

건강한 미니돼지에서 간담도 기능의 핵의학적 평가

김세은 · 심경미 · 유경훈 · 이원국* · 최석화** · 박수현 · 한호재 · 강성수¹

전남대학교 수의과대학

*충북대학교 의과대학 핵의학교실, **충북대학교 수의과대학

(게재승인: 2007년 11월 21일)

Scintigraphic Assessment of Hepatobiliary Functions in Healthy Miniature Pigs

Se Eun Kim, Kyung Mi Shim, Kyeong Hoon Yoo, Won guk Lee*, Seok Hwa Choi**,
Soo Hyun Park, Ho Jae Han and Seong Soo Kang¹

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, 300 Yongbong-Dong, Buk-gu, Gwangju, 500-757, Korea

*Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, 12 Gaeshin-Dong, Cheongju, 361-763, Korea. , **College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University,

12 Gaeshin-Dong, Heungduk-gu, Chungbuk, 361-763, Korea

Abstract : The purpose of this study is to investigate normal hepatobiliary functions in healthy miniature pigs. ^{99m}Tc-DISIDA hepatobiliary scintigraphy (HBS) was used for it. Five mCi dose of ^{99m}Tc-DISIDA was injected intravenously into 3 healthy adult miniature pigs, and dynamic images were obtained during 1 hour. ^{99m}Tc-DISIDA HBS in a miniature pig was evaluated for 6 variables. A cardiac washout occurred within 1 min in all miniature pigs, and radioactivities in the gallbladder were not detected in two miniature pigs. Thus, the initial radioactivity and Tmax of the gallbladder were non-available to identify. Mean Tmax of liver was 8.67±2.08 min and initial small intestinal radioactivity was seen at 9.67±2.52 min after ^{99m}Tc-DISIDA injection. Mean hepatic washout time was not detected in 60 min dynamic images. Therefore, ^{99m}Tc-DISIDA HBS is the effective diagnostic method to evaluate the function of hepatocyte and bile flow rate. However, it was not a proper method to evaluate the function of gallbladder, which indicates that an additional study is needed to further specify the reasons for the absence of radioactivities in gallbladder of two miniature pigs.

Key words : hepatobiliary function, hepatobiliary scintigraphy, ^{99m}Tc-2,6-diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA), miniature pig.

서 론

간담도 신티그라피(Hepatobiliary scintigraphy)는 방사성의 약품을 정맥으로 투여한 후 간세포에 섭취되어 담즙과 함께 담낭과 담도를 통하여 소장으로 배출되는 양상을 연속적으로 촬영한 것으로(13) 1990년대에는 주로 급성 담낭염의 감별진단에 사용되어 왔다(9). 최근에는 그 진단범위를 넓혀 무결석 담낭염의 진단(8), 수술 후 담즙 누출의 검출, 오디괄약근의 기능이상(11), 담도의 폐쇄 및 간이식의 평가(1)에도 사용되고 있다. 이러한 간담도 신티그라피에 주로 사용되는 방사성의약품으로는 ^{99m}Tc-iminodiacetic acid 유도체가 있으며 그 중 ^{99m}Tc-DISIDA (disofenin)와 ^{99m}Tc-TMBIDA (mebrofenin)가 주로 사용된다(12).

돼지의 간은 사람과 크기가 비슷하고 생리학적 특성이 유사하며, 돼지의 성장속도가 빠르기 때문에 이식하고자 하는 장기만 강화시킬 수 있는 유전자 변형이 쉽게 일어나므로 장기이식의 실험동물로 선호되고 있다(3). 그러나 돼지에서의 간담도계에 대한 연구가 많이 이루어지지 않아 정상 간담도 기능에 대한 정보가 부족한 실정이며, 이전의 연구에서도 5분에서 10분 간격의 정적영상(static image)으로 촬영하여 담도의 개통성의 중요한 지표인 담낭과 소장에서의 최초 방사능 관찰시간을 정확히 측정하지 못하였다(14).

