▸원 저◂

ISSN 1226-2854

토끼 뇌종양 모델에서의 관류 CT 영상에 관한 연구

- Research on Perfusion CT in Rabbit Brain Tumor Model -

중앙대학교 의과대학 의학과[1] · 중앙대학교병원 영상의학과[2] · 한서대학교 방사선학과[3]

하본철[1,2] · 곽병국[1,2] · 정지성[1] · 임청환[3] · 정홍량[3]

— 국문초록 —

VX2 암종을 이식한 토끼 뇌종양 모델에서, perfusion CT(computed tomography, CT)를 이용하여 종양과 정상 뇌조직의 혈류 특성을 알아보고자 하였다. 체중 2.4 ~ 3.0 kg(평균 2.6 kg)의 토끼(New Zealand white rabbit) 수놈 9마리를 대상으로, 토끼 뇌에 VX2 세포 현탁액 1×10^7 cells/ml, 0.1 ml을 이식하고 종양이 5 mm 정도 크기로 자라면 perfusion CT를 시행 하였다. GE사의 AW(advantage windows workstation, version 4.2)로 종양의 용적과 perfusion 값을 산출 하였다. 뇌종양의 평균 용적은 316 ± 181 mm^3 이었고, 가장 큰 종양은 497 mm^3, 가장 작은 종양은 195 mm^3 이었다. 이식된 종양 모두 단일 결절형으로 만들어졌고, 두개강 내로 전이는 발견되지 않았다. perfusion CT에서 종양 중심부의 혈류량(cerebral blood volume, CBV)은 74.40 ± 9.63 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 16.08 ± 0.64 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 15.24 ± 3.23 이었다. 혈류 속도(cerebral blood flow, CBF)는 종양 중심부에서 962.91 ± 75.96 이였고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 357.82 ± 12.82 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 323.19 ± 83.24 이었다. 평균 통과시간(mean transit time, MTT)은 종양 중심부에서 4.37 ± 0.19 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 3.02 ± 0.41 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 2.86 ± 0.22 이었다. 투과성 표면적(permeability surface, PS)은 종양 중심부에서 47.23 ± 25.45 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 14.54 ± 1.60 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 6.81 ± 4.20이었다. 또한, 종양 중심부에서 최고치 도달 시간(time to peak, TTP)은 19.33 ± 0.42 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 16.43 ± 1.72 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 15.14 ± 0.88이었지만 통계적으로 유의하지 않았다. PEI(positive enhancement integral, PEI)은 종양 중심부에서 61.56 ± 16.07 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 12.58 ± 2.61 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 8.26 ± 5.55 이었다. 최대 증가 기울기(maximum slope of increase, MSI)는 종양 중심부에서 13.18 ± 2.81 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 6.99 ± 1.73 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 6.41 ± 1.39 이었다. 최대 감소 기울기(maximum slope of decrease, MSD)는 종양 중심부에서 4.02 ± 1.37 이었고, 종양쪽 정상 뇌조직에서는 4.66 ± 0.83 이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌조직에서는 6.47 ± 1.53 으로 나타났다. 결과적으로 정위적(stereotactic)으로 이식된 종양은 단일 결절형으로 두개강 내에 전이가 없어 정상 조직과 종양 조직의 비교 연구에 적합하며, perfusion CT 에서 얻어진 매개 변수(parameter)들은 종양과 정상 조직의 혈관 관류 상태 차이를 잘 반영해 주었다.

중심 단어 : 관류 CT, VX2 암종, 뇌종양, 혈관성

* 접수일(2012년 5월 7일), 1차 심사일(2012년 5월 10일), 2차 심사일(2012년 6월 5일), 확정일(2012년 6월 19일)

교신저자 : 곽병국, (156-755) 서울특별시 동작구 흑석로 102 번지
중앙대학교병원 영상의학과
TEL : 02-6299-2661, Fax 02-6263-1557
E-mail : kwakbk@cau.ac.kr

* 본 연구는 지식경제부와 한국산업기술재단의 전략기술인력양성사업으로 수행된 연구결과임. 이 논문은2009년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2009-0087953).

Ⅰ. 서 론

대부분의 악성 종양들은 미성숙 조직이 많고, 신생 혈관과 혈관 생성인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)들이 증가하는 특성을 가지지만[1], 뇌종양은 일반적으로 다른 종양에 비해 혈관성(vascularity)이 낮고 항암제에도 잘 반응하지 않는다[2]. 종양에서 혈관 형성은 혈관 내피 세포 성장 인자가 혈관의 내막 세포를 자극 하여 신생 미세 혈관이 급속도로 증가하는 기전에 의한 것으로 종양이 무제한적으로 성장하는데 필수적인 역할을 할 뿐 아니라[3], 다른 장기로 전이(metastasis) 하는데도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[4]. 종양의 혈관성은 종양의 조직 특성을 잘 반영하므로 종양의 혈관성을 정확히 평가하는 것은 암종의 진단과 치료의 평가에 매우 중요하다.

