과 같은 방향이 되도록 약 2.5mm 두께로 절단한 다음, 간에 발생한 암종의 숫자를 육안적으로 세었다. MRI의 분석은 Gd-EOB-DTPA 조영 전 및 조영 후의 MRI 검사의 영상을 따로 분리하여 암종의 숫자를 세었으며, 이를 추후 조직에서 관찰한 암종의 수와 비교하였다. MRI 검사상의 영상 단면 두께가 5mm임을 감안 하여, 종괴의 크기를 각각 직경 5mm 미만 및 5mm 이상의 종괴로 나누어 분석하였다.

간의 신호강도, 암종의 신호강도 및 위상 부호화(phase encoding) 방향의 유령 인공물을 포함한 전체 배경의 신호 잡음의 평균 값 및 표준 편차를 MRI 장치에서 기본적으로 장치된 측정 메뉴에 의해 조작자가 정하는 일정 부위에서 측정하였다. 간의 신호강도는 혈관을 피하여 가능한 한 넓은 면적을 포함하였으며, 암종의 신호강도를 측정할 면적은 암종의 크기에 따라 달라졌으나, 암종이 가장 크게 관찰되는 영상 단면에서 가능한 한 암종 전체를 포함하는 영역에 대하여 신호강도를 측정하였다. 영상 배경의 잡음 신호의 평균 신호강도 및 표준 편차는 위상 부호화 방향에서 측

정하되 영상면에서 그릴 수 있는 가능한 가장 큰 타원형을 그려서 측정하였다.

이를 토대로 각 영상기법에 따라 조영 전후의 MRI 성적을 비교할 수 있는 3개의 양적 변수를 구하였다. 첫째, 신호대 잡음비(신호비, signal to noise ratio; SNR)는 정상 간 및 암종의 신호강도(S)를 영상 배경의 신호강도의 평균 값(N)으로 나눈 값으로 정의된다. 둘째로, 조영제 투여 후 신호비의 변화는 조영도(contrast enhancement; CE)를 양적으로 평가할 수 있으며, 다음과 같은 공식에 의해 구하였다.  $CE = (S_1 - S_0) / S_0$  ( $S_0$ : 조영제 주사 전의 신호강도,  $S_1$ : 조영제 주사 후의 신호강도). 셋째로, 대조도 대 잡음비(대조비)는 각 영상 기법의 종양 발견에 대한 민감도를 평가하는데 중요한 기준으로써, 다음과 같은 공식으로 구하였다. 즉, 대조비 =  $(S_{liver} - S_{tumor}) / N_{sd}$  ( $S_{liver}$ : 간 신호강도의 평균,  $S_{tumor}$ : 암종 신호강도의 평균,  $N_{sd}$ : 잡음 신호강도의 표준편차). 대조비의 측정은 각 동물에서 가장 큰 한 개의 종괴에 대해서만 측정하였다.

#### 다. 통계적 분석

통계학적 분석은 조영 전후 영상에서의 정상 간 및 암종의 조영도, 조영 전후의 정상 간 및 암종의 신호비, 정상 간과 암종 사이의 대조비, 암종의 검출 감도를 비모수 검정 방법인 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test로 분석하였으며  $p < 0.05$ 를 유의 수준으로 정하였다.

## 결 과

### Gd-EOB-DTPA 조영 전후의 간암종 검출 감도

흰쥐를 희생한 후 적출한 간 절편을 관찰하여, 전 예에서 육안적으로 구별이 가능한 간암종을 관찰할 수 있었다 (Fig. 1). 간 조직 절편에서 셀 수 있었던 종괴의 수는 총 125개였으며, 조영 전 자기공명 검사상 총 51개(41%)의 간암종을 발견하였으며, 조영 후 검사에서는 80개(64%)를 관찰하여 조영 후 검사에서 암종 검출 감도가 통계적으로 유의 있게 증가하였다( $p < 0.01$ ) (Table 2, Fig. 2). 종괴의 크기를 직경 5mm를 기준으로 나누어 보았을 때, 5mm 미

만의 종괴는 92개로써 조영 전 검사 상에서는 23개(25%)를 관찰하였으며, 조영 후 검사에서는 49개(53%)를 관찰하여 조영 후 검사에서 의의 있게 검출 감도가 높았다( $p < 0.01$ ). 5mm 이상의 종괴는 33개로써 조영 전 검사에서 28개(85%), 조영 후 검사에서 31개(94%)를 발견하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ ).