따라서 본 연구에서는 건강한 미니돼지에서 ^{99m}Tc-DISIDA를 이용하여 간담도 신티그라피를 실시한 후 방사성의약품의 방사능이 보이는 시간을 화면 당 1분 간격으로 동적영상(dynamic image)을 촬영하여 정상 간담도계에 대한 자세한 정보를 얻고자 하였다.

¹Corresponding author.
E-mail : vetkang@chonnam.ac.kr

재료 및 방법

실험동물

실험동물은 PWG Genetics Korea 사의 암컷 미니돼지 (40-50 kg) 3마리를 사용하였다. 실험 전 일주일의 적응기간 동안 사육환경은 온도 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 10\%$ 로 유지하였으며 충분한 양의 사료와 물을 공급받으면서 사육되었다. 동물의 사육과 실험은 전남대학교 동물실험 지침에 따라 수행되었다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA를 이용한 간담도 신티그라피

실험 6시간 전부터 미니돼지에서 절식 및 절수를 실시하였다. 전마취는 xylazine (렘폰®, 바이엘코리아) 2.2 mg/kg과 tiletamine/zolazepam (Zoletil 50®, Virbac Korea) 6 mg/kg을 합제하여 근육주사 하였다. 그 후 atropine (황산아트로핀®, 제일제약) 0.05 mg/kg을 근육주사 하였으며, 이정맥에 정맥라인을 확보한 후 propofol (아네폴®, 하나제약) 0.2 mg/kg/h를 정맥주사하여 마취를 유지하였다. 마취 후 미니돼지를 우측횡외위로 보정하였고, 5 mCi의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA를 이정맥으로 일시주사 한 후 생리식염수 2 ml를 주사하여 영상을 획득하였다. 동시에 Dual head 감마카메라(GE Infinia Hawkeye)를 사용하여 화면 당 1초 간격으로 처음 1분간의 동적영상을 얻은 다음 59분 동안 1분 간격으로 동적영상을 획득하였다. 동적영상의 매트릭스 크기는 256×256 으로 설정하였다.

영상의 분석

영상획득 후 동적영상을 통해 심장에서 방사능이 보이지 않는 시간(cardiac washout), 담낭과 소장애 처음으로 방사능이 보이기 시작한 시간을 측정하였다. 그리고 간과 담낭에 관심영역(region of interest, ROI)을 설정한 후 time activity curve를 구하여 간과 담낭에서 방사능의 섭취가 각각 최고치인 시간(Tmax)을 측정하였다. 또한 간에서 방사능이 보이지

않는 시간(hepatic washout)을 측정하여 영상을 분석하였다.

결 과

미니돼지의 정상 간담도 신티그라피에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA의 배출 경로를 확인해 볼 수 있었다. 한 마리의 미니돼지에서는 이정맥으로 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA를 주사한 후 방사능 영상이 먼저 심장과 간에서 확인되었으며 간실질에서 점차 방사능 섭취가 감소하면서 담낭관(cystic duct) 및 담낭에 방사능 섭취가 점차 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그와 동시에 총담관(common bile duct)에서도 방사능 섭취가 관찰되었으며 그 후 총담관을 통하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA가 소장으로 배출되는 것을 확인할 수 있었다(Fig 1). 그러나 다른 두 마리의 미니돼지에서는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA가 담낭관을 거쳐 담낭으로 들어가지 않고 총담관을 통해 소장으로 바로 배출됨을 확인할 수 있었다.