종양의 혈관성을 평가할 수 있는 영상 의학적 방법으로 핵의학 스캔(single photon emission computed tomography, SPECT), 초음파, CT, MRI(magnetic resonance image, MRI) 등이 있다. 핵의학 스캔은 해상도가 낮고 동위원소를 취급해야 하는 번거로움과 고가라는 제한점이 있고[5], 색 도플러 초음파(color doppler sonography)는 미세 혈관을 반영하는 것이 아니라 더 큰 혈관의 혈류에 대한 정보를 반영하기 때문에 혈관 형성 정도를 반영하지 못한다[6]. 반면, CT는 스캔 시간이 빠르고, 뛰어난 공간 분해능과 연속, 반복 스캔을 할 수 있다는 장점이 있고, CT 영상 기법 중 관류 검사는 조기 뇌경색의 허혈 상태를 진단할 수 있을 뿐 아니라 조직의 혈류 및 혈관 투과성에 대한 중요하고 정확한 정보를 제공한다[7]. 또한, 상대적인 값으로 산출되는 MR 관류 검사에 비해 CT 관류 검사는 하운스필드(Hounsfield) 값이라는 절대 값을 구할 수가 있어서 다른 개체와의 비교 연구에 더 효과적이고, 영상에서 얻어진 매개 변수들은 병변의 조직 변화에 대한 정보를 제공 해준다[8].

한편, VX2 암종은 과혈관성의 종양으로 설치류 같은 큰 동물에 어려움 없이 이식할 수 있어 영상 의학적 실험에 많이 사용되고 있고[9], 국소 침윤이 매우 강할 뿐 아니라 급속히 성장하여 인체의 암종과 형태적, 생화학적, 생물학적 양상이 유사하다는 장점이 있다[10].

뇌종양에서 CT 관류 검사는 종양의 혈관성과 투과성에 밀접한 관련이 있을 것으로 판단되나 이에 대한 연구가 많지 않다. 또한 사람을 대상으로 하는 CT 관류 검사는 조영제를 사용해야 한다는 점과, 동일한 부위를 반복적으로 스캔함으로 인한 피폭 선량에 대한 우려가 있어[11], perfusion CT를 이용한 종양의 관류 평가에는 동물 실험의 필요성이 요구 된다.

이에 저자들은 토끼 뇌에 유발시킨 VX2 종양 모델에서, CT 관류 검사를 통하여 VX2 종양과 정상 조직 사이의 관류 특성을 알고자 한다.

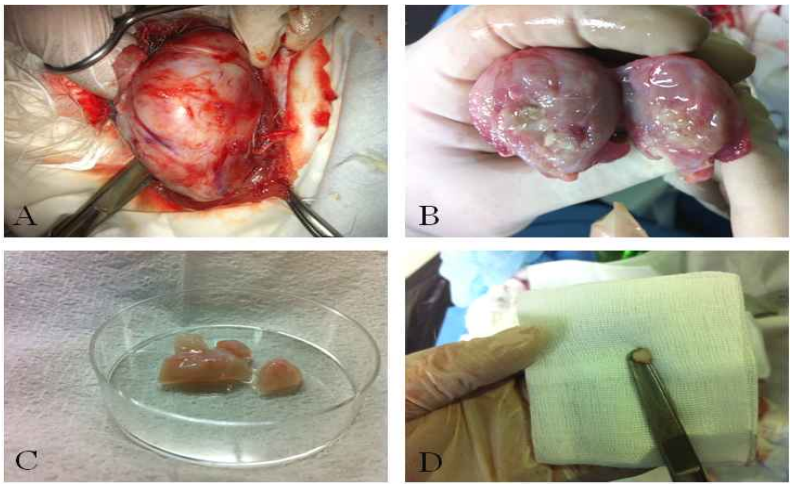
Ⅱ. 연구방법

1. 실험 동물

본 연구자는 중앙대학교 동물실험윤리위원회가 주관하는 실험 동물 사용, 관리 등에 관한 교육을 이수하였으며(제 11-0053호), 중앙대학교병원 연구 윤리 위원회의 동물 관리 및 실험에 관한 규정을 준수하여 진행하였다. 체중 2.4～3.0 kg (평균 체중 2.6kg)의 토끼(New Zealand white rabbit) 수놈 9마리를 대상으로 하였다. 토끼를 18～22℃, 55% 습도, 12시간 간격으로 조명이 조절되는 고식적인 동물 사육실에서 한 마리씩 독립된 우리(cage)에 일정한 사료 및 음수를 공급하며 사육하였다.

