

논문 2015-52-2-21

MRI sequence에 따른 GBCA 몰농도별 반응에 대한 정량적 분석

(Quantitative Analysis of GBCA Reaction by Mol Concentration
Change on MRI Sequence)

정 현 근*, 정 현 도**, 김 호 철**

(Hyun Keun Jeong, Hyun Do Jeong, and Ho Chul Kim[©])

요 약

본 논문에서는 GBCA(Gadolinium Based Contrast Agent)를 이용한 MRI 검사 시 다양한 MR 시퀀스에 따른 GBCA 몰농도별 조영증강 변화를 알아보기 위해 자체 제작한 MR 팬텀을 사용하여 정량적으로 평가 분석하고자 하였다. MR 팬텀을 제작하기 위해 28개의 용기에 500 mmol Gadoteridol을 saline과 혼합하여 각각 500 부터 0 mmol 까지 몰농도를 서로 다르게 하였다. 제작된 MR phantom을 1.5T MRI 장비에서 물리학적 기전이 서로 다른 T1 SE, T2 FLAIR, T1 FLAIR, 3D FLASH, T1 3D SPACE, 3D SPCIR 시퀀스로 스캔하여 신호강도 변화를 측정 한 후 비교 분석 하였다. T1 Spin echo는 Total SI(Signal Intensity)가 15608.7, Max peak는 1 mmol에서 1352.6, T2 FLAIR는 Total SI가 9106.4, Max peak는 0.4 mmol에서 1721.6, T1 FLAIR에서는 Total SI가 20972.5, Max peak는 1 mmol에서 1604.9, 3D FLASH는 Total SI가 20924.0, Max peak는 40 mmol에서 1425.7, 3D SPACE 1mm는 Total SI가 6399.0, Max peak는 3 mmol에서 528.3, 3D SPACE 5mm는 Total SI가 6276.5, Max peak는 2 mmol에서 514.6, 3D SPCIR의 경우는 Total SI가 1778.8, Max peak는 0.4 mmol에서 383.8의 신호강도를 보였다. T1 SE를 포함한 대부분의 시퀀스에서 몰농도가 높았을 때 보다는 대체적으로 일정이상 희석이 이루어진 비교적 낮은 농도에서 높은 신호강도를 보였다. 또한 서로 다른 물리학적 기전의 다양한 MR시퀀스에서 GBCA의 조영증강 패턴 역시 모두 달랐다. 본 연구를 통해 얻어진 시퀀스에 따른 GBCA 농도별 반응에 대한 정량적 데이터를 통하여 실제 임상에서의 조영증강검사에 있어서 효율적인 MR검사 프로토콜에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

Abstract

In this paper, we introduce how to change the reaction rate as mol concentration when we scan enhanced MRI with GBCA(Gadolinium Based Contrast Agent), Also show the changing patterns depending on diverse MRI sequences which are made by different physical principle. For this study, we made MRI phantom ourselves. We mixed 500 mmol Gadoteridol with Saline in each 28 different containers from 500 to 0 mmol. After that, MR phantom was scanned by physically different MRI sequences which are T1 SE, T2 FLAIR, T1 FLAIR, 3D FLASH, T1 3D SPACE and 3D SPCIR in 1.5T bore. The results were as follows : *T1 Spin echo's Total SI(Signal Intensity) was 15608.7, Max peak was 1352.6 in 1 mmol. *T2 FLAIR's Total SI was 9106.4, Max peak was 0.4 1721.6 in 1 mmol. *T1 FLAIR's Total SI was 20972.5, Max peak was 1604.9 in 1 mmol. *3D FLASH's Total SI was 20924.0, Max peak was 1425.7 in 40 mmol.

*3D SPACE 1mm's Total SI was 6399.0, Max peak was 528.3 in 3 mmol. *3D SPACE 5mm's Total SI was 6276.5, Max peak was 514.6 in 2 mmol. *3D SPCIR's Total SI was 1778.8, Max peak was 383.8 in 0.4 mmol. In most sequences, High signal intensity was shown in diluted lower concentration rather than high concentration, And also graph's max peak and pattern had difference value according to the each different sequence. Through this paper which have quantitative result of GBCA's reaction rate depending on sequence, We expect that practical enhanced MR protocol can be performed in clinical field.

Keyword : Gadolinium, GBCA, mol concentration, MRI sequence, enhance rate, Gadoteridol

* 정희원, 고려대학교 의용과학대학원 의료영상공학과
(Department of Medical Imaging of Engineering, The Graduate School of Bio-Medical Science, Korea University)

** 정희원, 한국인지및생물심리학회(Korean Society for Cognitive & Biological Psychology)
을지대학교 보건과학대학 방사선학과(Department of Radiological Science, Eulji University)

© Corresponding Author(E-mail: tiger1005@gmail.com)

접수일자: 2014년12월24일, 수정일자: 2015년01월19일, 게재확정: 2015년01월29일

I. 서 론

원자번호 64번의 금속성 물질인 가돌리늄은 자장에 민감하게 반응하는 상자성 물질로 독성이 매우 강한 특성을 지니고 있다. 이런 강한 독성 때문에 임상에서는 가돌리늄 원자에 리간드를 결합시킨 킬레이트 구조로 안정화하여 환자에게 투약 된다. 이렇게 안정화하여 투약된 GBCA는 불활성 상태로 자장 내 상자성 효과만 얻은 후 인체 내 신장을 통하여 배출된다. 이때 체내에 투약된 GBCA는 인체 내 H₂O분자 중 H₁ spin과 결합하여 R₁ relaxation time을 줄여주게 되는데, 이는 가돌리늄과 결합하지 않은 H₁ spin에 비해 MR영상에서 높은 신호강도를 보여주게 된다^[1~3]. 이러한 이유로 가돌리늄 조영제는 MR 검사의 진단학적 목적으로 널리 사용되고 있다.

세계적으로는 약 9여종의 공식적인 오리지널 가돌리늄 조영제가 시판되고 있다^[4~5]. 국내에서는 일부 generic 약제도 출시되어 있어 요즘은 다양한 MR조영제를 임상에서 사용하고 있는 상황이다. 2000년도 후반 들어서는 국내외에서 macrocyclic 구조의 GBCA가 많이 이용되어지고 있는데, 그 배경에는 2000년도 전후로 이슈가 되었던 가돌리늄에 의한 신원성 전신 섬유증(Nephrogenic Systemic Fibrosis; NSF) 발생이 그 원인이라고 할 수 있다^[6]. 2012년 ECR(European Congress of Radiology) 보고 자료에 따르면 linear구조가 macrocyclic구조에 비해 월등히 높은 NSF발생을 보이고 있으며^[7], 또한 ESUR guideline 및 FDA 권고안을 통해 관련내용을 확인해 볼 수 있다^[4]. 국내 역시 linear 구조의 MR조영제 사용에 따른 NSF보고 사례가 있다^[8~9]. 이러한 이유로 현재는 국내 대부분의 임상현장에서 macrocyclic GBCA 사용을 선호하고 있는 상황이다.