영상획득 후 6가지의 측정기준에 따라 미니돼지에서의 정상 간담도 기능을 평가하였다. Cardiac washout은 3마리의 미니돼지에서 모두 1분 내에 이루어지는 것을 확인할 수 있었고(Table 1), 처음으로 담낭이 보이기 시작한 시간은 두 마리의 돼지에서 담낭의 방사능 섭취를 확인할 수 없었기 때문에 측정이 불가능하였다. 그리고 소장애서 최초로 방사능이 보인 시간은 9.67 ± 2.52 분이었고 time activity curve를 통한 간과 담낭의 Tmax는 간에서 8.67 ± 2.08 분에 나타났으며(Table 1), 담낭에서는 두 마리의 돼지에서 방사능 섭취가 확인되지 않았으므로 측정이 불가능하였다(Fig 2).

고 찰

돼지의 간담도계는 사람과 유사하며 사람의 간을 독립적인 혈관 및 담도 구조를 기초로 7부분으로 구분하였을 때

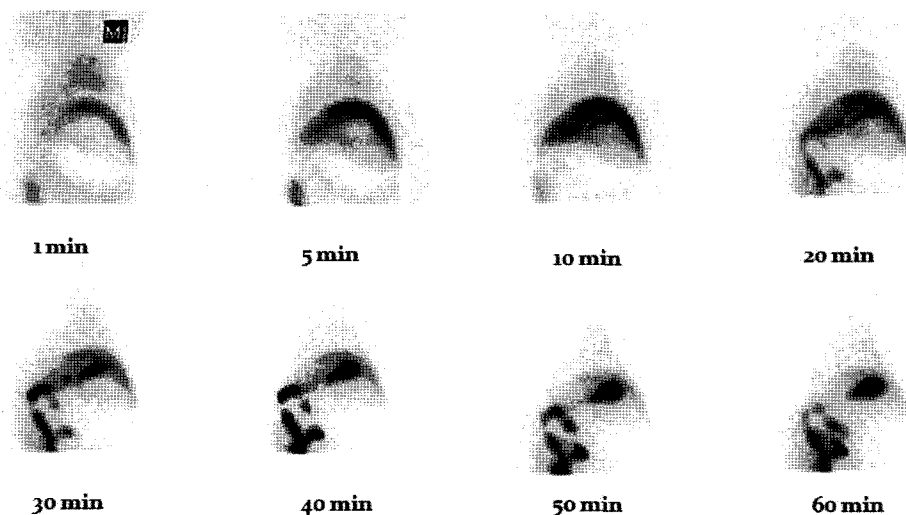


Fig 1. Dynamic hepatobiliary scintigraphy in a miniature pig at 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 and 60 min after intravenous injection of 5 mCi of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA. At 10 min, hepatic duct, cystic duct and gallbladder are visualized. At 20 min, common bile duct and small intestine are visualized. At 60 min, complete hepatic washout is not detected.

Table 1. Variables for the assessment of hepatobiliary function in miniature pigs (n = 3)

Variables	Time (min)
Cardiac washout	< 1
Initial gallbladder radioactivity	N/A
Tmax (liver)	8.67±2.08
Tmax (gallbladder)	N/A
Initial intestinal radioactivity	9.67±2.52

All data is expressed Mean±S.D.

N/A: non-available

Tmax: time at which radioactivity was at maximal intensity

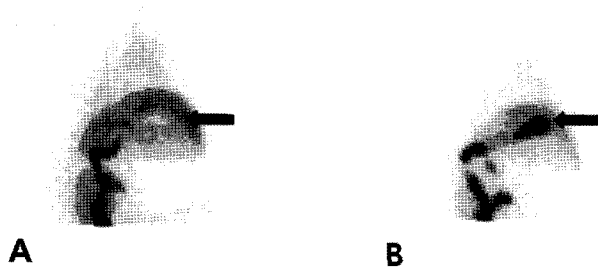


Fig 2. Comparison of gallbladder images in miniature pigs. (A) pig 1, (B) pig 2 (arrows: gallbladder). Pig 1 shows radioactivities in common bile duct and small intestine, however, radioactivity in gallbladder is not detected (A). Pig 2 normally shows radioactivities in gallbladder, common bile duct and small intestine (B).