2. VX2 세포의 준비

VX2(Kyowa Hako Co. Ltd., Tokyo, Japan) 암종의 세포 현탁액을 RPMI-1640(Rosewell Park Memorial Institute, Rosewell Park, New York, USA) media에 섞어 토끼의 대퇴 근육에 이식하고, 2주 후 부터 이식 부위를 촉진하여 종양의 지름이 약 5 cm 정도 되었을 때 적출하였다. 적출한 종양 덩어리에서 중심부의 괴사조직을 제거하고 바깥쪽의 살아있는 종양 조직만을 채취하여(Fig. 1), 무칼슘 무마그네슘 HBSS(Hanks'balanced salt solution, HBSS : Grand Island Biological Co., NY, USA)에 담고, 종양 조직을 약 1 mm^3 크기로 잘게 잘랐다. 1 mm^3 이하로 자른 종양 덩어리를 체(sieve)에 내려서 세포현탁액을 만들었다. 체에 내린 종양 세포들을 HBSS에 섞어서 1600 rpm의 회전속도로 5분간 원심 분리하여 종양 침사(pellet)를 만든 다음, 10 % FBS(fetal bovine serum , FBS)를 보충한 RPMI-1640 media로 1회 세척 하고, trypan blue 수용액을 이용하여 1 $\times 10^7$ cells/ml의 건강한 종양 세포 현탁액을 멸균주사기에 준비하였다.



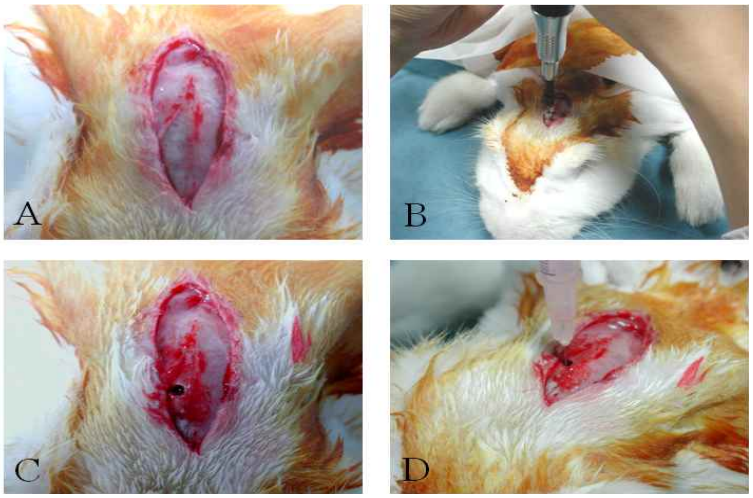
A. Surgical removal of the VX2 tumor implanted in the thigh

B. Cross-section of resected tumors

C. Healthy tissue of the tumor periphery

D. Necrotic tissue of the tumor center

Figure 1 VX2 tumor removal from the host rabbit



A. The incision of scalp and periosteum in the sagittal direction(approximately 2 cm)

B. Burr hole opening on rabbit brain using a hand drill

C. Burr hole located 5 mm from the sagittal suture dextrally and coronal suture anteriorly

D. Inoculation of VX2 tumor suspension that is concentrated 1×10^7 cells/ml, 0.1ml

Figure 2 Inoculation of VX2 tumor in rabbit brain

3. 뇌종양모델의 제작

토끼에 케타라(ketamine hydrochloride, Yuhan Yanghang, Seoul, Korea) 35 mg/kg와 Rompun(xylazine hydrochloride, Bayer Korea, Seoul, Korea) 5 mg/kg의 혼합액을 근육 주사하여 마취하였다. 무균 조작으로 토끼의 두피를 정중앙에서 시상방향으로 2 cm 가량 절개하고 시상봉합에서 우측으로 5 mm, 관상봉합에서 전방으로 5 mm 위치에, 경질막(dura mater)에 손상을 주지 않도록 주의하면서, 전기 핸드 드릴을 사용하여 머리뼈 뚫개구멍(burr hole)을 뚫었다. 뇌 정위 고정기(stereotaxic instrument, David-Kopf, CA, USA)를 이용하여 토끼의 자세를 잡고, VX2 세포 현탁액을 담은 주사기를 경질막에서 수직으로 2 mm 삽입하고 1×10^7 cells/ml, 0.1 ml의 종양 현탁액을 서서히 주입시켰다(Fig. 2). 약 1 분 후 주사기를 빼낸 후, 두피를 봉합하였다.

