

특집 ■ 중개 의광학

혈관내 OCT와 융합영상기술을 이용한 동맥경화증 진단

유홍기*

1. 서론

최근 광기술을 기반으로한 의료기기의 개발이 활발히 이루어지고 있으며, 대표적인 광영상 진단 기술 중의 하나로 OCT (Optical coherence tomography, 광간섭단층영상) 기술을 꼽을 수 있다. OCT 는 1991년 Science 지에 소개된 이후 논문이 현재까지 10,000회 이상 인용 (2016년 google scholar 기준) 되는 등, 다양한 분야에서 의료 진단 및 연구를 위한 목적으로 널리 활용되고 있다. 특히 안과에서는 망막 진단용 영상 기술의 표준으로 자리 잡았으며, 심혈관 질환, 피부 질환, 소화기 질환 등의 진단에 활용되어 연구용 영상 기술을 넘어 이미 의료 영상 기술로 자리매김 하였다. 아울러, 최근에는 혈관용 OCT 기술이 비약적으로 발전하여 임상에서의 활용이 급격히 증가하고 있다. 본 글에서는 OCT 및 혈관용 OCT 의 기술적 이해와 이를 바탕으로한 심혈관 질환의 진단 응용, 그리고 차세대 기술 개발 현황을 다루고자 한다.

2. 광간섭단층영상 (OCT)

OCT는 저결맞음 간섭계 (low-coherence

interferometry)를 기반으로 생체조직과 같은 산란 시료의 단층 영상을 비침습적인 (non-invasive) 방법으로 획득할 수 있는 광영상 기술이다¹. 광대역 광원을 기준단 (reference arm)과 샘플단 (sample arm) 으로 나누어준 뒤, 기준단의 거울에 반사되어 돌아온 빛과 샘플단의 산란 조직에서 산란되어 돌아온 빛을 간섭시켜 획득한 간섭신호를 처리하여 조직의 단층 영상을 복원한다. 일반적으로 대중에게 더 잘 알려져 있는 초음파 영상과 유사한 방식으로 생체조직의 내부 구조의 단면 영상을 제공할 수 있으며, 필요에 따라서는 2차원 뿐만 아니라 3차원 영상을 보여줄 수 있다. OCT의 가장 큰 장점 중 하나는 약 10 μ m 에 이르는 높은 분해능으로, 자기공명영상(MRI), 컴퓨터단층촬영(CT), 초음파영상 등 전통적인 의료영상 기술에 비해 수십에서 수백배에 이르는 높은 분해능을 제공할 수 있어 기존에는 관찰할 수 없었던 조직의 미세구조를 관찰할 수 있도록 해준다. 특히, Fourier-domain OCT 가 개발되어 초기 Time-domain OCT 에 비해 영상 속도가 비약적으로 향상됨에 따라, 현재는 초당 수십에서 수백프레임 이상의 실시간 영상을 제공하는 것이 가능해져 임상적 활용 가치가 대폭 향상되었다^{2,3}. 전술한 바와 같이 안과 영역에서는 망막의 고해상도 단층 영상을 제공하여 망막신경섬유층의 두께를 정확

* 한양대학교 전기생체공학부 생체공학전공

혈관내 OCT와 융합영상기술을 이용한 동맥경화증 진단

히 측정할 수 있는 등 이미 녹내장을 포함한 다양한 망막 질환 진단을 위한 의료 영상의 표준으로 자리잡았다. 그림 1은 정상망막의 OCT 단층 영상을 보여주고 있으며 망막의 주요 해부학적 구조와 여러 층을 높은 해상도로 확연히 영상화하여 진단에 필요한 정보를 제공하고 있다⁴. 심장내과영역에서는 관상동맥 내부의 단면 영상을 제공하여 동맥경화 병변이나 혈관 스텐트의 미세형상을 자세히 관찰할 수 있어, 동맥경화 진단 및 스텐트 시술 예후 관찰에 주요한 영상 기술로 활용되고 있다. 그림 2는 관상동맥내 섬유플라크 및 섬유석회화플라크의 대표 단면 영상을 보여주고 있다⁵. 섬유플라크의 내탄력막(IEM, 그림 2A, 초록 화살표) 및 외탄력막(EEM, 그림 2A, 노란 화살표)

