

HEF, DISIDA-K, R-max 방법을 이용한 토끼 간 기능의 정량적 평가

김덕원, 김수찬, *윤석진, **이종두, *김병로
연세의과대학 의용공학교실, *외과학교실, **진단방사선학교실

Quantitative evaluation of rabbit's hepatic function using HEF, DISIDA-K, and R-max technique

D.W. Kim, S.C. Kim, *S.J. Yun, **J.D. Lee, *B.R. Kim
Dept. of Biomedical Engineering, *Dept. of Surgical Medicine,
**Dept. of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei University

ABSTRACT

The correlation coefficients among hepatic extraction fraction(HEF), DISIDA-K, and ICG Rmax methods were found using two normal rabbits and four rabbits with damaged liver. The correlation coefficient between HEF and ICG R-max which is a standard technique in evaluating liver function was found to be 0.93. Therefore HEF is a valuable diagnostic method since it is not only accurate, but possible to estimate remaining liver function after surgical of cancerous hepatic tissue.

1. 서론

과거에는 간암의 조기 발견이 어려워 말기가 되서야 발견이 되었기 때문에 절제 수술을 할 수 없었으나, 최근에는 초기에 진단이 되어 수술이 가능하게 되었다. 간암 환자의 치료는 간 절제 수술이 가장 바람직한 치료법으로 알려져 있으며 또한 절제 수술 적용시 5년 이상의 생존예도 보고되고 있다[1]. 그러나 간암이 해부학적으로 절제 불가능한 부위에 위치하거나 간내의 기존 질환으로하여 병소를 절제하더라도 수술후 잔존 간 기능 정도가 불확실하여 간 절제술을 포기하는 경우가 많다. 따라서 이런 경우 간 절제술 전에 손상된 간의 예비력, 즉 간세포의 기능 총량을 양적으로 측정함으로써 너무 많은 간 조직의 절제로 인한 생존 위험성을 낮출 수 있다.

현재 이용되고 있는 간 기능 검사법에는 여러 가지가 있으나 Mood 등에 의한 Indocyanine green의 최대 제거율(ICG R-max)이 간 예비력 검사법 중 가장 예민하고 정확한 것으로 일본 및 구미 각국에서 평가되어지고 있다[2]. 그러나 이 ICG R-max의 측정은 submaximal dose의 ICG를 반복 투여하여 할 뿐만 아니라 시간이 너무 길려 환자에게 부담을 주고, 전체적인 간 기능을 평가할 수 있으나 잔여 간세포의 기능은 예측할 수 없다는 단점이 있어 임상에 응용하기에는 힘든 점이 있다[3]. 또한 간세포의 파괴 및 세포막의 투과성을 나타내는 지표로서

혈장의 bilirubin 레벨을 측정하나, 실제의 간세포 기능과는 단지 간접적으로 연관되어 있으며, 간 기능 손상이 미약할 경우 정상 조건을 나타내기도 한다. 그리고 dye clearance나 carbon-14 breath testing도 있으나 기간이 많이 걸리고 복잡하다[4].

본 연구에서는 연속적인 심장과 간의 감마카메라 영상으로부터 신속하고 간편하게 간 기능을 정량적으로 나타내는 HEF(hepatic extraction fraction)를 측정하는 방법의 정확도를 규명하기 위해, 표준 방법인 ICG R-max 방법과 또한 보편적으로 많이 사용되고 있는 DISIDA-K방법을 토끼를 대상으로 동시에 측정하였다.

2. 실험방법

체중 3kg 내외의 가토 토끼 6마리를 성별의 구분 없이 대조군 2마리, 사염화탄소(CCL₄) 투여군 4마리를 대상으로 하였다. 대조군은 아무런 전처치가 없는 가토이었고, 사염화탄소(0.4ml/kg)와 olive oil(1.6ml/kg)을 식도로 1주 동안 3회 투여하여 간세포의 급속한 파괴를 유발시키고 투여 종료 3일 후에 간 기능을 측정하였다.

1) HEF

토끼의 귀정맥에 intravenous route를 확보한 후, nembutal 30mg/kg을 주사하여 마취한다. 토끼를 gamma camera(Gamma tome T 9000) 밑에 고정시킨 후 99m-Tc DISIDA 2mCi를 신속히 정맥 주사한다. Gamma camera를 dynamic mode로 놓고 정맥 주사후 1 frame 당 10초 간격으로 25분간(1500 frame) 심장 및 간장의 감마선 영상(64×64, 16bit)과 시간에 따른 방사능의 변화를 측정한다. 측정된 data는 IBM personal computer에서 읽을 수 있게 변환시킨 후, personal computer 상에서 감마선 영상을 보면서 심장과 간장의 ROI(Region Of Interest)를 정하고 이렇게 얻어진 심장과 간장의 ROI의 시간에 대한 방사능 변화량은 각각 입력과 출력으로 설정할 수 있다.

이들 입력(심장)과 출력(간장)의 변화는 시간에 대한 함수로 나타낼 수 있으며, deconvolution 방법

을 이용한 소프트웨어를 개발하여 HEF를 구하였다 [5].