(2), 돼지에서는 후대정맥엽에 대해서는 적절한 경계가 보이지 않으며 정중엽(median lobe)을 이루고 있는 우측 및 좌측 정중엽구역(paramedian sector)은 융합되어 있다(4). 담낭은 유동성이 있고 정중엽의 우측정중엽구역과 맞닿아 있으며 간 내 담관은 간문맥의 분포와 유사한 가지분포를 가지고 주간관(main hepatic duct)으로 연결되어 총담관으로 연속된 후 위의 유문부에서 2-3 cm 뒤쪽으로 개구한다(4). 또한 돼지와 사람의 간담도계는 생리학적으로도 유사하며 특히 혈관내 용적을 유지하는데 중요한 단백질인 알부민에서 65%의 유사성을 보인다고 보고되고 있다(7).

이러한 특징들로 인해 사람에서 간담도계 연구의 실험동물로 돼지가 많이 사용되고 있으나 정상 간담도계에 대한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 실험에서는 ^{99m}Tc -iminodiacetic acid 유도체 중 하나인 ^{99m}Tc -DISIDA를 사용하여 간담도 신티그래피를 실시한 후 미니돼지에서의 정상 간담도계에 대한 정보를 획득하고자 하였다. ^{99m}Tc -iminodiacetic acid 유도체는 간 내에서 이동이 신속하고 담즙 내로 빠르게 배출되며 간과 간 내 담관과의 높은 대조도를 보여 양질의 영상을 제공하므로 사람의 간담도 신티그래피에서 자주 사용되는 방사성의약품이다(10). 또한 ^{99m}Tc -DISIDA는 다른 유도체와는 달리 방사성의약품의 간섭취에 경쟁적 억제제인 혈청 내 빌리루빈 농도에 의존적이지 않다는 장점을 지닌다. ^{99m}Tc -DISIDA는 먼저 정맥 내로 투여된 후 간문맥과 간동맥

을 통해 간의 동모양혈관으로 이동되고 내피세포 내막(endothelial lining)의 소공으로 확산된 후 간세포 내로 들어가게 된다. 능동수송에 의해 간 내 담관으로 배출된 후 담즙분비에 의해 간 외 담관으로 배출되고 이때부터 ^{99m}Tc -DISIDA는 총담관에서 소장으로 직접 배출되거나 담낭관으로 우회하여 담낭에 저장된 후 담낭의 수축에 의해 배출될 수 있다(6).