#### Gd-EOB-DTPA 조영 전후의 간 신호강도 및 암종의 신호강도 변화

정상 간 조직의 조영 전 신호강도는  $761.0 \pm 155.6$ 에서 조영 후  $1315.0 \pm 249.8$ 로  $76 \pm 33\%$ 가 상승하였으며, 암종의 신호강도는 조영 전  $563.9 \pm 143.9$ 에서 조영 후  $731.3 \pm 221.5$ 로  $35 \pm 31\%$ 가 상승하였다. 그러나 조영 후에 잡음의 신호강도 또한 조영 전  $85.7 \pm 50.3$ 에서 조영 후  $122.2 \pm 109.1$ 로  $32 \pm 32\%$ 의 상승을 관찰할 수 있었다.

정상 간의 신호비는 조영 전에  $10.9 \pm 4.4$ 에서 조영 후  $15.6 \pm 8.0$ 로 측정되어 전체적으로  $38 \pm 33\%$  상승하였고, 이는 통계적으로도 유의하였다( $p < 0.05$ )(Fig 3). 10예에서 19-59%가 증가하였고, 2예에서는 12-15% 감소하였다. 이 두 예에서는 조영 후 암종의 신호비 또한 38-39% 감소하였으며, 이외에도 3예에서는 암종의 신호비가 18-27% 감소하여 암종의 평균 신호비는 조영 전  $8.2 \pm 3.7$ 에서 조영 후  $8.8 \pm 5.4$ 로  $4 \pm 32\%$ 만의 증가만을 보여, 조영 전과 조영 후에 암종의 신호강도 대 잡음비는 유의한 차이

를 보이지 않았다( $p > 0.05$ )(Table 3)(Fig. 4).

#### Gd-EOB-DTPA 주사 후 조영 정도 및 정상 간과 암종 사이의 대조도 대 잡음비 변화

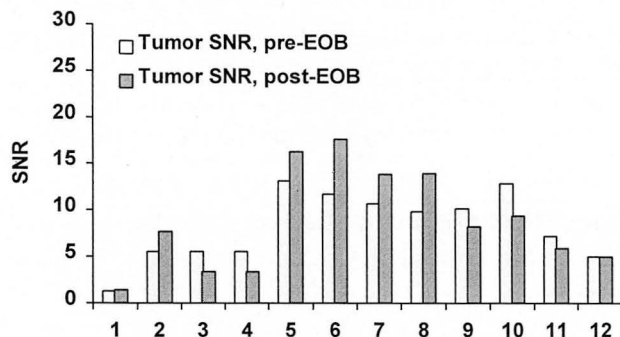
조영도는 정상 간 조직에서는  $76 \pm 33\%$ , 간암종의 경우  $32 \pm 34\%$ 로 계산되었다(Fig. 5)( $p < 0.01$ ). 암종에 비해 정상 간 조직이 상대적으로 조영 정도가 현저하여 조영 후 정상 간과 암종 사이의 대조비는 전 예에서 증가하여, 조영 전에는  $5.55 \pm 2.88$ , 조영 후에는  $13.25 \pm 6.82$ 로써 통계적으로 유의한 상승을 보였으며( $p < 0.01$ ), 최하 1%에서 최고 554%까지 평균  $187 \pm 179\%$  상승하였다(Fig. 6, 7).

