

# 가토 간내에 Holmium-166 주입 후의 간 실질 변화

최병인<sup>1</sup> · 김명진<sup>1</sup> · 박영년<sup>2</sup> · 김주희<sup>1</sup> · 최병욱<sup>1</sup> · 이종두<sup>1</sup> · 유형식<sup>1</sup> · 이종태<sup>1</sup>

**목적:** 방사성 동위원소인 Holmium-166을 가토 간 실질 내에 경피적 주입한 후 나타나는 변화에 대한 조직학적 소견과 MR 영상 소견을 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 12예의 가토의 간 실질 내에 Holmium-166 방사성 동위원소 10~25 mCi를 초음파 유도하에 경피적 주입 후, MR 영상을 시행하기 전에 사망하지 않은 8예의 가토 중 4예는 급성기(1-2주)에, 나머지 4예는 아급성기(3-4주)에 MR 영상을 시행한 후 희생시켜, 조직 표본을 얻었으며, MR 영상을 시행하기 전에 사망한 4예 중 1예는 급성기에, 3예는 아급성기에 조직표본만을 검사하였다.

**결과:** 피사부위는 중심부의 액화피사와 주변부의 응괴 피사(coagulative necrosis), 괴립성 입자의 침착, 출혈 등의 변화를 보였으며, 테두리에는 육아조직의 형성과 섬유화가 관찰되었는데, 섬유화는 급성기보다 아급성기에서 현저하였다. Holmium-166 주입양과 간 실질의 피사 면적과는 비례하는 경향을 보였다. MR 영상에서 피사의 중앙부는 T1 강조영상에서는 저신호, T2 강조영상에서는 고신호를 나타냈으며, 조영후 역동적 영상에서는 조영증강이 되지 않았다. 주변부는 T1 강조영상에서는 동등 신호 또는 약간 저신호, T2 강조영상에서는 저신호를 보였으며, 조영후 역동적 영상에서는 지연기에서 약한 조영 증강이 말초부에서 관찰되었다. 테두리는 T1 강조영상에서는 저신호, T2 강조영상에서는 저신호, 조영후 역동적 영상에서는 초기에 약간 조영증강하고, 후기에는 좀더 조영증강이 강해지는 소견을 보였다.

**결론:** 정상 간조직에 경피적으로 Holmium-166을 주입하였을 때, 조직학적으로 중앙부는 액화피사, 주변부는 응고피사, 테두리에는 육아 조직, 섬유화, 출혈과 괴립성 입자의 침착이 관찰되었으며, MR 영상은 조직변화를 평가하는 데 유용할 것으로 생각한다.

## 서 론

수술이 어려운 간암 환자에 대한 치료법으로 현재 시행하고 있는 간동맥 치료법으로 간동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)이나 경피적 무수에타놀 주입법(percutaneous ethanol injection, PEI) 등이 있다. PEI는 종양내로 무수에타놀을 주입하여 혈관의 색전효과와 단백질성분의 피사로 종양을 치료하는 방법이나, 알코올 주입시 알

코올이 종양 내부로 균일하게 분포하게 하기 어려워 병변의 주변부의 생존 암세포를 효과적으로 제거할 수 없는 경우가 있다 (1, 2). 최근에 베타선을 방출하는 방사성 핵종인 P-32 colloid, Y-90 colloid, Re-186 sulfur colloid, Holmium-166 등을 종양 내로 직접 주입하여 여기에서 방출되는 베타선으로 종양을 균일하게 피사시킴으로써 치료효과를 높이려는 시도가 이루어지고 있다 (3-6). 방사성동위원소인 Holmium-166을 경피적으로 종양내에 주입하여 치료하는 것에 대한 국내보고가 있으나 (7, 8), 베타선을 방출하는 핵종에 의한 간 실질 변화에

## 대한자기공명영상학회지 5:43-48(2001)

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

<sup>2</sup>연세대학교 의과대학 병리학과학교실

이 논문은 1994년 웨빙 연구비의 보조로 이루어졌음.

접수 : 2001년 2월 14일, 채택 : 2001년 5월 12일

통신저자 : 김명진, (120-752) 서울 서대문구 신촌동 134 세브란스병원 진단방사선과

Tel. 82-2-361-5843 Fax. 82-2-393-3035 E-mail: kimnex@yumc.yonsei.ac.kr

**최병인 외**

관한 발표된 연구가 없어 가토 정상 간 실질내에 Holmium-166 주입후 보이는 변화를 조직학적 측면과 MR 영상에서 비교하고자 하였다.