4. CT perfusion 검사

VX2 종양 세포를 주입 하고 1주일 간격으로 4주까지 CT를 실시하여 종양 크기가 5 mm 이상 되는 토끼를 대상으로 perfusion CT 검사를 시행하였다. 토끼를 마취한 후에 엎드린 자세로 고정하였고, 조영제 주입을 위해 토끼 귀의 가장자리 정맥(marginal vein) 혈관을 확보하였다. Ultravist 370(Schering AG, Berlin, Germany) 조영제를 3 ml/kg의 용량과 2 ml/sec의 속도로 자동 주입기(Liebel-Flarsheim CT 9000, Tyco Healthcare, Mallinckrodt, MO, USA)를 이용하여 주입하고, 5초 후에 영상을 얻기 시

작하였다. 사용한 장비는 64-slice MDCT(multi-detector computed tomography) scanner (LightSpeed 16, GE medical systems, Milwaukee, WI, USA)이었고, 촬영 조건은 scan type : Cine scan, slice thickness : 5 mm/4i(total 20 mm), 1 sec speed, 80 kV, 150 mA의 촬영 조건과 512×512 matrix, SFOV : head(25 cm), standard algorithm을 사용하였다. 스캔 된 데이터를 GE사의 Advantage Windows Workstation V. 4.2(GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA : 이하 AW)으로 전송하였다.

5. 종양의 용적 산출

CT 스캔으로 얻어진 영상을 GE사의 AW로 전송 하였다. 2.5 mm(5 mm/4i) slice thickness로 얻어진 CT 영상에서 종양의 경계면을 따라 관심영역(regions of interest, ROI) 을 그리는 방법으로 종양의 면적을 산출하였다. 각 절편에서 V = S×A(V : volume, S : slice thickness, A : area)의 공식을 이용하여 용적을 구하고, 각 절편(slice) 영상에서 얻어진 용적을 모두 합산하여 전체 종양의 용적으로 산출 하였다.

6. Perfusion 값 측정

GE사의 AW 4.2에 탑재되어 있는 CT perfusion 3 program에서 tumor protocol 과 standard protocol을 이용하여 CT perfusion 값을 측정하였다. 먼저 먼쪽 온목동맥(distal common carotid artery)을 유입동맥으로 정하고, 속목정맥(internal jugular vein)을 유출 정맥으로 정하였다(Fig. 3). 관심영역의 위치는 조영 증강이 가장 많이 되는 종양의 중심부, 종양이 있는 쪽의 정상 뇌 실질 조직, 그리고 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서 그렸고, 그 값의 평균에 영향을 미치는 것을 피하기 위하여 큰 혈관이나 뇌실, 뇌조가 포함되지 않도록 주의 하였다(Fig. 4). 이와 같은 방법으로 tumor protocol 에서 CBV (cerebral blood volume, CBV), CBF(cerebral blood flow, CBF), MTT(mean transit time, MTT) 그리고 PS(permeability surface, PS) 값을 얻었고, standard protocol에서는 TTP(time to peak, TTP), PEI(positive enhancement integral, PEI), MSI(maximum slope of increase, MSI) 그리고 MSD(maximum slope of decrease, MSD) 값을 얻었다.

Figure 3 Define of entry artery and braining vein for tumor protocol processing at perfusion CT

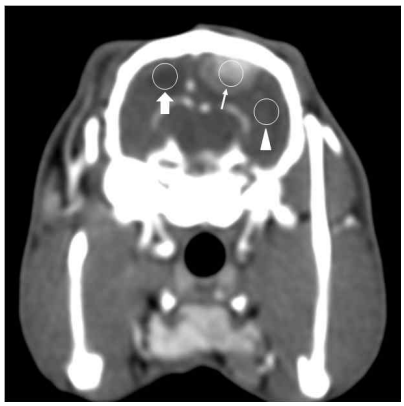


Figure 4 The ROI location of tumor core(arrow), ipsilateral normal brain(arrow head), and contra-lateral normal brain(thick arrow) are defined

7. 통계

측정한 각 값들은 평균치와 표준편차(mean ± standard deviation)로 표시하였다. 데이터 분석은 SPSS(ver. 12.0, IBM, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 분석 방법은 종양 중심부와 종양쪽 정상 뇌 실질 조직, 그리고 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서 각각 측정한 값들에 대해 Kruskal-Wallis test로 유의성을 검정 하였다($p \leq 0.05$).

Ⅲ. 결 과

모두 9마리의 토끼의 뇌에 VX2 종양이 성공적으로 이식되었다.

1. 종양의 용적

9마리의 토끼에서 자란 뇌종양의 평균 용적 은 316 ± 181 mm^3이었고, 가장 큰 종양은 497 mm^3,가장 작은 종양은 195 mm^3이었다.

2. CT 소견

이식된 종양은 9마리의 토끼 모두에서 단일 결절형 종양으로 만들어 졌고, 두개강 내에서 전이성 암종은 발견되지 않았다. 9마리의 토끼에서 모두 종양에 의한 midline shift 소견을 보였고, 2마리의 토끼에서는 뇌수종(hydrocephalus) 소견이 보였다. 조영제 주입 전 영상에서 암종은 정상 뇌 실질 조직보다 고음영으로 보였으며, 조영 증강 CT에서는 급격한 조영 증강 소견을 보였다. 조영 증강 정도는 9마리 중 6마리에서 종양 전체가 골고루 hyper enhancement 되는 소견을 보였고, 3마리에서는 종양의 중심부는 hypo enhancement의 소견을, 그리고 종양 주변부에서는 완만한(mild enhancement) 조영 증강 소견을 보였다.