## 고 찰

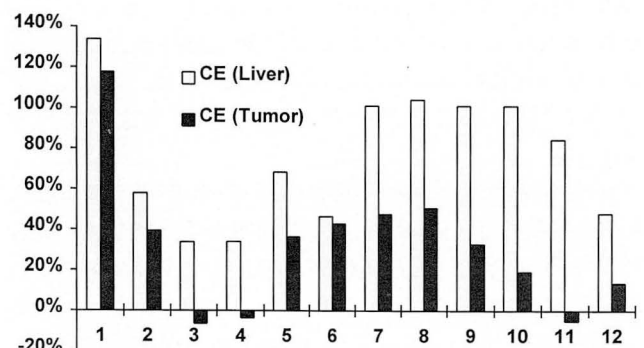
조영제에 대하여 일반적으로 요구되는 사항은, 첫째, 영상의 신호강도를 변화시킬 수 있는 충분한 자기적 활성도를 가질 것, 둘째, 되도록이면 정상 또는 비정상 조직의 한 부위에만 분포할 것, 셋째, 효과적인 용량에서 적은 독성과 넓은 안전 용량 범위를 가질 것 등이라 할 수 있다(12). Gd-EOB-DTPA는 MRI를 위한 간 조영제로 새로 개발되어 그 안전성과 조영효과에 대해 다양한 동물 실험이 이루어진 바 있다(13-19). 이 제제는 Gd-DTPA가 주사후 세포외액에 주로 분포된 후 90% 이상이 신장을 통해 배설되는 성질을 가진 것과는 달리, 약 50-80%가 간 세포에 의

**Table 3.** Signal to Noise Ratio of Liver and Tumor and Background Noise on Precontrast and Postcontrast Images after Injection of Gd-EOB-DTPA.

	Precontrast	Postcontrast	Change	p-value
Liver SNR	$10.9 \pm 4.40$	$15.59 \pm 7.95$	$38 \pm 33\%$	$< 0.05$
Tumor SNR	$8.21 \pm 3.71$	$8.85 \pm 5.42$	$4 \pm 32\%$	$> 0.05$
Background noise	$85.7 \pm 50.3$	$122.2 \pm 109.1$	$32 \pm 32\%$	$> 0.05$

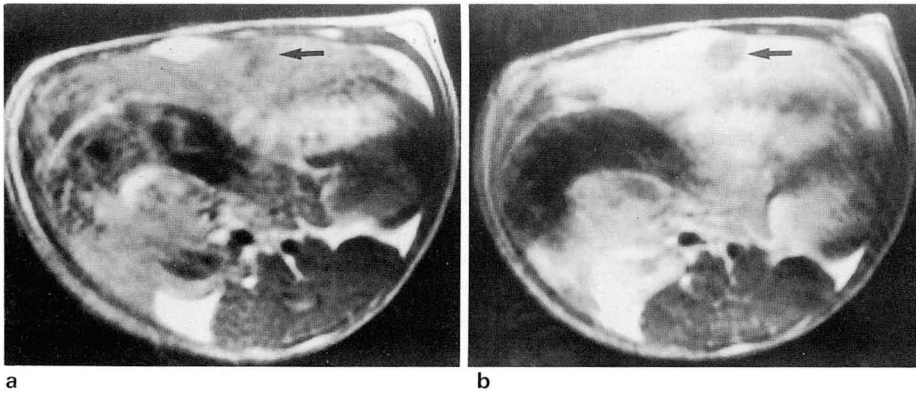


**Fig. 4.** SNR of the tumor before and after Gd-EOB-DTPA injection. It is increased in 6 cases by 11 to 50% and decreased in 5 cases by 18 to 39% and unchanged in one. Overall SNR of the tumor is increased by  $4 \pm 33\%$ . SNR, pre-EOB; SNR on precontrast image, SNR, post-EOB; SNR on postcontrast image after injection of Gd-EOB-DTPA.

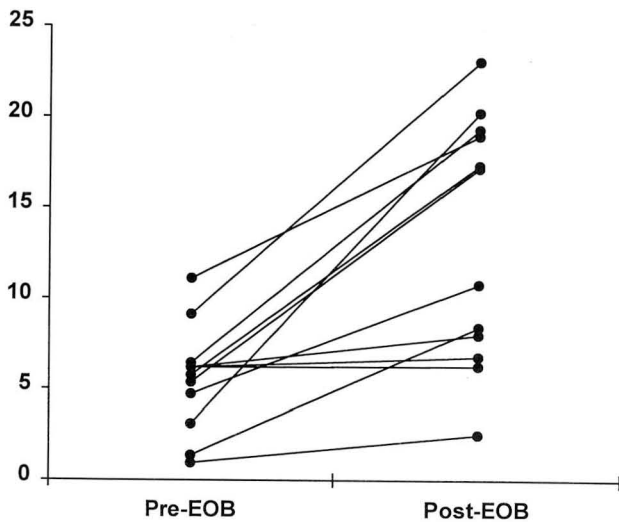


**Fig. 5.** Contrast enhancement of the liver and the tumor after Gd-EOB-DTPA injection. It is always greater in the liver than in the tumor. CE(liver); contrast enhancement of the liver, CE(tumor); contrast enhancement of the tumor.