더불어 요즘은 macrocyclic 구조의 고농도 조영제도 시장에 출시되고 있어^[3], 과연 MR조영제가 CT의 Iodine 조영제 같이 gadolinium의 농도가 높아야 영상 품질의 향상에 영향을 미치는지도 재고해 봐야 할 부분이다. 즉, MR조영제의 희석 정도에 따른 조영증강율의 변화를 정량화된 수치로 파악해볼 필요가 있다.

또한 기술적으로는 기존의 T₁ SE 시퀀스를 벗어나 IR(Inversion Recovery) 계열에서도 조영증강검사에 있어 효율적이라는 내용들이 발표되면서 임상에서 많이

이용되고 있다^[10]. 이 또한 정량화된 팬텀 분석 데이터를 통하여 반응 정도를 구체적인 수치로 표현해야 할 필요성도 있다. 더불어 최근에는 advanced MR장비 등이 출시되면서 기존의 SE(Spin Echo), TSE(Turbo Spin Echo), GE(Gradient Echo)등의 conventional 2D기법들 외에 3D 시퀀스들의 영상발전이 지속적으로 이루어졌다^[1, 11~18]. Spoiled Gradient Echo, Steady State Gradient Echo 또는 MP-RAGE 더 나아가 가변 Flip angle을 활용한 TSE기법인 3D SPACE, Contrast angio 검사에 사용되는 3D FLASH 그리고 3D SPCIR 등 그 외 다수의 3D 시퀀스들이 임상에서 다양하게 사용되고 있다.

3 Dimension sequence는 3D voxel 원리를 이용하여 영상을 얻기 때문에 높은 SNR을 보여주는데, 이는 기존의 Spin Echo, FLAIR에서만 추출했던 MR에서의 T₁ effect 또는 water sat effect를 지닌 영상을 1mm 이하의 thin section과 multi slice로 짧은 시간 안에 검사가 가능한 큰 장점이 있다. Thin section의 slice를 이용해 한 번의 검사를 통해 SAG, COR, TRS등의 다방향 post processing이 가능하기 때문에 임상에서는 섬세한 해부학적 구조를 보기 위해 조영증강이후 T₁ 3D SPACE, 3D SPCIR등을 판독에 이용하고 있는 추세이다.

그러나 과연 이런 시퀀스들이 조영증강검사에 있어서도 conventional SE 또는 T₂ FLAIR와 동일한 조영증강효과를 보일 수 있는지에 대해서 정량화된 수치로는 밝혀진 바가 없으며, 이에 가돌리늄조영제가 MR장비에서 올바르게 사용되고 있는지에 대해서 되돌아볼 필요가 있다. 기존에 선행되었던 연구들은 아직까지 이런 부분에 대한 자료가 미비하기 때문에 본 연구를 통하여 자체 제작한 MR 팬텀 테스트로서 정량적으로 평가 분석하고자 하였다. 그 이유는 현재 임상에서 사용 중인 MR 시퀀스의 물리학적 기전은 모두 다르고, 이에 따른 GBCA반응도 서로 다를 것으로 보기 때문이다.

따라서 본 연구에서는 가돌리늄 조영제의 몰 농도를 달리하여 주로 MR조영 검사에서 많이 사용하는 다양한 시퀀스에서 조영증강 반응정도를 확인하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. MR Phantom

가. GBCA(Gadolinium Based Contrast Agent) 약제는 0.5 mol gadolinium 조영제인 Gadoteridol (ProHance; Bracco, Milan, Italy)를 사용하였다.

Gadoteridol은 gadolinium을 포함하는 nonionic, macrocyclic 화학구조를 가진 MRI조영제로서 다음과 같은 특성을 지닌다^[4~6].

- 1) Molecular weight = 558.7 g/mol
- 2) Osmolality (mOsmol/kg, 37) = 630 mOsm/kg
- 3) Viscosity (cP, 37) = 1.3 mPas
- 4) Relaxivity (1.5T - r1 mM⁻¹ s⁻¹) = 4.1
- 5) Maximum adult dose(mmol/kg) = triple dose
- 6) Thermodynamic Stability constant (pH=1.0) = 23.8
- 7) Conditional Stability (pH=7.4) = 17.1
- 8) Indication = CNS, whole body

나. MR Phantom 제작

그림 1과 같이 비자성체의 bottle (diameter: 29mm)이 28개 삽입된 하나의 MR phantom을 제작하였으며, 1번부터 28번까지의 각각의 bottle에는 몰 concentration을 모두 달리하여, Gadoteridol 과 saline을 서로 혼합하였다.

표 1에는 1번부터 28번 각각의 bottle에 대한 몰농도 및 GBCA의 혼합비율을 표기하였다. 하나의 bottle에는 saline과 Gadoteridol의 총량을 30 ml로 정하였고, 1번부터 28번까지의 각 bottle에는 Gadoteridol을 각각 30, 24, 18 ml부터 0.024, 0.012, 0 ml까지 주입하였다. 이에 따른 비율에 맞춰 Saline을 0, 6, 12 ml부터 29.98, 29.99, 30 ml순으로 각 용기에서 서로 혼합하였다. 이를 몰농도로 계산하면 1번부터 28번까지 500, 400, 300-0.4, 0.2, 0 mmol에 해당하며, 이는 500 mmol을

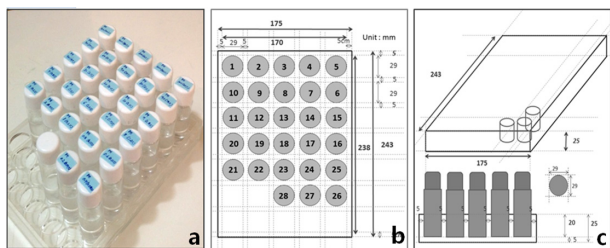


그림 1. MR 팬텀
(a) 실사, (b, c) 제작도면
Fig. 1. MR phantom.
(a) picture, (b, c) drawing

표 1. mol 농도와 GBCA 비율
Table 1. Mol concentration and GBCA rate.