2) DISIDA-K

DISIDA-K는 그림 1에서와 같이 심장에서의 시간 활성화도 곡선(time-activity curve)을 작성하여, 혈중에 Tc-99m DISIDA가 균일하게 분포되었다고 생각되는 시간, 즉 신장내 방사능이 최고치에 도달하는 시간에 심장에서의 시간 활성화도 곡선이 반으로 줄어드는 시간 $T_{1/2}$ 을 구한 후 식 (1)에 대입하여 Tc-99m DISIDA의 혈류제거율(DISIDA-K)을 산출한다[6].

$$DISIDA-K = \frac{0.693}{T_{1/2}} \quad (1)$$

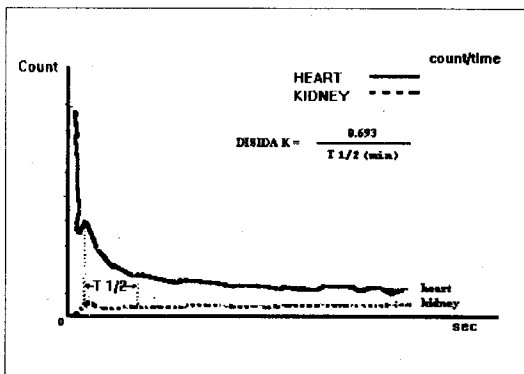


그림 1. DISIDA 혈류제거율의 계산

3) ICG R-max

Indocyanine green(Diagnogreen Inj., 일본 제 일제약 주식회사)을 5mg/ml 용액으로 증류수에 용해시켜 준비한 다음, 0.5mg/kg 및 5.0mg/kg의 부하량을 6시간 간격으로 신속히 귀정맥에 주사한다. Femoral artery에서 정주 전과 정주 후 5분, 10분, 및 15분에 각각 3ml씩 혈액을 채취한다. 채취한 혈액은 원심분리 후 혈청으로 6시간 이내에 분광 광도계를 이용하여 파장 805nm 때의 흡광도를 측정하여 ICG 농도를 산출하였다. 혈액으로부터의 ICG 소실률(ICG-K)은 혈청 ICG 농도의 시간적 변화를 semi-logarithmic plot할 때 나타나는 직선을 이용하여 혈청 ICG 농도의 반감기($T_{1/2}$)를 구하고 $K=0.693/T_{1/2}$ 공식으로부터 ICG K를 구한다. ICG 제거율(R)은 혈중소실률에 부하 ICG 양을 곱하여 구한다($R=K \times ICG \text{ dose}$). Paumgartner 방법에 따라 투여량 및 제거율의 역수로 Lineweaver-Burk plot에 의한 직선을 구하여 ICG R-max를 산출하였다[7].

3. 결과

표 1은 가토의 대조군 2마리와 간을 급속히 손상시킨 4마리를 대상으로 HEF, DISIDA-K, R-max 방법으로 측정된 데이터이다. HEF 수치가 높을수

록 간 기능이 좋은 것이고, DISIDA-K 및 R-max는 각각 Tc-99m DISIDA 및 Indocyanine green에 대한 간의 제거율로서 이들도 수치가 높을수록 좋은 것이다.

표 1. 세가지 방법에 의한 측정 데이터

상 태	HEF(%)	Disida-K	R-max
Acute liver Injury	16.0	0.44	0.74
Acute liver Injury	17.7	0.62	0.47
Acute liver Injury	52.0	0.29	0.92
Acute liver Injury	58.5	0.62	0.93
Normal	96.1	1.16	2.72
Normal	100.0	1.16	2.50

세 방법 모두 대조군과 간 기능이 손상된 군에 대한 차별성을 보이고 있으며 이를 더 자세하게 분석하기 위해 세 방법들 간의 상관계수를 표 2에서와 같이 구하였다.

표 2. 세 방법들 간의 상관관계 계수

	R-max	HEF	DISIDA-K
R-max	1		
HEF	0.93	1	
DISIDA-K	0.90	0.80	1

간 기능 진단의 표준 방법인 R-max와 HEF와의 상관계수가 0.93으로, R-max와 DISIDA-K와의 상관계수인 0.90보다 약간 높아 HEF 방법의 정확도를 확인할 수 있었다. 비 표준방법인 HEF와 DISIDA-K의 상관계수도 0.80으로 비교적 높았다.

4. 결론

본 연구에서는 간을 손상시킨 가토 4마리와 정상간의 가토 2마리를 대상으로하여 HEF 방법의 정확성을 확인하였으나 샘플의 수가 충분치 않아 계속해서 실험을 진행 중이다. HEF 방법은 ICG R-max나 DISIDA-K 방법에 비해 간편하고 신속한 측정이 가능할 뿐만 아니라, 간암 환자의 절제수술의 가능성 및 수술 후의 잔여 간 기능을 예측할 수 있어 전망이 매우 좋은 방법이다.

5. 참고 문헌

[1] Hanks J.B., Meyers W.C., Filston H.C., et al., *Surgical resection for benign and malignant liver disease. Ann. Surg.* 191: 584-591, 1980
 [2] Mood F.G., Rikkers L.F., Aldrete J.S. : *Estimation of the functional reserve of human liver. ann. Surg.* 180: 592-597, 1974
 [3] Howman-Giles R, Mouse A, Gaskin K, Ure R, *Hepatobiliary scintigraphy in a pediatric population: Determination of hepatic extraction*

HEF-DISIDA-K, R-max방법을 이용한 토끼 간 기능의 정량적 평가

- fraction by deconvolution analysis, J Nucl Med. 1993; 34: 214-221*
- [4] Juni JE, Reichle R, *Measurement of hepatocellular function with deconvolutional analysis: Application in the differential diagnosis of acute jaundice. J Radiology 1990; 177: 171-175*
- [5] 김덕원, 김수찬, 이종두, 한광협, *Tc-99m DISIDA SCAN에서 deconvolution 방법을 이용한 간염 환자의 잔여 간 기능의 정량적 평가의 공학회추계학술대회 논문집, 제 16권, 제 2호, 117-120, 1994*
- [6] 이 미숙, 유 형식, 이 종태, 박 창윤, *99m Tc-DISIDA 혈류 제거율에 의한 간 기능의 분석, 대한 방사선학 회지, 1983; 19(3), 546-555*
- [7] Caessar J, Shaldon S, Chiandussi et al., *The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function, Clin. Sci. 1961;2:43-57*