**Fig. 6.** Comparison of tumor conspicuity on precontrast and postcontrast images. a) Precontrast image. A nodular lesion (arrow) of low signal intensity is poorly defined. b) Postcontrast image after injection of Gd-EOB-DTPA. The same lesion is more clearly visualized.



**Fig. 7.** Contrast to noise ratio before and after injection of Gd-EOB-DTPA. CNR is increased in all cases by  $187 \pm 179\%$ . Pre-EOB; liver-to-tumor CNR on precontrast image, Post-EOB; liver-to-tumor CNR on postcontrast image.

해 섭취되어 담도를 통해 배설된다. 따라서 조영 정도가 혈관의 분포 정도에만 의존하지 않고, 정상 간세포의 존재 유무에 영향을 받는다.

Muhler 등(9)이 흰쥐의 유선 선암종(mammary adenocarcinoma) 세포를 간에 이식하여 전이암 모델을 유발한 흰쥐에 대하여 0.1mmol/kg의 Gd-EOB-DTPA를 사용하여 시행한 스핀 에코 방식의 MRI에서 정상 간 조직은 215%의 신호강도의 증가를 보인 반면, 암종은 미세한 양성 조영만을 보여 대조비는 6.4에서 31.1로 증가하였다. 흰쥐에 유발한 원발성 간암종을 대상으로 시행한 본 연구에서는 정상 간과 암종 사이의 대조비가 조영제 주사 후 5.5에서 13.3으로 증가하여, 간세포에서 유래한 원발성 암종에 대해서도 Gd-EOB-DTPA는 조영제로써의 효과가 있음을 볼 수 있었고, 간암종의 검출 감도도 조영 전 41%에서 64%로 유의하게 증가시키는 것을 증명할 수 있었다. 직경 5mm 미만의 작은 병변이 조영 후 영상에서 더욱 검출 감도가 높아질 수 있었던 이유는 크기가 작을수록 주변 조직

과의 부분 용적 평균화(partial volume averaging) 효과가 커서 영상에서의 대조비가 낮으나, 조영제를 투여 함으로써 이를 극복할 수 있기 때문일 것이다. 반면, 종괴의 크기가 클 경우에도, 조영제 투여로 인한 정상 간과 암종 사이의 대조비의 상승은 병변의 현저도를 높여 줌으로써 관찰이 용이하게 하여 줄 수 있을 것이다.

Marchal 등(19)은 흰쥐에 N-nitrosodimethylamine (DMNA)이나 N-nitrosodiethylamine(DENA)등의 약제를 장기간 투여하여 간세포암을 유발한 후에 Gd-EOB-DTPA 조영 전 및 조영 후의 MRI를 비교하였다. 이들의 결과에 의하면 흰쥐에 유발된 간세포암은 '고형성 종양'과 '혈관종 유사 종양'으로 구분되어졌으며, 이들의 대조비는 각각  $-1.9 \pm 1.1$  및  $5.1 \pm 3.1$ 에서  $5.2 \pm 2.4$  및  $11.8 \pm 4.8$ 로 증가하였음을 보고하였다.

