

고자장 자기공명영상기기를 이용한 최근의 뇌질환 진단과 연구 현황

태우석, 편성범
고려대학교 의과대학교 융합뇌신경연구소

1. 서 론

자기공명영상기기(magnetic resonance imaging, MRI)를 이용한 임상 진단의 역사는 1970년대부터 개발이 시작되어 역사가 매우 오래되었으나, 국내에 주요 대학병원에 3.0 Tesla MRI가 도입되기 시작한 2000년대 초부터 강력한 자기장의 세기와 높은 해상도를 장점으로 하는 다양한 시퀀스의 영상들이 임상 진단과 연구에 활발하게 적용되기 시작하였다. MRI의 발전은 2000년대 이전과 이후로 나누어질 정도로 현재는 하드웨어, 소프트웨어, 영상 프로토콜 측면에서 급진적인 발전이 진행되고 있고, 방사선 조사가 필연적인 CT나 PET의 영역을 조금씩 대체해가고 있다.

이 글에서는 주로 사용되고 있는 3.0 T 이상의 고자장 MRI가 사용되는 임상과 연구의 현황과 미래의 전망을 뇌 영역에 중점을 맞추어 기술하고자 한다.

2. 고자기장 MRI의 임상 적용 현황

고자기장의 MRI가 사용되기 시작하면서 주목할 만한 변화는 1mm 이하의 해상도를 가지고 뇌 구석구석을 들여다 볼 수 있게 되었다는 점이다. 기존 임상에서 주로 사용하던 1.5T MRI가 1mm 이하의 해상도를 구현할 수 없었던 것은 아니었지만, 1.5T MRI로 높은 해상도를 구현하면, T1 영상이 낮은 신호대잡음비를 보여 진단적 가치가 낮아졌다. 1mm 정도로 해상도와 신호대잡음비가 높은 3T MRI의 T1 영상의 보급으로 경도 인지장애, 치매, 뇌전증, 뇌 발달 장애, 우울증, 자폐증, 조현병 등 정성적 판독이 어렵거나 낮은 해상도의 영상으로는 정량적 분석이 어려웠던 뇌질환의 계량적 연구에 큰 진전이 있었다.

고자장에 의한 MRI 영상의 높은 신호대

잡음비로 짧은 영상획득 시간으로도 이전의 1.5T 영상과 동등하거나 더 높은 질의 뇌영상이 가능해졌고, 최근에는 동시에 2개 이상의 슬라이스 획득이 가능한 multiband 영상화 기술과 동시에 2개 이상의 시퀀스의 획득이 가능한 multiband phase 영상화 기술도 개발이 되어 환자가 MRI 검사에 필요한 시간을 획기적으로 감소하였다. 이러한 기술의 개발은 보통 30분 이상이 걸리는 뇌 MRI 검사 시간을 50% 이상 줄여서, 장시간의 검사를 견디기 어려운 소아나 노인의 검사를 수월하게 하였으며, 단위 시간당 검사 건수가 늘어 병원의 수익 증대에도 상당한 기여하고 있다.

고자장 MRI의 강점인 자기공명분광술(magnetic resonance spectroscopy, MRS), 동맥스핀표지 영상법(pseudo continuous arterial spin labelling, ASL), 자화강조영상(susceptibility weighted imaging), 확산강조영상을 이용한 기능적 확산지도 기법(functional diffusion map with diffusion weighted imaging) 등과 같은 고자장을 이용한 영상표지자가 계속 개발 및 발전을 하여, 미세 뇌신경 변화와 악성 암진단 등에 광범위하게 응용되고 있다. 이러한 영상법은 조영제나 방사성 동위원소 등이 필요 없는 안전한 비침습적인 영상검사 방법이며, 현재 암진단에 기본적인 검사로 자리 잡은 PET과 같은 핵의학 영상의 진단 영역과 분야가 일부 겹쳐서 경쟁이 불가피할 것으로 생각된다.