Number	Total (ml)	Saline (ml)	GBCA(ml)	mol	mmol	GBCA rate (%)
1	30	0.00	30	0.5	500	100.00%
2	30	6.00	24	0.4	400	80.00%
3	30	12.00	18	0.3	300	60.00%
4	30	18.00	12	0.2	200	40.00%
5	30	24.00	6	0.1	100	20.00%
6	30	24.60	5.4	0.09	90	18.00%
7	30	25.20	4.8	0.08	80	16.00%
8	30	25.80	4.2	0.07	70	14.00%
9	30	26.40	3.6	0.06	60	12.00%
10	30	27.00	3	0.05	50	10.00%
11	30	27.60	2.4	0.04	40	8.00%
12	30	28.20	1.8	0.03	30	6.00%
13	30	28.80	1.2	0.02	20	4.00%
14	30	29.40	0.6	0.01	10	2.00%
15	30	29.46	0.54	0.009	9	1.80%
16	30	29.52	0.48	0.008	8	1.60%
17	30	29.58	0.42	0.007	7	1.40%
18	30	29.64	0.36	0.006	6	1.20%
19	30	29.70	0.3	0.005	5	1.00%
20	30	29.76	0.24	0.004	4	0.80%
21	30	29.82	0.18	0.003	3	0.60%
22	30	29.88	0.12	0.002	2	0.40%
23	30	29.94	0.06	0.001	1	0.20%
24	30	29.95	0.048	0.0008	0.8	0.16%
25	30	29.96	0.036	0.0006	0.6	0.12%
26	30	29.98	0.024	0.0004	0.4	0.08%
27	30	29.99	0.012	0.0002	0.2	0.04%
28	30	30.00	0	0	0	0.00%

100%로 계산 했을 때 각각의 bottle별 GBCA혼합비율은 100, 80, 60%부터 0.08, 0.04, 0%까지에 해당한다. 이를 통해MR조영제의 GBCA 희석 정도에 따른 MR반응 정도를 확인 하고자 하였다.

2. MR 장치 및 코일

가. MRI Specification

- 1) Field strength: 1.5 Tesla
- 2) Gradient strength: 33 mT/m, Slew rate : 125 T/m/s
- 3) Model: Magnetom Avanto Q
- 4) Coil: Brain coil (20channel)

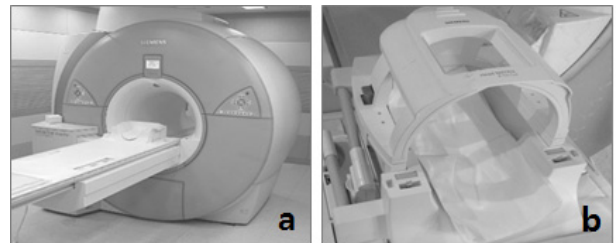


그림 2. MRI 장비(a) 및 Brain 코일(b)
Fig. 2. MRI device(a) and Brain coil(b).

나. Scan sequence and Parameter

- 1) T1 Spin echo

FOV = 210 x 240, Phase encoding number = 320, Frequency encoding number = 182, Slices thickness = 5.0 mm, Interval = 2.0 mm, TR = 563 ms, TE = 14 ms, Band width = 100 Hz, Acquisition time = 3:46

2) T2 FLAIR

FOV = 240 x 240, Phase encoding number = 320, Frequency encoding number = 224, Slice thickness = 5.0 mm, Interval = 2.0 mm, TR = 6000 ms, TE = 97 ms, TI = 2030 ms, Slice thickness = 5.0 mm, Band width = 191 Hz, Acquisition time = 1:30

3) T1 FLAIR

FOV = 240 x 240, Phase encoding number = 320, Frequency encoding number = 224, Slice thickness = 5.0 mm, Interval = 2.0 mm, TR = 6000 ms, TE = 97 ms, TI = 2030 ms, Slice thickness = 5.0 mm, Band width = 191Hz, Acquisition time = 1:30

4) 3D FLASH

FOV = 260 x 320, Phase encoding number = 384, Frequency encoding number = 218, Slices thickness = 1.0 mm, TR = 3.1 ms, TE = 1.1 ms, Bandwidth = 420Hz, Acquisition time = 17s

5) T1 3D SPACE (1mm)

FOV = 240 x 240, Phase encoding number = 256, Frequency encoding number = 260, Slice thickness = 1.0 mm, TR = 700 ms, TE = 11.0 ms, Band width = 723 Hz, Acquisition time = 3:52

6) T1 3D SPACE (5mm)

FOV = 240 x 240, Phase encoding number = 256, Frequency encoding number = 260, Slice thickness = 5.0 mm, TR = 700 ms, TE = 11.0 ms, Band width = 723 Hz, Acquisition time = 3:52

7) 3D SPCIR 3D

FOV = 228 x 260, Phase encoding number = 256, Frequency encoding number = 218, Slice thickness = mm, TR = 6000ms, TE = 333.0 ms, TI = 2200 ms,

Band width = 592 Hz, Acquisition time = 4:01

3. 실험방법

완성된 MR phantom을 Brain coil (20channel)에 장착하여, 1.5T MR(Avanto; Siemens) bore내의 자장 센터에 위치시킨다. 처음 Gradient echo sequence로 SAG, COR, AX 의 scout image를 얻은 후 이를 활용하여 위의 7가지의 시퀀스를 그림 3과 같은 순서로 스캔을 진행하였다.

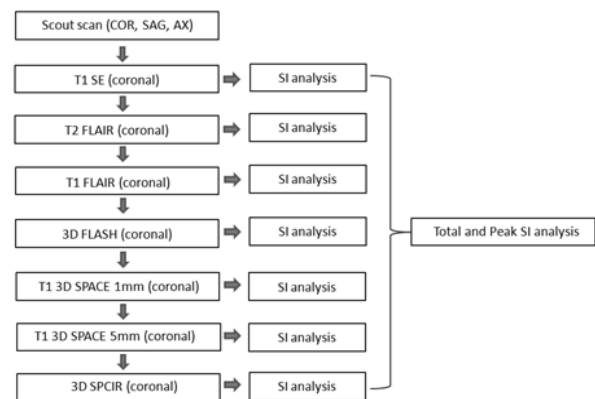


그림 3. MR scan 작업 순서도
Fig. 3. MR Scan flow chart.

횃수는 모두 동일한 방법으로 30회를 반복하였고, 최종 데이터는 이에 따른 평균값을 사용하였다.

모든 스캔 방향 은 coronal로 진행하였으며, 혹시 모를 MR 매개변수 조정에 따른 조영증강반응 변화를 고려 하여 실제 환자 검사에 사용 중인 프로토콜을 사용하였다. 다만 T1 3D SPACE(thickness = 1mm)의 경우 SNR에 직접적인 영향을 미치는 thickness에 따라 SI(Signal Intensity)차이가 있을 수 있기 때문에, 이에 따른 conventional SE T1 (thickness = 5 mm)와의 정확한 신호 비교를 위해 1mm, 5mm 두 가지 모두 다 실험을 진행하였다. 이렇게 각각의 시퀀스에서 얻어진 영상 데이터에서 SI Mean값을 측정하였으며, 이를 데이터로 활용하였다.