^{99m}Tc -DISIDA를 사용한 간담도 신티그래피를 통해서 는 크게 3가지의 정보를 얻을 수 있다. 첫 번째 cardiac washout 과 간의 Tmax를 통해 간세포의 기능을 알 수 있다(12). 간 세포에 의해 방사성의약품이 섭취될 때 간세포막이 온전하지 않거나 세포대사를 느리게 하는 질병이 있으면 방사성 의약품이 다시 혈액풀(blood pool)로 역류되거나 간세포내의 방사성의약품 배출을 느리게 만들어 cardiac washout이 느리게 된다(10). 결과에서 cardiac washout은 세 마리의 미니돼지에서 모두 1분 이내에 이루어졌으며 간에서의 Tmax는 8.67±2.08분으로 사람에서의 10분보다는 약간 빠름을 확인할 수 있었다(5). 두 번째는 초기 담낭이 보이는 시간과 hepatic washout으로 간 내 담즙의 흐름을 평가할 수 있다(12). 한 마리의 미니돼지에서는 cardiac washout 이후 간의 실질 내 담세관을 거쳐 ^{99m}Tc -DISIDA가 간 내 담관을 지난 후 총담관으로 배출되면서, 그 일부가 담낭관을 통해 담낭으로 들어간 것을 확인할 수 있었다. 그러나 다른 두 마리의 미니돼지에서는 ^{99m}Tc -DISIDA가 간 내 담관을 거쳐 총담관으로 배출되면서 담낭으로 들어가지 않고 바로 소장으로 배출되는 양상을 보였고 1시간의 동적영상에서도 담낭에서의 방사능 섭취를 확인할 수 없었으므로 초기 담낭이 보이는 시간 및 담낭의 Tmax를 측정할 수 없었다. 이는 사람에서의 급성 담낭염의 증상과 유사하므로 다시 재검토를 위하여 2주 후의 회복기간 후 세 마리의 미니돼지에서 간신티그래피를 동일한 조건 하에 실시하였다. 이 때 방사성의약품이 담낭을 거치지 않고 바로 소장으로 배출되었던 두 마리의 돼지 중 한 마리에서 방사성의약품이 담낭으로 배출되었음을 확인할 수 있었다. 또한 미니돼지의 담관계를 확인하기 위하여 부검을 실시하였다. 부검결과, 실험에 사용된 모든 미니돼지에서 정상적인 해부학적 구조였고, 병리학적인 이상 소견이 관찰되지 않았다. 이러한 결과를 통해 정상 미니돼지에서 동일한 조건 하에서도 방사성의약품이 담낭으로 배출되거나 담낭을 거치지 않고 바로 소장으로 배출될 수 있다. 또한 이전의 실험에서도 정상 미니돼지에서 방사성의약품이 담낭을 거치지 않고 바로 소장으로 배출되는 영상이 더 많았었다(14). 따라서 미니돼지의 담낭을 평가하는데 있어 사람의 기준이 아닌 새로운 기준을 적용시켜 기능을 평가해야 할 것으로 생각된다. 그리고 세 마리의 미니돼지에서의 hepatic washout은 40분까지 방사능 섭취가 감소하는 경향을 나타내었으나 그 이후로는 감소폭이 저하되어 1시간 안에 완전하게 이루어지지 않았음을 확인할 수 있었다. 따라서 추후에는 방사성의약품의 주사 후에 2시간이나 4시간 때 정적영상의 촬영을 실시하여 완전한 hepatic washout을 관찰하는 것이 필요하다고 생각된다. 마지막으로 간관, 담낭관 및 총담관의 형태학적 이상을

판단할 수 있는데 세 마리의 돼지에서는 간관과 담낭관을 구분하여 확인하기 힘들었고 총담관은 뚜렷한 구조물로 확인할 수 있었다.

그리고 초기 소장에서 방사능이 보이는 시간은 9.67 ± 2.52 분으로 사람에서의 24분보다 빠름을 확인할 수 있었다(5). 이러한 결과로 볼 때 미니돼지에서 소장으로의 담즙 흐름은 사람보다 더 빠름을 확인할 수 있었고 이는 사람에서는 담낭의 농축정도가 크지만 돼지에서는 농축정도가 약하기 때문에(15) 담즙 흐름의 속도가 더 빠른 것으로 생각된다.

미니돼지에서 ^{99m}Tc -DISIDA를 이용한 간담도 신티그라피는 cardiac washout, 간의 Tmax 및 초기 소장에서 방사능이 보이는 시간의 평가에는 유용하였으나 ^{99m}Tc -DISIDA가 담낭으로 배출되지 않아 담낭의 기능과 관련된 초기 담낭에서 방사능이 보이는 시간 및 담낭의 Tmax 측정이 어려웠으므로, 추후에는 ^{99m}Tc -DISIDA가 담낭으로 배출되지 않은 원인을 밝히는 실험과 미니돼지에서의 정상 담낭기능 평가에 대한 새로운 기준의 개발이 필요하리라 생각된다.