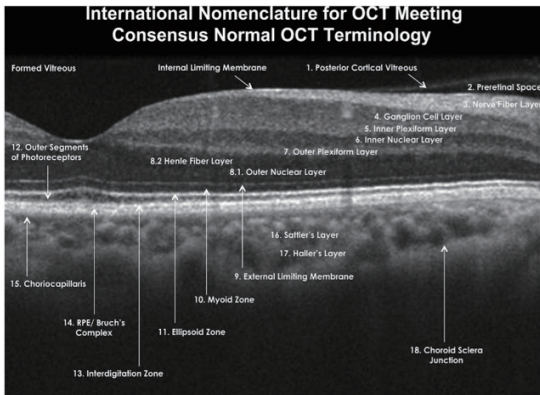


그림 1. International Nomenclature for Optical Coherence Tomography panel 에 의해 채택된 정상 망막 OCT 영상의 주요 해부학적 구조 및 명명법⁴.

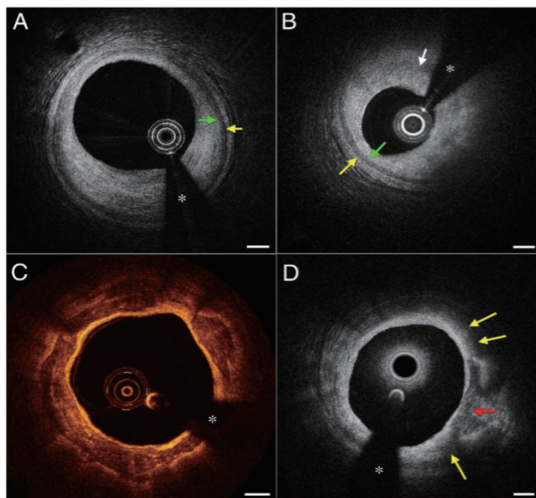


그림 2. 관상동맥 섬유플라크 및 섬유석회화플라크의 혈관 OCT 영상⁵.

를 관찰할 수 있으며 두꺼운 플라크(그림 2B, 하얀 화살표), 섬유석회화플라크 (그림 2C), 지질층 (그림 2D, 노란 화살표) 등 동맥경화반을 영상화 해준다. 또한, 혈관 스텐트, 혈전, 동맥경화반 파열 등 관상동맥 질환과 밀접한 관련이 있는 특징적인 미세구조를 보여준다.

3. 심혈관 질환 및 혈관내 OCT

심혈관 질환은 세계적으로 사망원인 1위의 질환이며, 특히 관상동맥내 동맥경화반의 파열로 인한 심장마비는 심정지로 인한 급사를 초래한다는 점에서 시급한 해결이 필요한 질환이다. 이러한 관상동맥내 동맥경화반을 정밀하게 영상화할 수 있는 기술로 혈관내 초음파 (IVUS, Intravascular Ultrasound)가 오랜기간 사용되어 왔으며, 최근 광섬유를 이용한 OCT 인 혈관내 OCT가 개발되어 임상에서의 활용이 높아지고 있다. 혈관내 OCT는 샘플단에 광섬유와 초소형 렌즈를 이용한 영상 카테터(약 1mm 굵기, 1.5m 길이)의 의료용 튜브를 장착한 형태이다. 관 형태의 조직인 관상동맥을 영상화하기 위해 광섬유와 초소형 렌즈를 고속으로 회전시켜줄 수 있는 회전 조인트 (rotary joint)와 이를 길이 방향으로 이송시킬 수 있는 선형 이송 스테이지가 사용되어 혈관 내부를 코일 형태로 조사하며 3차원 혈관 영상을 획득하게 된다. 이러한 영상 카테터가 관상동맥 내부로 직접 접근하여 혈관의 단층 영상을 10 μ m에 이르는 고해상도로 획득하여, 기존 혈관내 초음파의 해상도에 비해 10배 정도 정밀한 영상을 제공한다 (그림 3)⁶. 이를 바탕으로 파열 위험성이 높은 동맥경화반의 특징인 지질을 덮고 있는 얇은 섬유 조직을 정량적으로 평가할 수 있고, 석회화플라크를 정확하게 영상화 하며, 동맥경화를 치료하기 위해 삽입된 혈관스텐트 및 스텐트를 덮고 있는 조직 및 혈전을 정밀하게 평가할 수 있는 고해상도의 영상 정보를 제공한다. 이러한 고해상도 영상을 바탕으로 혈관내 OCT는 심혈관 질환에 최적화된 치료를 제공할 수 있는 기반을 마련할 것으로 기대되고 있다. 그림 3은 환자의 관상동맥 OCT 단층 영상 수백장을 3차원으로 재구성하여 렌더링한 영상을 보여주