본 연구에서 Gd-EOB-DTPA 주사 후에 정상 간 조직의 신호비는 조영 전에 비해 전체적으로는  $38 \pm 33\%$  증가하였으며, 이 중 두 예에서는 각각 12% 및 15% 감소하였고, 나머지에서는 모두 증가하였는데, 두 예에서 신호비가 감소하였던 것은 실험 동물의 마취 정도가 약하여서 조영제 투여 후의 MRI 검사 도중 움직임으로 인해 잡음이 증가하였기 때문으로 생각한다. 반면에 암종의 신호비는 이 두 예를 포함한 5예에서 조영제 투여 후 감소하였는데, 이 또한 실험 동물의 움직임이 관여되었던 것으로 생각하며, 정상 간 조직의 신호비는 증가하였으나 암종의 신호비가 감소한 3예의 경우는 동물의 움직임 정도가 경미하여, 비교적 조영 정도가 큰 간 신호강도의 증가에는 영향을 크게 미치지 못하였으나, 조영 정도가 작은 암종의 신호비만 감소되었던 것으로 생각할 수 있겠다. 조영 전 및 조영 후의 정상 간 조직 및 간암종의 신호강도만으로 계산한 조영도는 정상간 조직에서는 전 예에서 증가한 반면, 암종에서는 3예에서 감소 하였으며, 정상 간과 암종 사이의 대조비는 전 예에서 증가하였다. 이와 같은 사실에서 Gd-EOB-DTPA 투여 후에 MRI를 시행할 경우, 정상 간 조직에서는 그 조영 효과가 현저한 반면, 암종의 경우는 비록 간세포에서 유래되었다 하더라도 조영 정도가 정상 간 조직에 비해서 떨어지고 따라서 조영제 주사 후의 MRI에서 정상

간과 암종 사이의 대조비는 증가함을 알 수 있다.

간에 대한 MRI 조영제가 주로 국소 병변의 검출 감도를 높이고자 하는 목적으로 사용되고 있기는 하나, 이와 아울러 병변의 조직학적 특성을 규명하는데도 시도되고 있다. 본 연구에서는 MRI에서 발견된 암종의 조직 병리적인 차이에 따른 조영증강 정도의 차이를 분석하지 않았으나, 최근 Ni 등(18)은 DENA로 유발한 원발성 간암에 대한 실험에서 조직학적 분화 정도에 따라 Gd-EOB-DTPA에 의한 조영증강 양상에 차이가 있을 수 있음을 보고하였다. 즉, 79개의 간세포암 중 77개는 조영 후 MRI에서 주변 간 조직에 비해 저음영으로 관찰된 반면, 2개의 종괴는 조영제 투여후 간 조직에 비해 조영증강이 더 되는 고음영을 보였으며 이들 종괴는 조직학적으로 분화가 좋은 간세포암이었다. 아울러, Gd-EOB-DTPA는 간세포 및 담도 기능을 평가하는 데도 이용될 소지가 있음이 실험을 통해 증명되고 있다. Muhler 등(16)은 흰쥐에 동계 간이식 및 동종 간이식을 시행한 후, Gd-EOB-DTPA 주사 전후의 MRI를 시행하였는데, 간 조영은 이식 간에서 대조군에 비해 지연되었으며, 이는 거부반응이 있을때 현저하였다. 이는 이식 간의 혈류 분포 및 간담도 기능을 평가함에 있어 간담도 자기공명 영상 조영제인 Gd-EOB-DTPA가 유용할 수 있을 것임을 시사한다. 또한 실험적으로 유발한 담즙 정체에 대하여 Gd-EOB-DTPA를 주사한 후 MRI를 시행함으로써 국소적인 담즙정체 양상을 영상화할 수 있음이 보고된 바 있다(17). 아울러 담즙정체가 있다하더라도 Gd-EOB-DTPA는 신장을 통해 효과적으로 배설되므로, 이 제제는 담즙 정체가 있을 경우 이를 조장하거나 현저히 배설이 지연되는 Mn-DPDP에 비해 안전하게 사용될 수 있을 것으로 평가되고 있다(20).