결 론

세 마리의 미니돼지에서 간담도계의 정상기능을 알아보기로 ^{99m}Tc -DISIDA를 사용하여 간담도 신티그라피를 실시하였다. 실시한 결과 cardiac washout은 3마리의 미니돼지에서 모두 1분 내에 이뤄졌고 처음으로 담낭에서 방사능 섭취가 확인된 시간과 담낭에서의 Tmax는 두 마리의 미니돼지에서 담낭관과 담낭으로 담즙이 유입되지 않고 바로 총담관을 거쳐 소장으로 배출되어 확인할 수 없었다. 또한 간에서의 Tmax는 8.67 ± 2.08 분에 나타났고 소장에서 처음으로 방사능이 확인된 시간은 9.67 ± 2.52 분이었다. 이를 통해 미니돼지에서 ^{99m}Tc -DISIDA를 사용한 간담도 신티그라피를 실시하였을 때 간세포의 기능 및 담즙의 흐름에 대한 정보를 획득할 수 있었으나 담낭의 기능에 대한 평가는 실시할 수 없었다. 따라서 추후에는 정상 미니돼지에서 ^{99m}Tc -DISIDA가 담낭으로 배출되지 않은 원인에 대한 연구가 필요하다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 바이오그린 21 사업의 연구비(과제 번호: 20070401034006) 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Aktas A, Koyuncu A, Dalgiç A, Haberal M. Comparison of early postoperative function of liver and renal allografts with radionuclide imaging. *Transplant Proc* 2005; 37(1): 355-358.
2. Couinaud C. Distribution of the hepatic artery in the liver. *Acta Anatom* 1954; 22: 49-56.
3. Cox A, Zhong R. Current advances in xenotransplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4(4): 490-494.
4. Dondelinger RF, Ghysels MP, Brisbois D, Donkers E, Snaps FR, Saunders J, Deviere J. Relevant radiological anatomy of the pig as a training model in interventional radiology. *Eur Radiol* 1998; 8(7): 1254-1273.
5. Doo E, Krishnamurthy GT, Eklem MJ, Gilbert S, Brown PH. Quantification of hepatobiliary function as an integral part of imaging with technetium-99m-mebrofenin in health and disease. *J Nucl Med* 1991; 32(1): 48-57.
6. Gambhir SS, Hawkins RA, Huang SC, Hall TR, Busutil RW, Phelps ME. Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with technetium-99m DISIDA and scintigraphy. *J Nucl Med* 1989; 30(9): 1507-1518.
7. Ibrahim Z, Busch J, Awwad M, Wagner R, Wells K, Cooper DK. Selected physiologic compatibilities and incompatibilities between human and porcine organ systems. *Xenotransplantation* 2006; 13(6): 488-499.
8. Madácsy L, Velosy B, Szepes A, Szilvássy Z, Pávics L, Csernay L, Lonovics J. Effect of nitric oxide on gallbladder motility in patients with acalculous biliary pain: a cholescintigraphic study. *Dig Dis Sci* 2002; 47(9): 1975-1981.
9. Michael AW. *Gastrointestinal tract*. In: *Textbook of nuclear medicine*, 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers. 1998: 57-88.
10. Newell SM, Selcer BA, Roberts RE, Mahaffey MB, Cornelius LM, Mahaffey E, Brown J. Use of hepatobiliary scintigraphy in clinically normal cats. *Am J Vet Res* 1994; 55(6): 762-768.
11. Rosenblatt ML, Catalano MF, Alcocer E, Geenen JE. Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(6): 697-704.
12. Sarierler M, Ulutas B, Yurekli U, Bayramli G, Erdogan S. Scintigraphic assessment of hepatobiliary functions in healthy adult dogs. *Turk J Vet Anim Sci* 2005; 29: 1001-1006.
13. 고창순. 핵의학. 2판. 서울: 고려의학. 1997: 439-469.
14. 심경미, 김세은, 이원국, 궁성수, 배춘식, 이재영, 최석화, 한호재, 강성수, 박수현. 미니돼지에서 ^{99m}Tc -Tin colloid와 ^{99m}Tc -DISIDA를 사용한 간신티그라피의 비교 연구. *생명과학회지* 2006; 6: 1060-1065.
15. 양일석. 가축생리학. 3판. 서울: 광일문화사. 2000: 272-275.