3. Perfusion CT 소견

Tumor protocol로 분석한 관류 CT의 소견은, 종양 중심부에서의 혈류량(CBV)이 74.40 ± 9.63이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 16.08 ± 0.64이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 15.24 ± 3.23으로 측정되었다. 종양쪽과 반대쪽 정상 조직에서의 혈류량은 비슷하게 보였으나(p=1.00) 종양 중심부의 혈류량은 종양쪽 정상 뇌 실질 조직 보다 4.64배, 반대쪽 정상 뇌 실질 조직 보다는 4.88배 많게 나왔다(p=0.00). 그러나 또한, 혈류 속도(CBF)는 종양 중심부에서 962.9 ± 75.96였고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 357.82 ± 12.82이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 부위에서는 323.19 ± 83.24였다. 종양쪽과 반대쪽 정상 조직에서는 비슷한 혈류속도를 보였으나(p=0.539), 종양 중심부는 양쪽 정상 조직에 비해 약 3배 정도 혈류속도가 빨랐다(p=0.00). 그리고 평균 통과시간(MTT)은 종양 중심부에서 4.37 ± 0.19이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 부위에서는 3.02 ± 0.41이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 부위에서는 2.86 ± 0.22로 종양 중심부의 평균 통과시간은 종양쪽 정상 조직에 비해 1.44배 길었고(p=0.01), 종양 반대쪽 정상 조직에 비해서는 1.52배 길었다(p=0.02). 그러나 양쪽 두 정상 조직간에서는 통계적으로 유의하지 않았다(p=1.00). 투과성 표면적(PS)은 종양 중심부에서 47.23 ± 25.45이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 14.54 ± 1.60이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 6.81 ± 4.20으로 나타났다. 종양 중심부의 투과성 표면적은 종양쪽 정상 뇌 실질 조직보다는 3.24배 높았고(p=0.00), 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직 보다는 6.93배 높게 나왔다(p=0.00). 종양쪽과 종양 반대쪽 정상 조직 간의 투과성 표면적은 종양쪽 정상 조직이 반대쪽 정상 조직에 비해 2.13배 높게 나왔다(p=0.14)(Table 1).

Standard protocol로 분석한 관류 CT의 소견은, 종양 중심부에서의 최고치 도달 시간(TTP) 은 19.33 ± 0.42이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 16.43 ± 1.72이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 15.14 ± 0.88로 측정 되었다. 최고치 도달 시간은 미미한 차이로 종양쪽 정상 조직이 반대쪽 정상 조직보다 길게 나왔지만 종양 중심부에서는 정상 조직에 비해 1.27배 길게 나왔다. 하지만 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.058). 또한, PEI는 종양 중심부에서 61.56 ± 16.07이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 12.58 ± 2.61이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 8.26 ± 5.55이었다. PEI는 종양 중심부가 종양쪽 정상 부위에 비해 4.85배(p=0.00), 종양 반대쪽 정상 부위에 비해서는 8.45배 많았다(p=0.00). 양쪽 정상 조직 간에서는 종양쪽 정상 조직이 반대쪽 정상 조직에 비해 1.52배 많았다(p=0.36). 그리고 최대 증가 기울기(MSI) 는 종양 중심부에서 13.18 ± 2.81이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 6.99 ± 1.73이었

Table 1 Perfusion value using of tumor protocol on Perfusion 3 program (N=9)

	Tumor	Ipsilateral	Contralateral	x^2	p−value
rCBV	74.40 ± 9.63	16.08 ± 0.64	15.24 ± 3.23	17.69	0.000
rCBF	962.91 ± 75.96	357.82 ± 12.82	323.19 ± 83.24	18.71	0.000
rMTT	4.37 ± 0.19	3.02 ± 0.41	2.86 ± 0.22	12.54	0.002
PS	47.23 ± 25.45	14.54 ± 1.60	6.81 ± 4.20	21.71	0.000

rCBV : relative cerebral blood volume, rCBF : relative cerebral blood flow, rMTT : relative mean transit time, PS : permeability surface

Table 2 Perfusion value using of standard protocol on Perfusion 3 program (N=9)

	Tumor	Ipsilateral	Contralateral	x^2	p-value
TTP	19.33 ± 9.63	16.43 ± 0.64	15.14 ± 3.23	5.70	0.058
PEI	61.56 ± 75.96	12.58 ± 12.82	8.26 ± 83.24	20.57	0.000
MSI	13.18 ± 0.19	6.99 ± 0.41	6.41 ± 0.22	15.66	0.000
MSD	4.02 ± 25.45	4.66 ± 1.60	6.47 ± 4.20	10.69	0.050