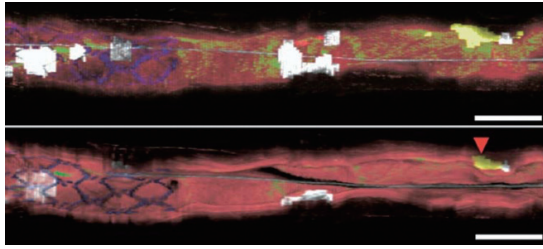
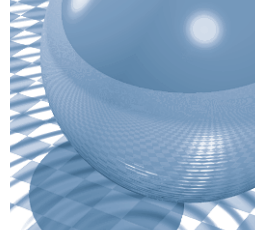


그림 3. 관상동맥 OCT 영상의 3차원 렌더링 영상⁸.

고 있다⁷. 혈관내에 삽입된 스텐트(파란색) 및 석회화 조직(흰색) 등을 자세히 관찰할 수 있다.

4. Automatic segmentations and S-OCT

혈관내 OCT는 약 2초 동안 50mm 정도의 관상동맥에서 300여장의 혈관 단층 영상을 획득하여 3차원 혈관 영상 정보를 제공한다. 방대한 양의 3차원 혈관 단층 영상 정보를 효과적으로 보여주기 위해서는 혈관내 조직 성분을 종류에 따라 식별(identification)하여 분할(segmentation)해 주어야 한다. 본 연구진은 혈관내 스텐트 및 혈관의 내강(lumen)을 자동으로 검출하여 분할하는 알고리즘을 개발하였다⁸. 우선, 혈관의 내강을 검출하기 위해 조직 표면에서의 급격한 신호 변화를 이용하였고, 혈관의 내강이 연속적인 형태임에 착안하여 정밀하게 혈관의 내강을 분할하였다. 스텐트의 특징을 추출하기 위해 1차 및 2차 영상 gradient를 계산하였고, 인공신경망 (artificial neural network)을 이용하여 참과 거짓 스텐트를 가려내어 정확성을 향상시킨 결과, 96.5%의 정밀도와 92.9%의 민감도로 정밀하게 스텐트를 식별하였다. 이 결과를 바탕으로 스텐트의 시술이 잘 되었는지를 판단할 수 있는 스텐트의 밀착 정도와 스텐트 시술 예후와 밀접한 연관이 있는 스텐트내 내막증식을 자동으로 정밀하게 정량화하였으며 (그림 4)⁸ 혈관의 en face 맵으로 도식화하여 스텐트의 밀착 정도와 내막증식을 한눈에 확인할 수 있도록 표현하였다. 아울러, 동맥경화내 지질의 분포를 정량화하여 분석할 수 있는 알고리즘을 개발하였다⁹. OCT는 광대역 광원을 이용하여 기준단과 샘플단의 빛을 간섭시켜 간섭 신호를 획득하고 이를 푸리에 변환하여 gray-scale의 단층 영상을 생성하게 된다. 조