결론적으로 흰쥐에 3'-Me-DAB을 사용하여 유발한 간암종에 대한 MRI 검사에 있어서, Gd-EOB-DTPA의 사용은 정상 간 조직의 신호강도 및 신호 대 잡음비를 현저히 증가시키는 반면 간암종의 신호강도에는 유의한 변화를 주지 않음으로써, 간과 암종 사이의 대조비를 증가시키고 암종의 검출 감도를 향상시키며, 이는 주로 작은 크기의 암종의 검출 감도를 증가시킴으로 나타나는 효과임을 알 수 있었다. 따라서 앞으로 인체에 대한 안정성에 대한 검사가 완료되어 사용하게 될 때, 전이성 암종의 발견을 위한 목적 뿐 아니라 원발성 간암종의 검출 감도를 높이고자 하는 목적으로 사용할 수 있을 것이며, 향후 이에 대한 연구를 진행하여야 할 것으로 생각하며, 또한 병변의 검출 감도를 높이고자 하는 목적외에 병변의 조직학적 특성을 평가하는데 이용할 수 있는 가에 대한 연구도 필요하리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Hamm B, Wolf KJ, Felix R. Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. *Radiology* 1987;164:313-319
- Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 1989;152:167-173
- Vittandi G, Felder E, Tirone P, Lorusso V. B19036, a potential new hepatobiliary contrast agent for MR proton imaging. *Invest Radiol* 1988;23(suppl):s246-248
- Pavone P, Patrizio G, Buondi C, et al. Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR imaging of rat liver. *Radiology* 1990;176:61-64
- Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: New paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 1991;178:73-78
- Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press W-R, Negishi C, Weinmann H-J, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992;189:59-64
- Muhler A, Clement O, Saeed M, et al. Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-directed magnetic resonance contrast agents-absence of acute hepatotoxic, cardiovascular, or immunogenic effects. *Invest Radiol* 1993;28:26-32
- Hamm B, Stakes 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
- 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 metastases. *Radiology* 1992;184:207-213
- 문정숙. 황산 구리 투여가 3'-methyl-4-dimethylaminoazoben zene에 의한 간암 발생과정에 미치는 영향. 연세의대 학위 논문집. 1991;2:182-200
- 안희정. Ethanol이 3'-methyl-4-dimethylaminoazoben zene에 의한 실험적 간암 발생과정에 미치는 영향. 연세의대 학위 논문집. 1992;2:212-213
- Stark DD, Fahlvik AK, Klaveness J. Abdominal imaging. *JMRI* 1993;3:285-295
- Clement O, Muhler A, Vexler V, Berthezene Y, Brasch RC. Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent-kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992;27:612-619
- Clement O, Muhler A, Vexler V, et al. Evaluation of radiation-induced liver injury with MR imaging: comparison of hepatocellular and reticuloendothelial contrast agents. *Radiology* 1992;185:163-168
- Clement O, Muhler A, Vexler V, et al. Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *JMRI* 1993;3:71-77
- Muhler A, Freise CE, Kuwatsuru R, et al. Acute liver rejection: evaluation with cell-directed MR contrast agents in a rat transplantation model. *Radiology* 1993;186:139-146
- Ni Y, Marchal G, Lukito G, Yu J, Muhler A, Baert A. MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and total bile duct obstruction in rats: correlation with serologic, microcholangiographic, and histologic findings. *Radiology* 1994;190:753-758
- Ni Y, Marchal G, Yu J, Muhler A, Lukito G, Baert AL. Prolonged positive contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in experimental liver tumors: potential value in tissue characterization. *JMRI* 1994;4:355-363
- Marchal G, Zhang X, Ni Y, Hecke V, Yu J, Baert AL. Compari-

son between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats: A correlation study of MR imaging, microangiography, and histology. *Magnetic Resonance Imaging* 1993;11:665-674

20. Marchal G, Ni Y, Zhang X, Yu J, Lodemann K, Baert AL. Mn-DPDP enhanced MRI in experimental bile duct obstruction. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:290-296

Journal of the Korean Radiological Society 1996; 35(1): 67~73

## MR Imaging of Experimentally Induced Primary Hepatic Tumors in Rats: Usefulness of Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA<sup>1</sup>

Myeong-Jin Kim, M.D., Yeon Hee Lee, M.D.<sup>2</sup>, Jong Tae Lee, M.D.,  
Hyung Sik Yoo, M.D., Ki Whang Kim, M.D.

<sup>1</sup> Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine

<sup>2</sup> Department of Diagnostic Radiology, Dankook University Hospital

**Purpose:** To determine the efficacy of Gd-ethoxybenzyl-DTPA(Gd-EOB-DTPA) in MR imaging of primary hepatic tumors in rats.