III. 결 과

1. MR 팬텀영상과 SI(Signal intensity)

그림 4에서는 각각의 시퀀스에서 얻어진 MR 팬텀 영상에서 28개의 신호를 확인할 수 있으며, 영상에서

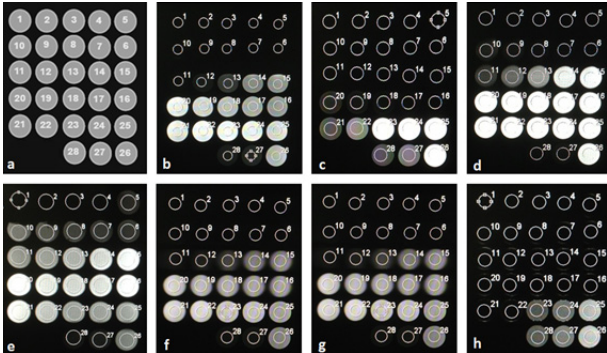


그림 4. MR phantom 영상
 (a) bottle 번호 (b) T1 SE (c) T2 FLAIR
 (d) T1 FLAIR (e) 3D FLASH (f) T1 3D SPACE
 1mm (g) T1 3D SPACE 5mm (h) 3D SPCIR

Fig. 4. MR phantom images.
 (a) bottle's number (b) T1 SE (c) T2 FLAIR
 (d) T1 FLAIR (e) 3D FLASH (f) T1 3D SPACE
 1mm (g) T1 3D SPACE 5mm (h) 3D SPCIR

표 2. 각각의 MR Sequence에서 GBCA 몰농도 변화에 따른 신호강도

Table 2. Signal Intensity according to the GBCA concentration in each of the MR Sequence.

Number	mmol	3D SPACE						
		SE T1 (TR563)	T2 FLAIR	T1 FLAIR	3D FLASH	1mm	5mm	3D SPCIR
1	500	3.6	3.6	7.8	11.2	9.6	1.6	3.5
2	400	3.9	4.3	9.2	24.4	5.8	1.8	3.7
3	300	3.3	4.1	8.3	110.7	5.3	1.7	3.8
4	200	4.2	4.2	10.2	425.5	7.0	3.8	5.9
5	100	3.6	3.4	12.9	842.1	10.7	8.8	5.2
6	90	4.4	4.8	26.5	1038.0	14.6	12.7	6.6
7	80	4.8	5.5	46.2	1047.0	9.6	6.8	7.1
8	70	6.1	5.7	77.8	1119.9	12.7	13.0	7.0
9	60	5.8	6.5	128.2	1245.9	8.7	7.6	6.7
10	50	5.0	7.1	198.3	1394.8	19.3	20.5	6.9
11	40	55.6	9.7	334.2	1425.7	85.7	78.6	5.7
12	30	159.0	8.4	542.1	1355.9	115.2	112.4	7.4
13	20	347.3	8.2	795.7	1326.3	199.8	197.3	7.2
14	10	796.0	12.3	1189.9	1267.1	334.1	324.9	7.1
15	9	865.9	17.7	1263.8	1317.5	382.5	372.1	5.6
16	8	908.9	25.4	1335.6	1280.6	419.6	413.8	7.1
17	7	959.9	45.5	1349.0	1064.1	421.0	414.3	6.5
18	6	1050.1	79.4	1394.2	955.3	441.5	432.9	7.2
19	5	1152.4	135.0	1455.3	916.4	463.2	455.0	6.6
20	4	1288.7	248.3	1548.6	898.4	517.5	503.9	5.6
21	3	1277.4	442.7	1565.7	663.3	528.3	512.0	9.3
22	2	1345.0	701.7	1583.7	451.3	522.4	514.6	24.8
23	1	1352.6	1368.2	1604.9	216.4	488.7	486.5	187.5
24	0.8	1315.1	1472.9	1588.0	199.9	477.1	473.0	233.3
25	0.6	1213.3	1697.3	1469.0	163.4	415.5	414.4	360.0
26	0.4	1051.1	1721.6	1270.9	122.1	342.5	346.1	383.8
27	0.2	238.1	627.8	99.6	22.4	79.4	79.7	260.1
28	0	187.6	435.1	56.9	18.4	65.7	66.7	197.6

보이는 28개의 용기 단면인 circle에 ROI를 설정하고 SI (Mean)를 측정하였다.

28개의 ROI에서 30회에 걸쳐 측정된 평균값을 시퀀스에 따라 몰 농도별로 표 2에 표기하였다.

2. MR sequence에 따른 GBCA mol별 반응 그래프

각각의 sequence 에 따라 mol에서의 신호강도를 그래프를 통해 확인할 수 있다. 정점을 이루는 신호강도를 Peak SI라 표기하였고, mol농도에 따른 SI전체 합

(방사형 그래프 면적)을 Total SI로 표현하였다.

가. T1 Spin Echo

그림 5에서 보듯이 T1 spin echo에서는 90 mmol에서 반응하기 시작해서 서서히 신호가 증가하여 4-1 mmol에서 plateau hill을 보이다가 신호가 감소하는 것을 볼 수 있다. 이는 GBCA 희석비율로는 0.8-0.2%에 해당된다. Peak SI는 1352.6이고, 각 mol에서의 Total SI는 15608.7임을 확인하였다.

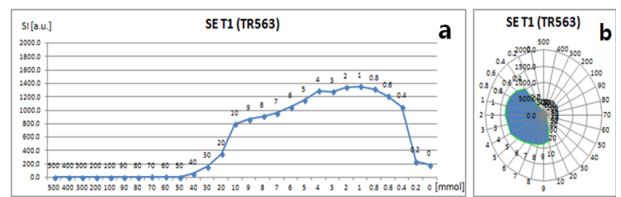


그림 5. T1 SE sequence에서 GBCA 몰농도 변화에 따른 신호강도

(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프

Fig. 5. Signal Intensity according to the GBCA concentration in T1 SE sequence.