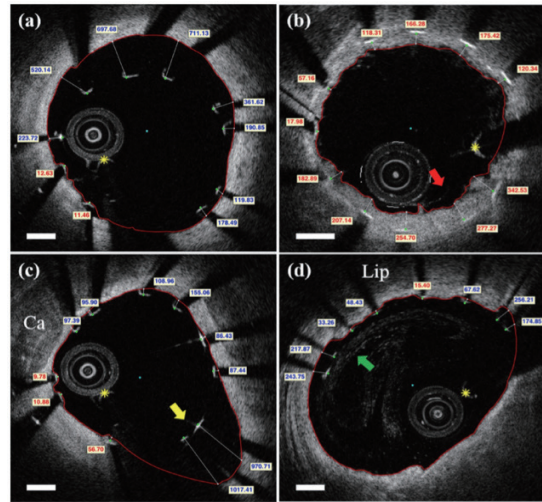


그림 4. 스텐트 자동추출 결과의 대표도. 스텐트 밀착정도도 스텐트내 내막증식을 자동으로 정량화⁸.

직은 그 구성 성분에 따라 파장의 흡수 스펙트럼이 다른데, 특히 지질의 경우 OCT 광원 범위 내에서는 낮은 파장에서 흡수율이 높다. 즉, 조직에 지질이 존재할 경우 낮은 파장의 빛이 많이 흡수되어 스펙트럼의 모양이 높은 파장 쪽에서 강하게 나타나는 형태로 바뀌게 된다. 따라서 OCT 광대역 신호에 푸리에 변환을 적용하는 대신 짧은 시간 푸리에 변환(Short time Fourier Transform)을 적용하여 깊이에 따른 스펙트럼의 변화를 분석할 경우, 조직내 지질의 분포를 계산할 수 있다. 그림 5는 지질 플라크(a-c)와 섬유성 플라크(d-f)의 혈관내 OCT 영상 및 지질의 분포를 보여주고 있다. 혈관내 OCT 영상(a,d)에서는 gray-scale로 혈관내 구조만 표현해 주는데 반해, 짧은 시간 푸리에 변환을 적용하여 계산한 지질성분을 매핑한 영상(b,e)에서

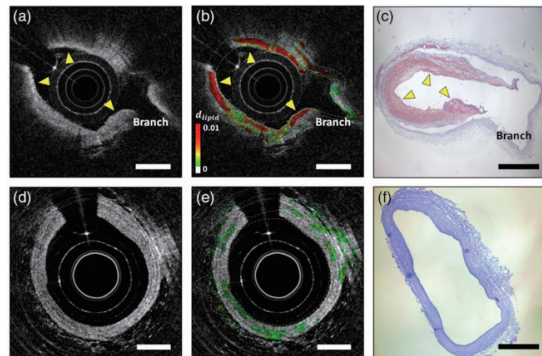


그림 5. 혈관내 플라크의 지질 성분 검출⁹.

혈관내 OCT와 융합영상기술을 이용한 동맥경화증 진단

는 지질의 존재를 확연히 보여주고 있다. 또한, 지질성분 매핑 결과가 Oil-Red-O 염색을 통한 지질 염색 조직영상(c,f)과 잘 부합하는 것을 통하여 결과의 정확성을 확인할 수 있다. 이와 같이 혈관내 OCT 영상에서 다양한 영상처리 및 신호처리 알고리즘을 적용하여 임상적으로 유용한 정량적인 정보를 자동으로 제공할 수 있다.