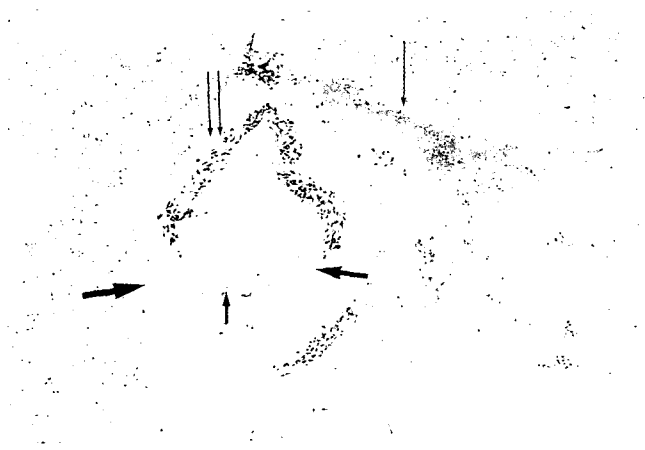
**대상 및 방법**

육안적으로 보아 활동성이 왕성하여 정상으로 보이는 체중 2-3 Kg의 가토 12마리를 암수 구별 없이 실험동물로 이용하였다. 한국 원자력 연구소에서 당일 생산한 Holmium-166 (Emax : 1.84 MeV, Half-life: 26.9 hr)을 키토산(chitosan)과 결합시킨 용액을 사용했는데, 선량계(dosimeter)로 10-25 mCi되게 1 cc 주사기에 분리하여 준비하였다. 마취제로는 유레탄(ethyl carmate, Junsei Chemical Co. Tokyo, Japan)을 사용하였는데 고체 상태의 유레탄을 300 mg/cc되게 생리식염수에 용해시켜 실험할 가토의 복강내에 400 mg/Kg를 주사하여 마취를 시행하였고, 실험도중 마취에서 깨어 나면 200 mg/Kg를 다시 복강내 주사하여 마취를 지속하였다. 마취 후 가토를 목재판에 앙와위로 고정하고 상복부 털을 삭모한후 늑골하 접근 방법으로 3.5 MHz probe(Aloka, Tokyo, Japan)의 초음파 유도하에 23 G 바늘을 부착한 1 cc 주사기에 들어있는 Holmium-166 10 mCi를 가토 1예, 20 mCi를 4예, 25 mCi를 7예에 간내 혈관의 분포가 적은 간 실질에 주입하였다.

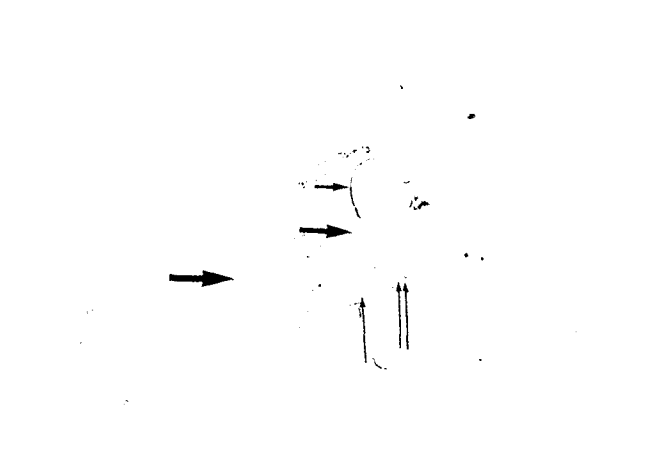
가토 12예를 희생시켜 간 조직을 얻었고, 모든 가토에서 MR 영상을 시행 후 간 조직을 얻으려고 했으나, 6일, 7일, 11일,