(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

나. T2 FLAIR

그림 6에서 보듯이 T2 FLAIR는 7 mmol에서 뒤늦게 반응하기 시작하여 급격한 경사로 빠르게 신호가 증가하다 0.4 mmol에서 Max peak를 이룬 후 또 급격히 SI가 떨어지는 데이터를 보인다. 이때 Max peak에서의 GBCA 희석비율은 0.08%에 해당된다. Peak SI는 1721.6으로 본 연구에 사용된 sequence중 가장 높은 signal intensity를 보였으나 뒤늦게 반응하고 또 급격히 떨어지기 때문에 방사형 그래프상의 반응 면적 자체는 크지 않음을 볼 수 있다. 즉, Peak SI는 SE에 비해

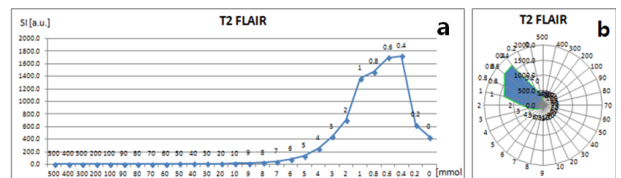


그림 6. T2 FLAIR Sequence에서 GBCA 몰농도 변화에 따른 신호강도

(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프

Fig. 6. Signal Intensity according to the GBCA concentration in T2 FLAIR Sequence.

(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

27.3%가 더 높았으나, 각 mol에서 얻어진 Total SI는 9106.4로 SE에 비해 58.3%수준으로 전체적인 반응면적은 SE에 비해 작았다.

다. T1 FLAIR

그림 7의 TI(Time to Inversion) 와 TE(Time to Echo)가 조정된 T1 FLAIR는 같은 IR계열이지만 T2 FLAIR와는 또 다른 반응 결과를 보였다. 대체적으로 전체적인 신호강도는 SE보다 조금 더 위에 형성되어 있으나 그래프의 흐름이 SE와 비슷한 양상을 보였다. 역시 4-1 mmol에서 plateau hill을 보이다가 신호가 감소하는 것을 볼 수 있으며, Peak SI는 1604.9로 SE에 비해 18.7%가 더 높았고, 전체적인 Total SI도 20972.5로 SE에 비해 34.4%가 더 높음을 확인할 수 있었다.

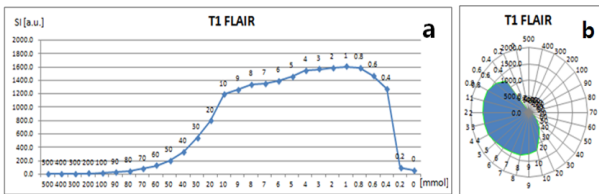


그림 7. T1 FLAIR Sequence에서 GBCA mol농도 변화에 따른 신호강도
(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프
Fig. 7. Signal Intensity according to the GBCA concentration in T1 FLAIR Sequence.
(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

라. 3D FLASH

3D FLASH는 임상에서는 주로 조영증강 angio 영역에 많이 사용하는 검사로 다른 시퀀스의 peak time에 비해 비교적 앞부분에서 이루어지는 것을 볼 수 있었다. 그림 8에서 보듯이 3D FLASH는 40 mmol에서

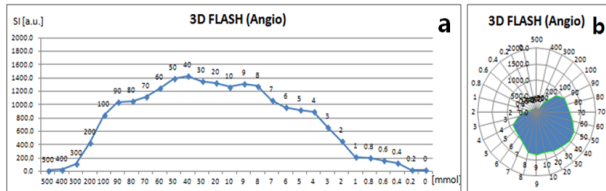


그림 8. 3D FLASH Sequence에서 GBCA mol농도 변화에 따른 신호강도
(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프
Fig. 8. Signal Intensity according to the GBCA concentration in 3D FLASH Sequence.
(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

Max peak를 이루고 8 mmol까지 plateau hill을 이루다가 서서히 신호가 감소하는 것을 관찰할 수 있는데, 이는 GBCA의 희석비율로 보면 8-1.6%에 해당 된다. Total SI는 20924.0으로 SE에 비해 34.1%가 높으며, Peak SI 역시 1425.7로 5.4%가 더 높았다. 본 연구에서 사용한 3D 검사 중 3D FLASH의 GBCA반응이 가장 역동적임을 확인할 수 있다.

마. 3D SPACE

3D SPACE의 경우는 보통 임상에서는 thickness 1mm이하로 검사에 활용하고 있는데, thickness parameter를 조정하지 않은 original protocol로 1st scan 1mm을 하였고, 검사방법이 post processing thickness에 영향을 받지 않는 3 dimension이기는 하나 혹시 모를 변수를 염두 해 두어 이후 SE에 동일한 5mm thickness로 2nd scan 5mm을 진행하여 총 두 케이스의 SPACE sequence scan을 시행하였다.

1) 3D SPACE 1mm

그림 9에서 보듯이 1st scan인 T1 3D SPACE 1mm의 경우 40 mmol에서 반응하기 시작하여, 약 2 mmol까지 아주 완만한 경사를 보이다가 천천히 신호가 감소하는 경향을 보인다. Peak SI는 528.3으로 SE의 39.1% 수준이고 Total SI는 6399로 SE 대비 41%정도이다.

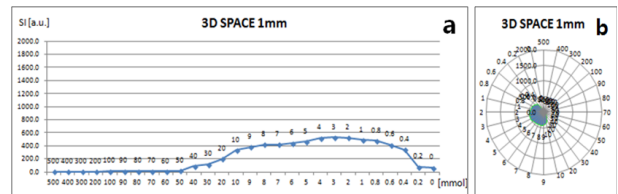


그림 9. 3D SPACE 1mm Sequence에서 GBCA mol농도 변화에 따른 신호강도
(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프
Fig. 9. Signal Intensity according to the GBCA concentration in 3D SPACE 1mm Sequence.
(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

2) 3D SPACE 5mm

그림 10에서 보듯이 2nd scan T1 3D SPACE 5mm의 경우 역시 1st T1 3D SPACE 1mm와 큰 오차 없는 그래프를 확인할 수 있었다. Peak SI는 514.6으로 SE에 비해 38%수준이고, Total SI는 6276.5로서 SE대비 40.2%였다. 분석결과 1st 와 2nd 모두 큰 차이 없는 비

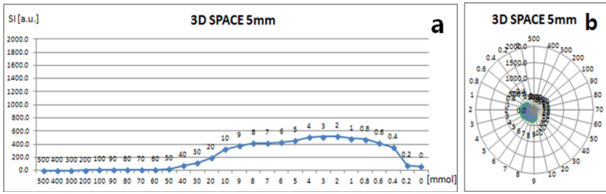


그림 10. 3D SPACE 5mm Sequence에서 GBCA 몰농도 변화에 따른 신호강도

(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프

Fig. 10. Signal Intensity according to the GBCA concentration in 3D SPACE 5mm Sequence.

(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

슷한 반응그래프를 확인할 수 있었다.