**Materials and Methods:** Primary hepatic tumors had been induced on 12 male Sprague-Dawley rats by oral administration of an experimental diet containing 3'-methyl-4'-dimethylaminobenzene for 12 weeks. T1-weighted spin echo images were obtained with 1.5 T system before and after injection of 25  $\mu$ mol/kg of Gd-EOB-DTPA.

The detection rate of tumors in each image was compared to that in resected specimens. Signal intensity of the liver and the largest tumor were measured in each rat on pre- and postcontrast images. Signal to noise ratio(SNR) of the liver and liver-to-tumor contrast to noise ratio(CNR) were calculated.

**Results:** One hundred and twenty-five liver tumors were identified on gross examination. Fifty one lesions (41%) on precontrast images, and 80(64%) on postcontrast images were demonstrated ( $p < 0.01$ ). Of the 33 tumors larger than 5mm, 28 lesions(85%) were demonstrated on precontrast image, and 31(94%) on postcontrast image ( $p > 0.05$ ). Of the 92 lesions smaller than 5mm in diameter, 23(25%) were seen on precontrast image and 49 the (53%) on postcontrast image ( $p < 0.01$ ). After contrast enhancement, the signal intensity of both liver and tumor increased( $p < 0.05$ ), though background noise also increased ( $p > 0.05$ ). Consequently, SNR increased significantly in the liver from  $10.89 \pm 1.96$ (mean standard error) to  $15.59 \pm 2.34$ ( $p < 0.05$ ), but not in tumors(from  $8.21 \pm 3.71$  to  $8.85 \pm 5.42$ ). Liver-to-tumor CNR increased from  $5.55 \pm 0.94$  to  $13.25 \pm 2.50$  ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** The use of Gd-EOB-DTPA can increase the detection rate of primary hepatic tumors in rats, especially of small lesions.

**Index Words:** Liver neoplasms, MR

Magnetic resonance(MR), contrast enhancement

Gadolinium

Address reprint requests to: Myeong-Jin Kim, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine. # 134, Shinchon-dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-752 Korea.  
Tel. 82-2-361-5843 Fax. 82-2-399-3035

## 핵의학과 전문의 자격 취득 안내

신설과목인 핵의학과 전문의 자격 취득에 있어서 1차시험 면제의 규정이 1999년 종료됨에 따라 1차시험을 면제받는 방법과 요령을 아래와 같이 안내하오니 적극 참여하시어 자격을 취득할 수 있도록 바랍니다.

- 아 래 -

### 1. 1차시험 자격요건

- 1) 핵의학 전문분야가 설치되어 있는 종합병원급 이상의 의료기관에서 4년이상 실무 또는 연구업무에 종사한 의사(외국에서 동일기간 이상 실무 또는 연구업무 종사자 포함)
  - ① 내과, 진단방사선과, 임상병리과 전문의 자격취득자에 대하여 2년의 실무 또는 연구업무 종사경력을 인정함.
  - ② 기타 다른전문의 자격 취득자에 대하여 1년의 실무 또는 연구 업무 종사경력을 인정함.
- 2) 위 1)항 해당자로서 학회가 인정한 점수가 60점 이상인 자
- 3) 점수 산정 방법
  - ① 최근 3년 이내에 대한핵의학회 참석빈도 점수

30점	5회이상
25점	4회
20점	3회
15점	2회
10점	1회
  - ② 핵의학 관련 논문의 저자 점수(제1저자가 아니어도 무방)

30점	3편이상
20점	2편
10점	1편
  - ③ 대한핵의학회 발표연제 점수(제1저자가 아니어도 무방)

20점	3편이상
15점	2편
10점	1편
  - ④ 기타

20점	방사성 동위원소 취급 특수면허 소지자
-----	----------------------

### 2. 1차시험 면제요건

- 1) 외국에서 핵의학 전문의 자격을 취득한 자
- 2) 영제 17조 제1항 제3호에 해당된 자로서 국내외 의과대학, 수련 병원 또는 수련기관에서 핵의학 관련 분야에 4년이상의 교육 또는 수련지도 경력이 있는자  
(단, 학회가 인정한 점수가 60점 이상인 자)