14일에 1예씩 원인 불명으로 죽어 이들은 MR 영상을 시행 못하고 간 실질만 얻었다. 나머지 8예에 대하여서는 1-2 주째에 4예, 3-4주째에 4예에 대하여 MR 영상을 시행하고, 그 즉시 희생시켜 간조직을 얻었다. MR 영상을 1.5T 초전도형 장치 (General Electric Medical systems, Milwaukee, Wisconsin, USA)를 사용하였으며, 두부코일을 사용하여 측상면 영상을 얻었다. 스핀에코 T2 강조영상은 반복시간 3500 msec, 에코시간 105 msec, 영상영역 16×12 cm, 행렬수 256×256, 여기회수 2, 절단면 두께 5 mm, 절단면간격 0 mm, 에코열길이 16, 수신대역 16 kHz로 하였다. T1 강조영상은 다면훼손경사에코(multiplanar spoiled gradient recalled echo)대열을 사용하였고, 반복시간 200 msec, 에코시간 1.8 msec, 숙임각 70°, 행렬수 256×128, 여기회수 1, 수신대역 32 kHz로 하였으며, 영상영역과, 단면 및 간격은 T2 강조영상과 동일하게 하였다. 조영전 T1 강조영상을 얻은 후, gadopentetate dimeglumine (Magnevist®, Schering AG, Germany) 1 cc를 가토 귀에 분포한 정맥에 손으로 급속정주하고, 20초, 40초, 60초, 3분, 5분후에 다면역동영상을 얻었다.

채취한 간 조직은 10% 중성 포르말린 용액에 7일간 고정한 후 MR 영상을 시행한 측상면과 동일하도록 5 mm 간격으로 절단하여 육안으로 피사된 부분을 확인하고 조직 소견을 관찰하기 위해서 Hematoxylin-eosin염색을 하였다. 1-2 주에 절제된 조직은 급성기로, 2-4주에 절제된 조직은 아급성기로 구분하여 조직피사, Holmium-166 입자침착, 석회화, 섬유화, 출혈 등의 조직학적 소견을 비교하였으며, MR 영상을 시행한 경



**Fig. 1.** Microscopic finding of 10 days after Holmium-166 10 mCi injection(40X). There showed central liquefactive necrosis(small arrow) and the peripheral coagulative necrosis(medium arrow). The boundary of lesion showed linear arrangement of dark granules (small arrow, double thin arrow) and thin fibrous band (large arrow). Hemorrhage(thin long arrow) is noted in the interphase of the lesion and surrounding liver parenchyma.



**Fig. 2.** Microscopic finding of 32 days after Holmium-166 25 mCi injection(5X) The central portion of lesion showed liquefactive necrosis(small arrow). The peripheral portion showed small portion of coagulative necrosis (medium arrow)calcification (dark granules, double thin arrow) and hemorrhage(long thin arrow). The most outer peripheral portion of the lesion showed dense fibrosis (large arrow).

우는 조직학적 소견과 MR 영상소견을 비교하였다. Holmium-166 10mCi를 가토 1예에, 20mCi를 4예에, 25mCi를 7예에 경피적 주입 후 Holmium-166의 주입된 방사선양과 피사 면적을 비교했다. 피사 면적은 축상면으로 절단한 조직 중에서 가장 면적이 넓은 부분을 화상분석기 (morphometry)를 이용하여 측정하여 Holmium-166 주입한 방사선양과 비교하였다.