TTP : time to peak, PEI : positive enhancement integral, MSI : maximum slope of increase, MSD : maximum slope of decrease

으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 6.41 ± 1.39 이었다. 최대 증가 기울기는 양쪽 정상 부위에서는 비슷하게 보였으나(p=1.00) 종양 중심부에서는 정상 조직에 비해 2.05배 높았다(p=0.00). 최대 감소 기울기(MSD)는 종양 중심부에서 4.02 ± 1.37이었고, 종양쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 4.66 ± 0.83이었으며, 종양 반대쪽 정상 뇌 실질 조직에서는 6.47 ± 1.53으로 나타났다. 최대 감소 기울기는 종양 중심부에 비해 종양 반대쪽 정상 조직에서 1.60배 높았다(p=0.01). 하지만 종양 중심부와 종양쪽 정상 조직 간에는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.80) (Table 2).

Ⅳ. 고 찰

CT 관류 검사의 원리는 특정 구조물에 대해 동일한 위치에서 연속적으로 하운스필드 단위(Hounsfield unit, HU)를 측정함으로써 시간과 조영제의 농도에 관한 정확한 곡선을 얻는 것이다[12]. 이 곡선은 시간의 변화에 따른 조영제 양의 변화를 반영할 수 있어 암종의 생리적 변화뿐 아니라 기능에 관한 정보도 얻을 수 있다[13]. 뇌종양의 수술 전 평가에 있어서 관류 강조 MRI(perfusion weighted image, PWI)나 perfusion CT 는 중요한 진단 요소로, 관류 매개 변수(CBV, CBF, MTT, PS등)를 통하여 BBB(brain-blood barrier, BBB)의 파괴 정도를 짐작할 수 있어 종양의 병기(grade), 치료 반응들을 평가 할 수 있다[14-15]. 따라서 perfusion CT에서 제공 되는 매개 변수들에 대한 정확한 해석은 병태를 진단하는데 있어서 중요하다.

지금까지, 사람의 뇌종양을 대상으로 하는 perfusion CT에 대한 연구는 많이 진행 되어왔다. 그러나 아직 영상 진단 장비가 세포 단위까지 완벽하게 영상화 하지 못하고, 종양에 대해서도 연구할 과제가 많이 남아있어 동물 실험은 향후에도 지속될 전망이다.

아울러, 이 실험에서 저자들이 시도한 토끼 뇌에 직접 VX2 종양을 심는 방법에서도 성공적으로 뇌종양이 만들어 졌고, 이 방법으로 이식된 종양은 단일 결절형의 형태를 유지하며 두개강 내로 전이가 없어 종양과 정상 뇌조직간의 비교 연구에 적합하다고 사료된다. 그러나, 이 실험에서 두개강 내의 전이가 발견되지 않은 것은, 종양의 크기가 5 mm 정도에 실험을 개시하고 바로 이어서 동물을 희생 시켰기 때문으로 사료되며, 종양이 더 커지면서 두개강 내로 전이가 있을지는 향후 실험을 통해 밝혀야 하겠다.

Perfusion CT를 통해 얻어진 매개 변수 간에는 수학적인 연관관계가 있다. 따라서 각 매개 변수 간의 연관 관계를 명확히 알고, 매개 변수 값들을 잘 조합 해보면 종양 조직의 상태를 미루어 짐작 할 수 있다. 이번 실험에서도 종양과 정상 부위에서의 혈류량이 약 5배의 차이를 보였고. 혈류 속도에서는 종양이 정상 조직에 비해 약 3배 빠르게 나타나 종양과 정상 조직 간의 관류 특성을 잘 반영해 주었다.

종양 중심부에서 CBV, CBF,가 정상 조직에 비해 두드러지게 올라가 있는 것은 종양의 특성 중 하나인 과혈관성 조직을 형성하는 생리적 기전에 잘 부응하는 결과이다.

또한, 투과성 표면적(PS)은 조영제가 수조와 같은 모세혈관 내피로의 스며드는 확산 계수와 연관이 있고, PS = −CBF.ln(1−E)식으로도 표현 할 수 있다(E = extraction fraction). Extraction fraction은 조영제가 혈관 내 공간에서 혈관 외 공간으로 유출되는 정도를 말한다. 투과성 표면적은 혈액뇌장벽(BBB)의 파괴나 종양의 전이(metastasis) 등에 의한 조직 내에 조영제가 정체 되어 있는 것을 반영하는 것으로 ml/100g/min으로 나타낼 수 있다[16]. 이 실험에서도 투과성 표면적은 종양에서 종양 반대쪽 정상 조직에 비해 6.93배 높게 나와 종양에 의한 혈액뇌장벽의 파괴가 많이 진행 되어 있음을 짐작할 수 있다. 그리고 종양쪽과 종양 반대쪽 정상 조직을 비교해 보면 종양쪽의 정상 조직이 반대쪽 정상 조직에 비해 2.13배 높게 나왔다. 이는 종양쪽 정상 조직으로의 침윤

이 반대쪽 정상 조직으로 침윤 하는 것보다 쉬운 위치적 요건 때문으로 풀이 된다.