바. 3D SPCIR

그림 11에서 보듯이 3D SPCIR은 2 mmol에서 늦게 반응을 시작해서 0.4 mmol에서 Max peak 383.8을 기록하고 신호가 감소하는데, 이는 SE대비 28.4% 신호강도 수준이며, Total SI는 1778.8로 SE에 비해 11.4% 수준이었다.

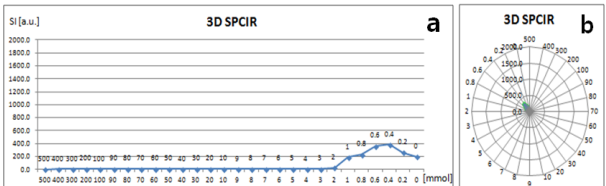


그림 11. 3D SPCIR Sequence에서 GBCA 몰농도 변화에 따른 신호강도

(a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프

Fig. 11. Signal Intensity according to the GBCA concentration in 3D SPCIR 5mm Sequence.

(a) Linear Graph, (b) Radial Graph

사. 시퀀스에 따른 농도별 조영증강 정도

그림 12에서 시퀀스별 반응 전체 그래프를 비교 해볼

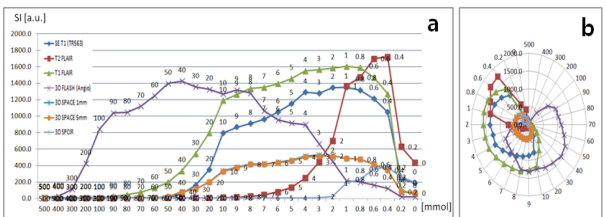


그림 12. Sequence에 따른 GBCA 반응 전체 그래프 (a) 선형 그래프, (b) 방사형 그래프

Fig. 12. Whole graph according to the sequence. (a) Linear Graph, (b) Radial Graph

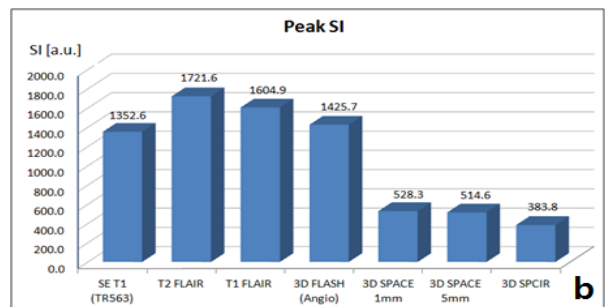
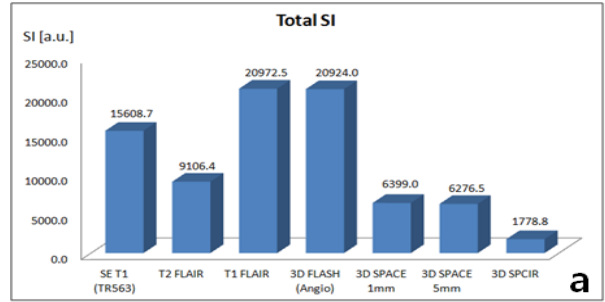


그림 13. 각 Sequence에 따른 Total SI(a) 및 Peak SI(b) Fig. 13. Total SI(a) and Peak SI(b) according to MR sequence.

수 있으며, 그림 13에서는 이에 따른 각 시퀀스별 Total SI와 Peak SI를 확인할 수 있다.

IV. 고 찰

물리적으로 다른 pulse diagram에 의해 만들어진 각각의 시퀀스에 대한 MR조영제의 몰농도별 반응은 그림 5~그림 12에서 보듯이 조영증강 정도가 서로 다르다. 이에 따라 그림 13에서와 같이 시퀀스별로 Peak SI와 Total SI 역시 각각 다른 값을 보인다.

우선 임상에서 Post contrast로 가장 많이 사용하는 그림 5의 T1 Spin Echo를 보면, Gadotridol의 몰 농도가 높은 500, 400, 300 mmol에서 약 50 mmol까지는 신호를 보이지 않았으며, 가돌리늄과 수소스핀의 결합이 일정 정도에 이르는, 즉 일정 회색률에 도달하는 농도에서 신호강도가 상승함을 볼 수 있었다. 이는 GBCA 상자성 복합물의 근본물리 3가지 특성. 상자성 이온과 결합하는 물 분자의 수(q), 상자성이온과 결합된 물 분자의 수명(τ_m), 복합물의 회전상관시간(rotational correlation time, τ_r)에 따라 (19), Gadolinium원자 자체만으로는 MR영상에서 신호를 발생시킬 수 없고, 체내 수소 스핀과 일정비율 이상의 결합을 이뤄야함을 유추할 수 있겠다.

또한 시퀀스마다 모두 다른 양상의 그래프를 보이기는 했지만 시퀀스별 반응 전체 그래프인 그림12에서 보듯이 3D FLASH를 제외한 대부분의 시퀀스에서는 주로 GBCA의 농도가 상당수 희석 되는 4-0.4 mmol에서 Max peak를 이루고 있는 것을 볼 수 있는데, 이는 GBCA 희석 비율이 0.8-0.08%에 해당되는 수준이다. 즉 MR영상의 조영증강 정도는 gadolinium의 높은 농도에 의한 것이 아니고, 적당한 가돌리늄과 적당한 체내수소스핀의 결합이 이루어지는 희석비율 타이밍이 중요함을 생각해 볼 수 있다. 실제 환자대상 MR검사 시 MR조영제 투약 이후 5분 정도의 delay를 두고 T1 spin echo검사를 진행 했을 때 신호증가를 보인다는 임상적 평가들이 있는데, 그림5의 농도별 조영증강 SI를 보면, 투약 후 GBCA의 희석에 따라 신호강도변화가 변하고 있음을 정량적 평가를 통해 알 수 있다.

또한 T2 FLAIR계열은 임상에서는 주로 CNS의 Brain검사에 pre contrast로 routine하게 사용되던 시퀀스인데 최근에는 조영증강 이후 병변에서 높은 신호증가를 보여 post contrast에도 많이 사용하고 있는 추세이다(10). 그러나 이것 역시 정성적인 평가에 대한 데이터만 있었기에 금번 팬텀 실험을 통해 다시 정량적 데이터로 수치화 해보았다. T2 FLAIR는 그림 6에서 볼 수 있듯이 급격하게 신호증가가 일어나 Max peak인 0.04 mmol에서 시퀀스 중 가장 높은 1721.6 Mean값을 보이고 다시 급격한 감소가 일어나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 peak기준으로 T1 SE보다 평균 27% 높은 신호 강도를 갖는데, 진단학적으로는 cancer 또는 tumor의 MR영상에서 T1에 비해 더 높은 신호를 추출해 낼 수 있음을 의미할 수 있다. 다만 GBCA반응시작이 T1 SE에 비해서 늦게 일어나는 것을 염두 해 두어야 하며, 경우에 따라서는 종양의 종류 및 사이즈 등에 의한 조영증강율과 판독의 진단학적 SI 선호도를 고려하여 프로토콜 진행순서를 결정해서 사용해야 하겠다.