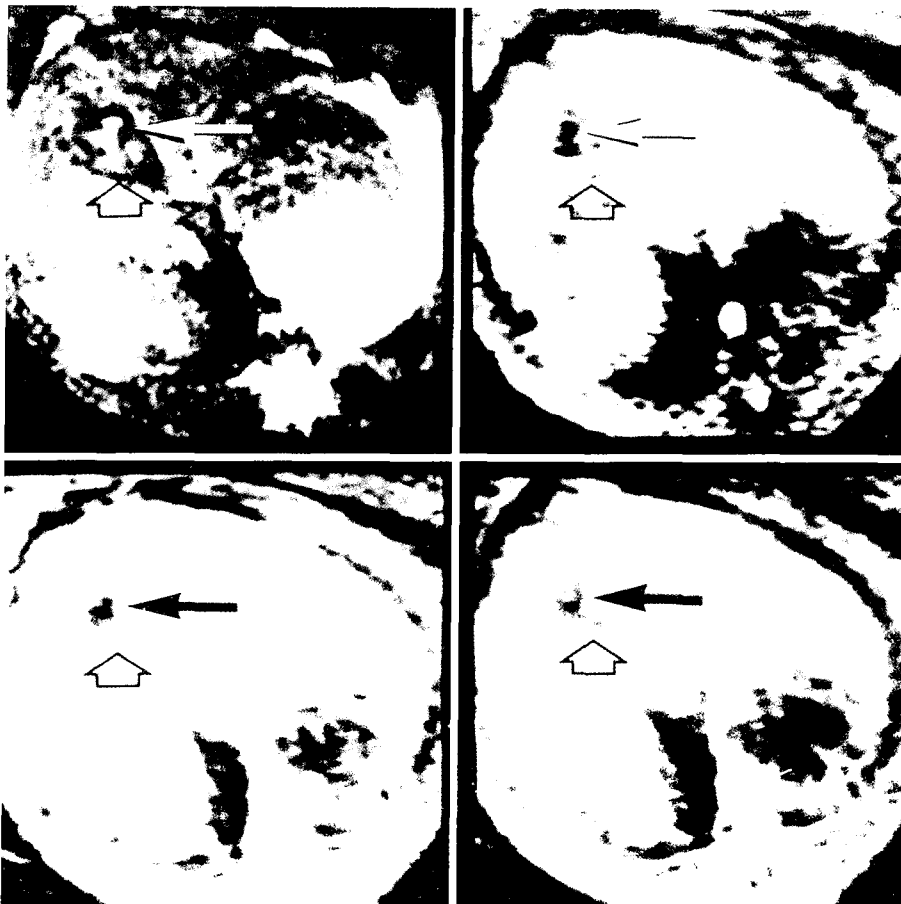
**결 과**

급성기 5예와 아급성기 7예에서 병리 조직학적 소견을 분석하였다. 모든 예에서 간 실질의 변화를 확인할 수 있었으며, 액화괴사(liquefactive necrosis)와 응괴괴사(coagulative necrosis) 및 섬유화, 괴립상 입자의 침착, 출혈 등의 변화를 관찰할 수 있었다 (Fig. 1, 2). 액화괴사는 주로 병변의 중심에서 관찰되었으며, 주변부에는 응괴괴사와 함께 괴립상 입자의 침착, 그리고 출혈 등이 동반되었고, 괴사부위와 정상간의 경계면에서는 육아조직의 형성 및 섬유화를 관찰할 수 있었다. 액화괴사와 응괴괴사, 출혈, 육아조직 형성 및 섬유화는 전 예에서 관찰되었고, 괴립상 입자의 침착은 7예에서 관찰되었다. 섬유화는 급성기에는 테두리를 따라 미세하고 부분적으로 나타났으나, 아급성기에는 연속적이고 두텁게 나타났다. 그러나, 액화괴사와

응괴괴사의 분포정도나 출혈, 괴립상 입자의 침착 등은 급성기와 아급성기에 현저한 차이를 볼 수 없었다.

MR 영상소견은 조직변화에 상응한 변화를 나타내었다. 괴사의 중앙부는 T1 강조영상에서는 저신호, T2 강조영상에서는 고신호를 나타냈으며, 조영후 역동적 영상에서는 조영증강이 되지 않았다 (Fig. 3). 주변부는 T1 강조영상에서는 동등 신호 또는 약간 저신호, T2 강조영상에서는 저신호를 보였으며, 조영후 역동적 영상에서는 지연기에서 약한 조영증강이 말초부에서 관찰되었다. 테두리는 T1 강조영상에서는 저신호, T2 강조영상에서는 저신호, 조영후 역동적 영상에서는 초기에 약간 조영증강하고, 후기에는 좀 더 조영증강이 강해지는 소견을 보였다.

Holmium-166 주입한 방사선양과 괴사된 면적과의 상관 관계를 보면, 미세한 다발성 괴사로 인해 면적을 측정할 수 없는 4예(급성기 2예, 아급성기 2예)를 제외한, 10 mCi를 주사한 1예에서 9.78 mm<sup>2</sup>, 20 mCi를 주사한 3예에서 평균 21.09 ± 2.5 mm<sup>2</sup>(mean ± SE), 25 mCi를 주사한 4예에서 평균 25.91 ± 12.35 mm<sup>2</sup> (mean ± SE)로 측정되어 Holmium-166 주입한 방사선양과 간 실질 괴사된 면적은 대상군의 수가 작아 통계학적인 의의를 찾을 수는 없었으나, 서로 비례하는 경향을 보였다 (Fig. 4).



**Fig. 3.** MR image of 7 days after Holmium-166 20 mCi injection (Left upper = T2-weighted image; right upper = precontrast T1-weighted image; left lower = early enhanced T1-weighted image; right lower = delayed enhanced T1-weighted images) The central portion (black arrow) showed high on T2-, low on T1-, low on enhanced T1 weighted image. The peripheral portion showed iso on T2-, low on T1-, low on early enhanced T1-, isointense on delay enhanced T1 weighted images with peripheral thin rim (open arrow) showing low on T1 and T2 weighted images.