5. 다기능 혈관내 OCT

혈관내 OCT 및 혈관내 초음파는 모두 혈관 내벽의 구조적인 단층 정보를 제공하는데, 이는 파열 고위험 동맥경화반을 검출하는데에 한계로 작용한다. 파열 고위험 동맥경화반은 지질을 덮고 있는 섬유 조직의 두께가 얇고, 염증 반응이 활발하다는 큰 특징을 갖는다. 이때 혈관내 OCT는 높은 해상도로 섬유 조직의 두께를 정밀하게 측정하여 고위험 동맥경화반을 관찰할 수 있는 주요한 정보를 제공하는데 반해서, 염증 반응에 대한 정보는 제공하지 못하는 한계점을 갖는다. 이를 해결하기 위해서는 염증에 관한 추가적인 정보의 획득이 필수적이다. 본 연구진은 혈관내 OCT 기술과 형광분자영상 기술을 결합한 다기능 혈관내 OCT 기술을 개발하였으며¹⁰, 돼지의 박동 심장에서 관상동맥을 영상화 하는데 성공하였다¹¹. 근적외선 형광영상은 특정한 분자, 단백질, 세포, 조직성분 등을 형광 신호를 통하여 선택적으로 영상화 할 수 있는 장점이 있을 뿐 아니라 OCT와는 차별적인 파장을 사용하여 효과적으로 OCT와 결합될 수 있다. 광섬유의 일종인 double-clad fiber를 이용하여 영상 카테터를 제작할 경우 1,300nm 대역의 OCT 신호는 double-clad fiber의 core로 전달하고, 700-900nm 대역의 근적외선 형광 영상은 clad를 이용하여 전달함으로써, 두 영상 정보를 동시에 같은 위치에서 획득할 수 있을 뿐 아니라 높은 광 효율로 다기능 광영상 시스템을 개발할 수 있다. 또한, 임상적 적용 가능성을 높이기 위해 형광 조영제로서 FDA 승인 형광물질인 Indocyanine Green (ICG)를 이용할 경우 동맥경화 병변의 지질 및 대식세포를 영상화 할 수 있어 파열 위험성이 높은 동맥경화반을 정밀하게 검출할 수 있다. 특히, 박동하는 돼지의 심장에

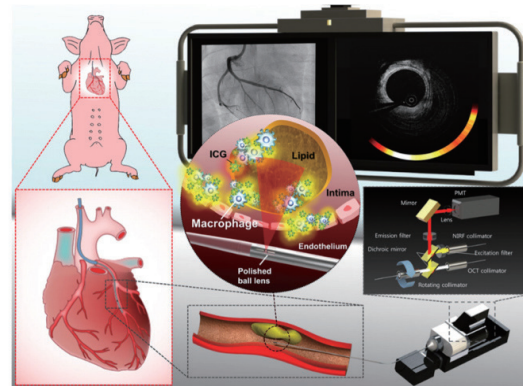
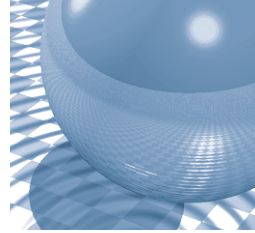


그림 6. 근적외선 형광과 결합된 다기능 혈관내 OCT의 개념도 및 이를 이용한 돼지의 관상동맥 다기능 영상 결과¹¹.

서 관상동맥내 동맥경화반의 구조변화를 OCT로 관찰함과 동시에 플라크내 염증을 근적외선 형광 신호로 평가하는데 성공하여, 임상적 효용성과 안정성을 입증하여 임상 적용 가능성이 매우 높다. 그림 6은 근적외선 형광과 결합된 다기능 혈관내 OCT 시스템의 개념도 및 영상 카테터를 이용하여 지질과 대식세포가 풍부한 고위험 동맥경화반을 영상화 하는 개념도를 나타내고 있다. 또한, 돼지의 박동 심장에서 획득한 혈관내 OCT 영상과 동맥경화반 부분의 ICG 에서 방출되는 근적외선 형광 신호를 보여주고 있다¹¹.

6. 혈관내 광영상 기술 현황

혈관내 OCT 기술은 2000년대 초반 최초로 임상에 적용되기 시작하였으며, 고속 영상이 가능한 FD-OCT 기반의 혈관내 OCT가 2010년 FDA 승인을 받은 이후 임상 활용이 매우 빠르게 증가하고 있다. 동맥경화 병변을 국소적으로 치료하는 혈관내 스텐트가 금속 스텐트(bare-metal stent), 약물용출성 스텐트(drug eluting stent), 생체용해성 스텐트(bioresorbable stent or scaffold)로 발전되어감에 따라, 동맥경화 병변의 미세한 구조적, 생화학적 변화를 관찰할 수 있는 고해상도 다기능 혈관 영상 기술의 필요성이 더욱 높아지고 있어, 혈관내 OCT의 임상적 활용이 크게 증가하고 있다. 또한, 최근 OCT 기반 기술의 발전과 더불어 혈관내 OCT 기술도 함께 발전하고 있으며, 초고속 영상