그러나 같은 IR계열임에도 불구하고 TI(Time to Inversion)과 TE(Time to Echo)값이 조절된 T1 FLAIR의 경우는 이와는 다른 양상을 보인다. 그림 7에서 보면 전체적인 그래프는 T1 SE와 비슷한 경사도를 보이나, 각 mol농도에서 더 높은 신호강도를 보이고 있어, 수치만 고려했을 때는 일반적인 post contrast T1 SE를 대체하여도 크게 무리가 없어 보인다.

그림 8의 3D FLASH는 40 mmol에서 Max peak를 이루고 8 mmol까지 plateau hill을 이루는데 이는 GBCA 희석 비율로 보면 8-1.6%에 해당한다. 임상적으로는 3D FLASH를 carotid artery의 MR 조영증강 angio 검사로 많이 사용하고 있는데, 이는 곧 해부학적으로 검사하고자 하는 carotid artery의 bifurcation에서의 혈액과 혼합된 GBCA 희석 정도가 8-1.6% 수준이면 가장 높은 신호강도를 얻을 수 있다는 의미가 될 수 있겠다. 물론 환자마다 heart rate, vessel diameter, blood flow rate가 모두 다르겠지만 GBCA의 반응 정도를 고려하여 외부 인자인 contrast flow rate 등에 대한 컨트롤과 scan start time 조절만으로도 진단학적 가치가 높은 영상을 얻을 수 있음을 유추해볼 수 있다.

다음은 그림9의 3D SPACE 1mm의 mol별 반응을 보면 서서히 신호가 증가하는 것을 볼 수 있으며, 그림 13에서 보듯이 Total SI는 6399.0, Peak SI는 528.3으로 SE에 비해 각각 41%, 39.1% 수준으로 SE에 비해서는 반응 정도가 떨어지는 것을 확인할 수가 있다.

또한 그림 10의 3D SPACE 5mm scan에서도 그림 9와 비교 했을 때 큰 오차 없는 동일한 그래프를 보여 3D 검사의 경우는 2D와는 다르게 thickness가 SNR(Signal Noise Ratio)에 영향을 미치지 않는 이론적 내용을 다시 한 번 실험을 통해 확인하였다. 위 데이터를 갖고 유추할 수 있는 건 임상적으로는 T1 3D SPACE를 사용하여 MR조영 검사를 해야 할 경우에는 투약 후 충분한 delay time을 두고 진행 하는 것이 조영증강에 더 효율적이라고 판단되며, 신호 수신강도는 SE의 41%수준이기 때문에 이 부분을 고려하여 프로토콜을 설정해야 진단학적 가치를 지닌 MR영상을 얻을 수 있겠다.

그림 11의 FLAIR effect를 구현하는 3D SPCIR의 경우 역시 thin section, short scan time, multi slice 등의 이유로 조영제 투약 후 사용하는 경우가 종종 있는데, 그림 11의 3D SPCIR 그래프를 보면 2 mmol까지는 전혀 반응이 없으며, 그 마저 이후 일부 반응 후 바로 감소하는 신호를 보인다. 그림 13에서 보듯이 Total SI는 1778.8, Peak SI는 383.8로 SE에 비해서 각각 11.4%, 28.4% 수준으로 반응강도도 낮지만 반응유지시간도 길지 못하기 때문에 조영증강검사에 있어서 프로토콜 순서를 고려해야 하며, 실제 임상에서의 post contrast에서 3D SPCIR이 진단학적으로 유용한지에 대해서는 일

부 염두 해야 할 부분이 될 수 있겠다.

본 연구의 데이터는 1.5T MR장비에서 얻어진 결과로 임상에서 사용 중인 MR장비는 스펙별로 다양하고 또 조영반응에 영향을 미칠 수 있는 다양한 매개변수가 사용 환경별로 모두 조금씩 차이가 있음을 감안한다면 정확한 표준 값으로 제시하기에는 제한이 있을 수 있겠다.

그러나 체내 투약 후 가돌리늄의 mol 농도에 따라 그리고 물리적 특성이 서로 다른 다양한 시퀀스에 따라 GBCA반응이 모두 다르다는 것은 본 실험을 통해 분명히 알 수 있었다.

V. 결 론

본 연구를 통해 인체 투약 후 GBCA의 신호강도는 체내 수소 스핀과 가돌리늄이 일정 농도 이상 희석되어야 더 효과적임을 알 수 있었고, 이는 X-ray의 attenuation을 이용한 Iodine 조영제와는 전혀 다른 기전임을 확인할 수 있었다. 더불어 MR장비의 발전과 함께 출시된 물리학적 원리가 각각 다른 다양한 시퀀스에서 GBCA의 반응 패턴은 모두 달랐다. 이는 실제 임상에서 사용 중인 MR 시퀀스가 해당 indication 조영증강 검사에 있어서 적합한지를 다시 한 번 고려해 볼 수 있는 정량적 데이터가 될 수 있겠다. 또한 실제 임상에서의 환자 검사 시 본 연구의 시퀀스별 조영증강 패턴을 고려하여 MR 시퀀스를 선택하고 또 검사 프로토콜 순서를 결정한다면 더 정확하고 유용한 진단학적 가치를 얻을 수 있을 거라 사료된다.