고 찰

Holmium-166은 한국 원자력 연구소에서 처음에 Holmium-166-MAA (macroaggregate)라는 입자체형의 물질을 개발하여 간암 환자에서 사용되다가 용액 제제로 개선된 Holmium-166 키토산(chitosan) 용액으로 사용되고 있다. Holmium-166 키토산 용액은 무색, 무취 상태의 제제이고 Holmium-166의 반감기는 26.83시간, 베타 에너지와 감마 에너지를 발생하는데, 베타 에너지의 평균값은 0.67 Mev이고 감마 에너지는 81 KeV를 발생한다 (9). 수술이 어려운 간암 환자의 치료법으로 PEI가 사용되고 있는데, 장점으로는 간단하게 시술할 수 있지만 단점으로는 종양 내에 응고괴사가 균일하게 되지 않아 주변부에 생존 암세포가 남아 있을 수 있다는 것이 지적이 되었는데 Holmium-166이 종양의 중심에 주사되면 베타 선을 발생시켜 종양을 균일하게 괴사시킬 수 있고 감마 에너지를 발생하기 때문에 감마 카메라로 조직내의 Holmium-166 분포와 방사선량을 측정할 수 있다는 것이 Holmium-166의 장점이다 (10).

Kukudo 등 (11)은 7예의 개에 간문맥에 위치한 도관을 통해 무수 에타놀 주입한 후 간 세분절 절제를 시행하였을 때, 간문맥 주변에서 간세포의 응고괴사를 관찰할 수 있었고, Bartolozzi 등 (12)은 간세포암에 경피적 PEI후 간세포암의 응고괴사를 관찰할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에 의하면 Holmium-166 키토산 용액을 주입한 부위에서 응고괴사와 함께 종양 부위의 액화괴사가 동반된 것을 볼 수 있었는데, 이는

Holmium-166의 주입후 방사선 방출에 따른 조직학적 변화가 에타놀 주입 후에 나타나는 변화와 차이가 있을 수 있음을 시사한다.

간세포암을 간동맥 화학 색전술과 경피적 알코올 주사한 후 CT 및 MR 영상을 시행하고 조직학적 변화를 비교한 Bartolozzi 등 (12)에 의하면 병변의 중앙부는 T1 강조영상에서는 고신호, 동등신호, 저신호 등 여러 신호를 보였으며, T2 강조영상에서는 대부분 저신호를 보였고 일부분에서 고신호 및 저신호가 혼재된 것을 관찰하였는데, T2 강조영상에서 저신호를 보이고 가돌리늄 조영후 역동적 영상에서 조영증강이 안된 부분은 종양의 응고괴사 부분이었으며, T2 강조영상에서 고신호와 저신호가 혼재되어 있고 조영증강이 되는 부분에는 종양이 살아있는 경우를 발견하였다. 본 연구에서도 액화괴사부위는 T2 강조영상에서 고신호, T1 강조영상에서 저신호를 보이고 조영증강도 되지 않는 반면, 주변부의 응고괴사부위는 T2 강조영상에서의 신호가 액화괴사에서보다 낮고, T1 강조영상에서의 신호는 액화괴사보다 약간 높은 반면, 주변 간 실질보다는 약간 낮은 신호강도를 나타내었으며, 조영초기에는 조영증강이 뚜렷하지 않은 반면, 후기에 약간 증강이 되는 양상을 보였으나, 과혈관성으로 나타나지는 않았다. 테두리부위는 T2 강조영상과 T1 강조영상 모두에서 신호가 낮았고, 조영초기에 증강이 미약하였으나, 지연기에는 주변 간 조직보다 증강이 높게 나타났다. 본 연구는 종양 조직이 없는 간 실질에 Holmium-166 키토산 용액을 주사한 후 관찰한 것이어서 종양의 변화를 볼 수는 없었으나, 조영초기부터 강한 증강을 나타내는 경우를 관찰할 수 없었으므로, 간종양에 같은 시술을 시행하고 추적검사할 경우, 병변의 테두리에 T2 강조영상에서 고신호강도를 보이고, 조영초기부터 강한 조영증강을 보인다면, 종양이 남아 있을 가능성이 높음을 시사할 것으로 생각한다.