기술, 다양한 형태의 다기능 영상 기술, 고분해능 영상 기술, 영상처리 및 신호처리 기술 등 다양한 기술적 발전이 이루어지고 있다¹². 임상적 유효성을 보여주는 임상 연구와 함께 이러한 광기술의 발전을 통해 혈관 내 OCT 기술이 심혈관 질환을 정확하게 진단하고, 정밀한 진단을 바탕으로 심혈관 질환을 효과적으로 관리하는데에 큰 역할을 할 것으로 기대한다.

참고문헌

- [1] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, et al., Optical coherence tomography. *Science*, 254, 1178-1181, 1991.
- [2] T. Wang, T. Pfeiffer, E. Regar, et al.: Heartbeat OCT: in vivo intravascular megahertz-optical coherence tomography. In *Biomed Opt Express*; Optical Society of America, 2015; Vol. 6; pp 5021-5012.
- [3] S. H. Yun, G. J. Tearney, J. F. de Boer, et al.: High-speed optical frequency-domain imaging. 2003; pp 1-11.
- [4] G. S. MD, S. S. MD, U. C. F. PhD, et al.: Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. In *Ophthalmology*; Elsevier Inc, 2014; Vol. 121; pp 1572-1578.
- [5] G. J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka, et al.: Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies. In *Journal of the American College of Cardiology*; Elsevier Inc., 2012; Vol. 59; pp 1058-1072.
- [6] G. J. Tearney, S. Waxman, M. Shishkov, et al.: Three-Dimensional Coronary Artery Microscopy by Intracoronary Optical Frequency Domain Imaging. In *JACC: Cardiovascular Imaging*; American College of Cardiology Foundation, 2008; Vol. 1; pp 752-761.
- [7] w. wijns, and s. a. pyxaras: Optical Coherence Tomography Guidance for Percutaneous Intervention: The French "Doctors" Are Seeing Light at the End of the Tunnel. In *Circulation*, 2016; pp CIRCULATION HA.116.024622-024625.
- [8] H. S. Nam, C.-S. Kim, J. J. Lee, et al.: Automated detection of vessel lumen and stent struts in intravascular optical coherence tomography to evaluate stent apposition and neointimal coverage. In *Med. Phys.*, 2016; Vol. 43; pp 1662-1675.
- [9] H. S. Nam, J. W. Song, S.-J. Jang, et al.: Characterization of lipid-rich plaques using spectroscopic optical coherence tomography. In *J Biomed Opt*, 2016; Vol. 21; pp 075004-075010.
- [10] H. Yoo, J. W. Kim, M. Shishkov, et al.: Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging in vivo. In *Nat Med*; Nature Publishing Group, 2011; Vol. 17; pp 1680-1684.
- [11] S. Kim, M. W. Lee, T. S. Kim, et al.: Intracoronary dual-modal optical coherence tomography-near-infrared fluorescence structural-molecular imaging with a clinical dose of indocyanine green for the assessment of high-risk plaques and stent-associated inflammation in a beating coronary artery. In *Eur. Heart J.*; The Oxford University Press, 2016; pp ehv726-712.
- [12] J. Y. Kim, M. W. Lee, and H. Yoo: Diagnostic fiber-based optical imaging catheters. In *Biomed. Eng. Lett.*; The Korean Society of Medical and Biological Engineering, 2014; Vol. 4; pp 239-249.

약 력



유홍기

2007년 카이스트 기계공학과에서 박사학위를 취득하였고, 하버드의대/매사추세츠종합병원 웰만센터에서 광의학 관련 박사 후 연구를 수행 후, 2012년부터 한양대학교 전기생체공학부 생체공학전공에 재직하며 OCT, 혈관내 OCT, 공초점현미경 개발 및 의료진단 등 광의학 및 의공학 연구를 진행하고 있다.

E.mail : hyoo@hanyang.ac.kr