종양 조직은 정상 조직에 비해 평균 통과 시간(MTT)이 약 2배정도 길게 나타났다. 따라서 종양 조직내에서의 혈류 특성은 혈액을 많이 가지고 있고 전체적인 혈류의 속도는 정상 조직에 비해 빠르나 종양 전체를 통과하는 시간은 다소 느리게 보여진다.

PEI는 조영제를 주입하고 일정한 시간 동안 얻어진 시간-농도 곡선(time-density curve, TDC) 에서 사용자가 지정한 범위를 적분한 면적으로 계산되므로 CBV와 비슷한 개념으로 생각된다. Tumor protocol에서 얻은 CBV값이 종양 중심부에서 74.40±9.63이었고, standard protocol 에서 얻은 PEI 값은 61.56±16.07로 두 값이 서로 상이하지 않았고, 양쪽 정상 부위에서도 두 값은 비슷한 양상을 보였다.

TTP는 조영 증강 되는 시점부터 최고 조영 증강 될 때까지 걸리는 시간이다. 이 실험에서는 종양 조직와 정상 두 조직간에 통계적으로 유의하지 않게 나왔다.

MSI는 시간-농도 곡선의 급격히 조영 증강 되는 부분에서 MSI 알고리즘에 의해 특정한 값으로 산출된다. 이는 시간-농도 곡선에서 HU 변화량/sec로 표현되며, 종양 중심부에서는 CBV, CBF, PEI값과 같이 MSI 값이 정상 조직에 비해 두드러지게 높은 것은 혈액이 많이, 빠르게 종양 조직으로 유입되는 것을 암시한다. 반면, MSD는 정상 조직(6.47±1.53)이 종양 조직(4.02±1.37)에 비해 더 빨리 감소하는 것으로 나타나, 정상 조직이 종양 조직 보다 정맥으로의 혈액 배출이 빠르다는 것을 알 수 있었다.

V. 결 론

이 실험을 통해 VX2 종양을 토끼의 뇌에 성공적으로 이식 시킬 수 있었고, 뇌 정위적인 방법으로 종양을 이식했을때 종양의 크기가 5 mm 이하에서는 두개강 내로의 전이가 없어서 종양 조직과 정상 조직 간의 비교 연구에 적합하고, perfusion CT 에서 얻어진 매개 변수들은 종양과 정상 조직의 혈관 관류 상태 차이를 잘 반영해 주었다.

참 고 문 헌

1. Scoazec JY: Angiogenesis in neuroendocrine tumors : therapeutic applications, euroendocrinology, Epub ahead of print, 2012
2. Derek A Wainwright, Pragati Nigam, Bart Thaci, Mahua Dey, Maciej S Lesniak: Recent develop-ments on immunotherapy for brain cancer, Expert Opin Emerg Drugs, 17(2), 181-202, 2012
3. J. Denekamp, B. Hobson: Endothelial-cell pro-liferation in experimental tumours, Br J Cancer, 46(5), 711-720, 1982
4. Eiró N, Vizoso FJ: Inflammation and cancer, World J Gastrointest Surg, 27;4(3), 62-72, 2012
5. Mooteri S, Rubin D, Leurgans S, Jakate S, Drab E, Saclarides T: Tumor angiogenesis in primary and metastatic colorectal cancers, Dis Colon Rectum, 39(10), 1073-1080, 1996
6. Villena-Heinsen C, Ertan AK, Tossounidis I, Holländer M, König J, Schmidt W: Diagnostic val-ue of color Doppler ultrasound in breast tumors, Geburtshilfe Frauenheilkd, 55(10), 541-547, 1995
7. Miles KA, Leggett DA, Kelley BB, Hayball MP, Sinnatamby R, Bunce I: In vivo assessment of neovascularization of liver metastases using per-fusion CT, Br J Radiol, 71(843), 276-281, 1998
8. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD: Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications, J Neuroradiol, 35(5), 253-260, 2008
9. 김영훈, 한준구, 정진욱 등: 실험적으로 유발한 가토 VX2 암종의 종양 혈관: 조영 증강 출력 도플러 초음파 및 혈관 조영술 소견과 병리조직학적 소견과의 비교, 대한방사선의학회지, 46, 495-504, 2002
10. 정용연, 강형근, 윤 웅 등: 간VX2 암종의 맥관형성 평가: 관류 CT의 유용성, 대한방사선의학회지, 49, 33-41, 2003
11. Hirata M, Sugawara Y, Fukutomi Y et al : Measurement of radiation dose in cerebral CT perfusion study, Radiat Med, 23(2), 97-103, 2005
12. 은성종, 김영근: 급성 뇌경색 환자에서 Deconvolution perfusion CT의 유용성 : Diffusion MRI와 비교, 방사선기술과학, 26(3), 25-31, 2003
13. Rydberg J, Buckwalter KA, Caldemeyer KS, et al. Multisection CT:scanning techniques and clinical applications, Radiographics, 20, 1787-1806, 2000
14. Xyda A, Haberland U, Klotz E, et al: Brain vol-