Marn 등 (13)은 23명의 간 전이성 암을 앓고 있는 환자에서 베타선을 방출하는 Y-90을 경동맥 주사하고 정상 간 조직의 변화를 CT로 추적 관찰하였는데, 간 실질 변화와 방사선량은 비례하는 결과를 보인다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 주입된 Holmium-166의 방사선량과 조직 괴사 면적은 비례하는 경향을 보였다.

이 연구의 제한점의 하나는 연구된 가토의 수가 적어서, 시간에 따른 조직의 변화의 차이를 규명하기 어려웠다는 점이다. 그러나, Holmium-166의 경피적 주입 후 간 실질에 나타나는 공통된 변화를 관찰할 수 있었고, 그 변화는 MR 영상에 반영될 수 있음은 소수의 대상을 통해서도 증명할 수 있었던 것으로 의의가 있었던 것으로 생각한다. 또 한가지 제한점은 본 연구는 Holmium-166을 정상 간에 주입한 후의 변화만을 관찰하여, 종양에서의 조직학적 변화와 그 경우의 MR영상 소견은 평가할 수 없었다는 점이다. 그러나, 본 연구를 통해 얻어진 정상 조직에서의 변화에 대한 결과는 향후 악성 간 종양에 대한 실험적 또는 임상적 연구에서 참고가 될 수 있을 것으로 기대한다. 또 다른 제한점은 본 연구결과에서 Holmium-166의 주입량과 괴

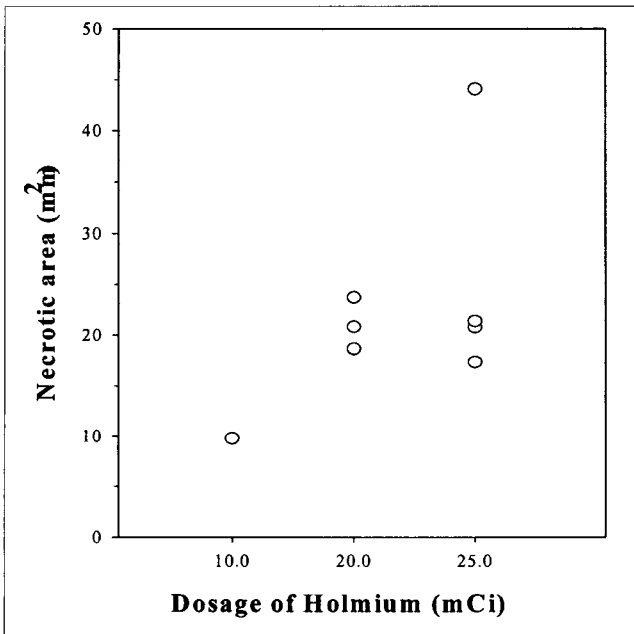


Fig. 4. Area of parenchymal necrosis according to the dose of the Holmium-166 injection measured by morphometry.

사면적과 비례하는 경향을 보였으나, 대상군의 수가 작아 통계학적인 의의를 제시할 수 없었다는 점이다. 괴사면적을 예측하는 데 있어서, 필요한 Holmium-166의 주입량이 어떻게 되는지에 관해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 정상 간조직에 경피적으로 Holmium-166을 주입하였을 때, 조직학적으로 중앙부는 액화괴사, 주변부는 응고괴사, 테두리에는 육아 조직, 섬유화, 출혈과 괴립성 입자의 침착 등이 관찰되었으며, MR영상을 통하여 이에 상응하는 조직학적 변화를 관찰할 수 있었다.