REFERENCES

- [1] Y. Kanawaku, S. Someya, T. Kobayashi, K. Hirakawa, S. Shiotani, T. Fukunaga, Y. Ohno, S. Kawakami, and J. Kanetake, "High-resolution 3D-MRI of postmortem brain specimens fixed by formalin and gadoteridol", *egMed(Tokyo)* vol.16, no.4, pp.218-21, Jul, 2014.
- [2] E. Hagberg, and K. Scheffler, "Effect of r(1) and r(2) relaxivity of gadolinium-based contrast agents on the T(1)-weighted MR signal at increasing magnetic field strengths", *ContrastMediaMolImaging* vol.8, no.6, pp. 456-65, Nov-Dec, 2013.
- [3] Z. Seidl, J. Vymazal, M. Mechl, M. Goyal, M. Herman, C. Colosimo, M. Pasowicz, R. Yeung, B. Paraniak-Gieszczyk, B. Yemen, N. Anzalone, A. Citterio, G. Schneider, S. Bastianello, and J. Rusalleda, "Does higher gadolinium concentration play a role in the morphologic assessment of brain tumors? Results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobutrol versus gadobenate dimeglumine (the MERIT Study)", *AJNRAmJNeuroradiol*, vol.33, no.6, pp.1050-8, Jun, 2012.
- [4] H. S. Thomsen, S. K. Morcos, T. Almen, M. F. Bellin, M. Bertolotto, G. Bongartz, O. Clement, P. Leander, G. Heinz-Peer, P. Reimer, F. Stacul, A. van der Molen, J. A. Webb, and E. C. M. S. Committee, "Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines", *EurRadiol*, vol.23, no.2, pp.307-18, Feb, 2013.
- [5] S. K. Morcos, "Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition?", *BrJRadiol*, vol.80, no.950, pp.73-6, Feb, 2007.
- [6] F. G. Shellock, and A. Spinazzi, "MRI safety update 2008: part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis", *AJRAm JRoentgenol*, vol.191, no.4, pp.1129-39, Oct, 2008.
- [7] A. Spinazzi, M. A. Kirchin, and G. Pirovano, "Nephrogenic systemic fibrosis: the need for accurate case reporting", *JMagnResonImaging*, vol.29, no.5, pp.1240; authorreply 1241, May, 2009.
- [8] Min Hee Hong, M.D.1, Hyang Mo Koo, M.D.1, Junjeong Choi, M.D.2, Jung Ryun Ahn, M.D.1, Hong Jae Chon, M.D.1, Chan Kim, M.D.1, and Seung Tae Lee, M.D., Ph.D.1, "A case of nephrogenic systemic fibrosis after gadolinium-based contrast agent injection" Departments of 1Internal Medicine and 2Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, vol.78, no.5, 2010
- [9] Tae Hyung Koo, M.D.1, Dong Hyun Lee, M.D.1, Hee Kyung Baek, M.D.1, Do Kyong Kim, M.D.1, Bo Kyung Kim, M.D.1, Suk Hee Hong, M.D.2, and Won Suk An, M.D.1, "A case of nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure in a peritoneal dialysis patient", Departments of 1Internal Medicine and

- 2Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea
- [10] T. Kubota, K. Yamada, O. Kizu, T. Hirota, H. Ito, K. Ishihara, and T. Nishimura, "Relationship between contrast enhancement on fluid-attenuated inversion recovery MR sequences and signal intensity on T2-weighted MR images: visual evaluation of brain tumors", *JMagnResonImaging*, vol.21, no.6, pp.694-700, Jun, 2005.
- [11] C. Zhu, U. Sadat, A. J. Patterson, Z. Teng, J. H. Gillard, and M. J. Graves, "3D high-resolution contrast enhanced MRI of carotid atheroma—a technical update", *MagnResonImaging*, vol.32, no.5, pp.594-7, Jun, 2014.
- [12] S. J. Ahn, M. R. Yoo, S. H. Suh, S. K. Lee, K. S. Lee, E. J. Son, and T. S. Chung, "Gadolinium enhanced 3D proton density driven equilibrium MR imaging in the evaluation of cisternal tumor and associated structures: comparison with balanced fast-field-echo sequence", *PLoSOne*, vol.9, no.7, pp. e103215, 2014.
- [13] R. Jablonowski, D. Nordlund, M. Kanski, J. Ubachs, S. Koul, E. Heiberg, H. Engblom, D. Erlinge, H. Arheden, and M. Carlsson, "Infarct quantification using 3D inversion recovery and 2D phase sensitive inversion recovery; validation in patients and ex vivo", *BMCCardiovascDisord*, vol.13, pp.110, 2013.
- [14] S. Kakite, S. Fujii, M. Kurosaki, Y. Kanasaki, E. Matsusue, T. Kaminou, and T. Ogawa, "Three-dimensional gradient echo versus spin echo sequence in contrast-enhanced imaging of the pituitary gland at 3T", *EurJRadiol*, vol.79, no.1, pp.108-12, Jul, 2011.
- [15] H. Fukuoka, T. Hirai, T. Okuda, Y. Shigematsu, A. Sasao, E. Kimura, T. Hirano, S. Yano, R. Murakami, and Y. Yamashita, "Comparison of the added value of contrast-enhanced 3D fluid-attenuated inversion recovery and magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo sequences in relation to conventional postcontrast T1-weighted images for the evaluation of leptomeningeal diseases at 3T", *AJNRAmJNeuroradiol*, vol.31, no.5, pp.868-73, May, 2010.
- [16] S. G. Wetzel, G. Johnson, A. G. Tan, S. Cha, E. A. Knopp, V. S. Lee, D. Thomasson, and N. M. Rofsky, "Three-dimensional, T1-weighted gradient-echo imaging of the brain with a volumetric interpolated examination", *AJNRAm JNeuroradiol*, vol.23, no.6, pp.995-1002, Jun-Jul, 2002.
- [17] M. J. Sharafuddin, A. H. Stolpen, S. Sun, C. R. Leusner, A. A. Safvi, J. J. Hoballah, W. J. Sharp, and J. D. Corson, "High-resolution multiphase contrast-enhanced three-dimensional MR angiography compared with two-dimensional time-of-flight MR angiography for the identification of pedal vessels," *JVascInterv Radiol*, vol.13, no.7, pp.695-702, Jul, 2002.
- [18] B. K. Kang, M.-O. Kim, T. Hong, and D.-H. Kim, "Facial Muscles 3D Modeling using Ultra-short Echo-time (UTE) Magnetic Resonance Imaging (MRI).pdf," *IEIE*, pp.4, July, 2013.
- [19] M. Woo Kyung Moon, "MR Contrast Agents and Molecular maging", DepartmentofRadiology, College of Medicine, Seoul National University, 2004.

저 자 소 개



정 현 근(정회원)
2015년 고려대학교 의료영상
공학과 석사과정
<주관심분야 : 의료영상처리, 의
료기기>



정 현 도(정회원)
2005년 국민대학교 신소재공학과
학사졸업.
2015년 백석대학교 교육대학원
심리학과 석사졸업
2015년 인터내셔널 센트럴 대학원
법심리학 명예박사
2015년~현재 한국인지및생물심리학회 교수
<주관심분야 : 의료영상처리, 의료기기>



김 호 철(정회원)-교신저자
2002년 고려대학교 응용전자
공학과 학사졸업
2004년 고려대학교 의학과 석사
졸업
2009년 고려대학교 의학과 박사
졸업

2012년~현재 을지대학교 방사선학과 교수
<주관심분야 : 의료영상처리, 방사선계측>