ume perfusion CT performed with 128 detector row CT system in patients with cerebral gliomas : a feasibility study, Eur Radiol, 21(9), 1811-1819, 2011
15. 배성진, 이영주, 장혁원: 뇌종양의 등급분류를 위한 관류 자기공명영상을 이용한 투과성영상(Permeability Map)의 유용성 평가, 방사선기술과학, 32(3), 325-334, 2009
16. Ramli N, Rahmat K, Mah E, Waran V, Tan L, Chong H: Use of permeability surface area product to differentiate intracranial tumours from abscess, Biomed Imaging Interv J, 5(1), e6, 2009

• Abstract

Research on Perfusion CT in Rabbit Brain Tumor Model

Bon-Chul Ha[1,2] · Byung Kook Kwak[1,2] · Jisung Jung[1] · Cheong-Hwan Lim[3] · Hong-Ryang Jung[3]

[1] *Graduate school of Medicine, Chung-Ang University*

[2] *Dept. of Diagnostic Radiology, Chung-Ang University Hospital*

[3] *Dept. of Radiological Science, Hanseo University*

We investigated the vascular characteristics of tumors and normal tissue using perfusion CT in the rabbit brain tumor model. The VX2 carcinoma concentration of 1×107 cells/ml(0.1 ml) was implanted in the brain of nine New Zealand white rabbits (weight: 2.4 kg-3.0 kg, mean: 2.6 kg). The perfusion CT was scanned when the tumors were grown up to 5 ㎜.

The tumor volume and perfusion value were quantitatively analyzed by using commercial workstation (advantage windows workstation, AW, version 4.2, GE, USA). The mean volume of implanted tumors was 316±181 mm^3, and the biggest and smallest volumes of tumor were 497 mm^3 and 195 mm^3, respectively. All the implanted tumors in rabbits are single-nodular tumors, and intracranial metastasis was not observed. In the perfusion CT, cerebral blood volume (CBV) were 74.40±9.63, 16.08±0.64, 15.24±3.23 ml/100g in the tumor core, ipsilateral normal brain, and contralateral normal brain, respectively ($p \leqq 0.05$). In the cerebral blood flow (CBF), there were significant differences between the tumor core and both normal brains ($p \leqq 0.05$), but no significant differences between ipsilateral and contralateral normal brains (962.91 ± 75.96 vs. 357.82 ± 12.82 vs. 323.19 ± 83.24 ml/100g/min). In the mean transit time (MTT), there were significant differences between the tumor core and both normal brains ($p \leqq 0.05$), but no significant differences between ipsilateral and contralateral normal brains (4.37 ± 0.19 vs. 3.02 ± 0.41 vs. 2.86 ± 0.22 sec). In the permeability surface (PS), there were significant differences among the tumor core, ipsilateral and contralateral normal brains (47.23±25.45 vs. 14.54 ± 1.60 vs. 6.81 ± 4.20 ml/100g/min)($p \leqq 0.05$). In the time to peak (TTP) were no significant differences among the tumor core, ipsilateral and contralateral normal brains. In the positive enhancement integral (PEI), there were significant differences among the tumor core, ipsilateral and contralateral brains (61.56 ± 16.07 vs. 12.58 ± 2.61 vs. 8.26 ± 5.55 ml/100g). ($p \leqq 0.05$). In the maximum slope of increase (MSI), there were significant differences between the tumor core and both normal brain($p \leqq 0.05$), but no significant differences between ipsilateral and contralateral normal brains (13.18±2.81 vs. 6.99±1.73 vs. 6.41±1.39 HU/sec). Additionally, in the maximum slope of decrease (MSD), there were significant differences between the tumor core and contralateral normal brain($p \leqq 0.05$), but no significant differences between the tumor core and ipsilateral normal brain(4.02 ± 1.37 vs. 4.66 ± 0.83 vs. 6.47 ± 1.53 HU/sec). In conclusion, the VX2 tumors were implanted in the rabbit brain successfully, and stereotactic inoculation method make single-nodular type of tumor that was no metastasis in intracranial, suitable for comparative study between tumors and normal tissues. Therefore, perfusion CT would be a useful diagnostic tool capable of reflecting the vascularity of the tumors.

Key Words : Perfusion CT, VX2 carcinoma, Brain tumor, Vascularity