### 참 고 문 헌

1. Sheu JC, Huang GT, Chen DS et al. Small hepatocellular carcinoma: intratumor ethanol injection treatment using new needle and guidance systems. *Radiology* 1987;163:43-48
2. Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, et al. Small hepatocellular carcinoma : percutaneous alcohol injection ; results in 23 patients. *Radiology* 1988;168:313-317
3. Skienazy S, Turak B, Piketty ML, et al. Colloid 186 Re in the endocavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas. *Eur J Nucl Med* 1990;16:S143
4. Huk WJ, Mahlsedt J. Intracystic radiotherapy(90Y) of craniopharyngiomas : CT-guided stereotaxic implantation of indwelling draining system. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983;4:803-806
5. Taasan V, Shapiro B, Taren JA, et al. Phosphorus-32 therapy of cystic grade IV astrocytomas : technique and preliminary application. *J Nucl Med* 1985;26:1335-1338
6. Mumper RJ, Ryo UY, Jay M. Neutron-activated holmium-166-poly(L-lactic acid) microspheres : a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. *J Nucl Med* 1991;32:2139-2143
7. 이종태, 유형식, 한광협 등. Holmium-166 방사성동위원소의 경피적 중앙 내 주입에 의한 간세포 암 치료. 대한방사선의학회 제52차 학술대회 초록집 1996;65
8. 이종태, 유형식, 문영명 등. 마우스 피하에 이식시킨 간세포암(SK-HEP1)에 대한 Holmium-166의 효과. 대한방사선의학회지 1998; 38:93-91.
9. 박경배. Therapeutic feasibility of various disease using Holmium-166 chitosan comp,ex(166Ho-CHICO). 대한핵의학회 제36차 춘계학술대회 초록집 1997;31:123
10. Turner J.H, Claringbold P.G, Klemp P.F.B, et al. 166Ho-microsphere liver radiotherapy: a preclinical SPECT dosimetry study in the pig. *Nuclear Medicine Communications* 1994;15:545-553
11. Kokudo N, Nomura Y, Koyama H et al. Experimental transcatheter hepatic subsegmentectomy using absolute ethanol in dogs. *Jpn J Surg* 1990;20:602-605
12. Bartolozzi, C, Lencioni R, Caramella D, Falaschi F, Cioni R, DiCoscio G. Hepatocellular carcinoma: CT and MR features after transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1994;191:123-128
13. Marn CS, Andrews JC, Francis IS, Hollett MD, Walker SC, Ensminger WD. Hepatic parenchymal changes after intraarterial Y-90 therapy : CT findings. *Radiology* 1993;187:125-128

## Hepatic Parenchymal Changes After Percutaneous Injection of Holmium-166 in Rabbit

Byung In Choi<sup>1</sup>, Myeong-Jin Kim<sup>1</sup>, Young Nyun Park<sup>2</sup>, Joo Hee Kim<sup>1</sup>,  
Byoung Wook Choi<sup>1</sup>, Jong Doo Lee<sup>1</sup>, Hyung Sik Yoo<sup>1</sup>, Jong Tae Lee<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

**Purpose :** To evaluate changes in rabbit liver parenchyma on MR images following percutaneous Holmium-166 injection, and to correlate those changes with histologic findings.

**Materials and methods :** Holmium-166 (10-25 mCi) was percutaneously injected into the liver of rabbit (n = 12) under sonographic guidance. MR images were obtained between one to two weeks (acute phase) after the injection in four rabbits, and between two to four weeks (subacute phase) after the injection in four rabbits. Tissue specimens of these eight rabbits were obtained immediately after MR imaging. Tissue specimens were obtained without MR imaging in four rabbits (between one to two weeks in one rabbit and between three to four weeks in three rabbits).

**Results :** Tissue specimens showed central liquefactive necrosis and peripheral coagulative necrosis containing deposition of small particles and hemorrhage. The peripheral margin of the lesions showed formation of the granulation tissue with fibrosis, which tended to be more prominent in subacute phase. The area of the necrosis tended to correlate with the dose of the radioactive Holmium-166. On MR images, the central portion of the necrosis showed hyperintensity on T2-weighted image, hypointensity on the precontrast T1-weighted images, and no enhancement on the dynamic MR images. The peripheral portion of the necrosis showed hypointensity on T2-weighted images, iso or mild hypointensity on the T1-weighted images, and mild peripheral enhancement on the delayed dynamic MR images. The peripheral margin of the lesion showed hypointensity on both T1- and T1-weighted images with increased enhancement on the delayed phase images of the dynamic MR images.

**Conclusion :** After percutaneous Holmium-166 injection into rabbit liver parenchyma, the central portion showed liquefactive necrosis, the peripheral portion showed coagulative necrosis with granulation, fibrosis, hemorrhage and deposition of small granules. MR imaging may be helpful in evaluation of the histological change of the liver after percutaneous Holmium-166 treatment.

**Index words :** Liver, MR imaging  
Liver, interventional procedure  
MR, experimental

Address reprint requests to : Myeong-Jin Kim, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Severance Hospital,  
#134 Shinchon-dong, Seodaemun-Ku, Seoul 120-752, Korea.  
Tel. 82-2-361-5843 Fax. 82-2-393-3035 E-mail: kimnex@yumc.yonsei.ac.kr