3.1 연구 동향 - 구조적 뇌 연구

고해상도의 구조적인 MRI 영상이 신경과, 정신과, 재활의학과, 신경외과, 소아과 등의 다양한 임상과의 뇌질환 진단에 보편적으로 사용됨에 따라, 많은 방법의 구조적 영상 분석법을 이용한 뇌질환의 임상연구가 가능해

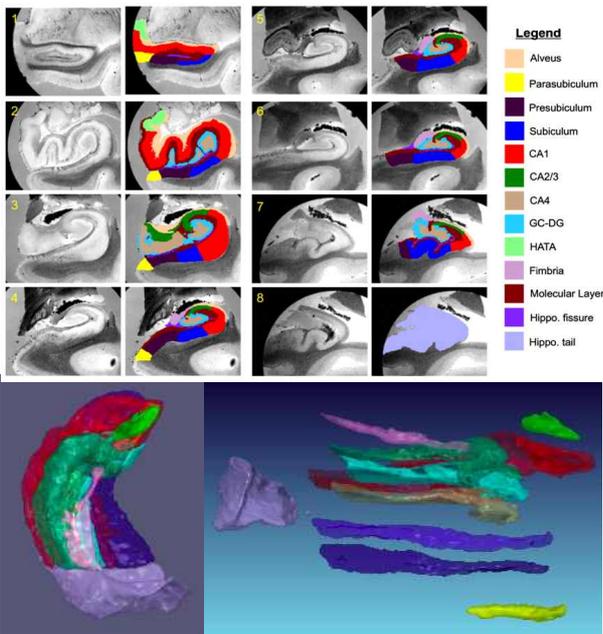


그림 1. 고해상도 T1, T2 MRI 영상을 이용한 자동화된 해마 (hippocampus)의 하부구조 분할. 해마 전체의 부피뿐만 아니라 하부구조의 부피까지 추출할 수 있어, 치매나 인지기능장애 등의 조기 진단에 응용되고 있음.

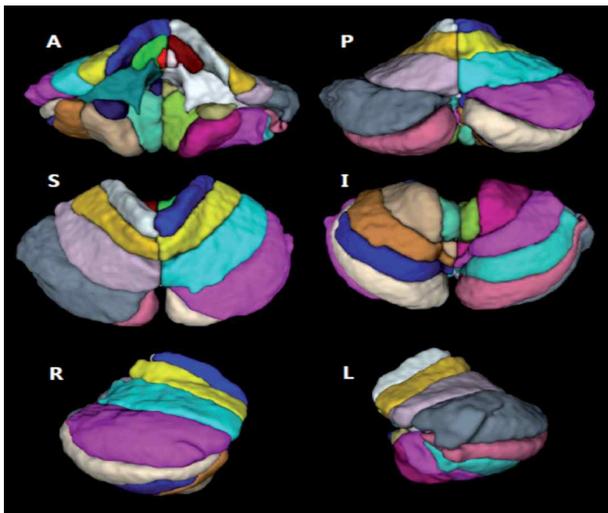


그림 2. 3D T1 MRI 영상을 이용하여 소뇌를 영역별로 구획화한 결과를 삼차원 영상화한 그림. 각 구획의 두께와 부피의 수치를 추출 가능하여 뇌질환과의 연관성 연구가 가능함.

졌다. 방법적으로는 voxel-based morphometry를 이용한 회색질 (gray matter), 백색질(white matter)의 밀도 (concentration)와 부피(volume)의 변화와 cortical thickness analysis를 이용한

대뇌의 피질두께 분석, local gyrification 지표를 이용한 뇌회(gyrus)의 형성을 분석, surface area analysis의 단위영역당 뇌표면 면적분석, fractal dimension 지표를 이용한 뇌형성 복잡도 분석, shape analysis를 이용한 피질하핵의 형태변화 분석, 그리고 volumetry를 이용한 국소영역 부피분석이 오랫동안 구조적 뇌 분석법으로 사용됐다. 최근에는 cerebellum parcellation 기법을 이용한 소뇌의 국소 부위별 피질 두께와 부피분석이 가능해져서 뇌질환과 소뇌의 국소부위 변화의 관련된 연구가 가능해졌다.

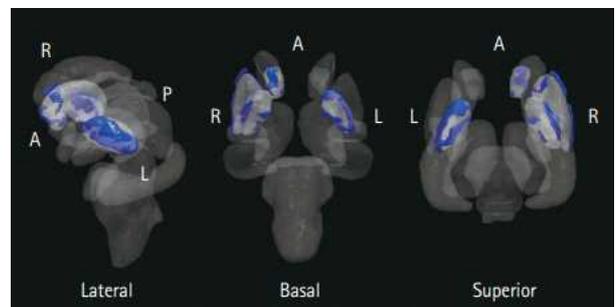


그림 3. 모양분석법 (shape analysis)으로 분석한 루게릭 환자의 위축된 pallida, putamen, nucleus accumbens.

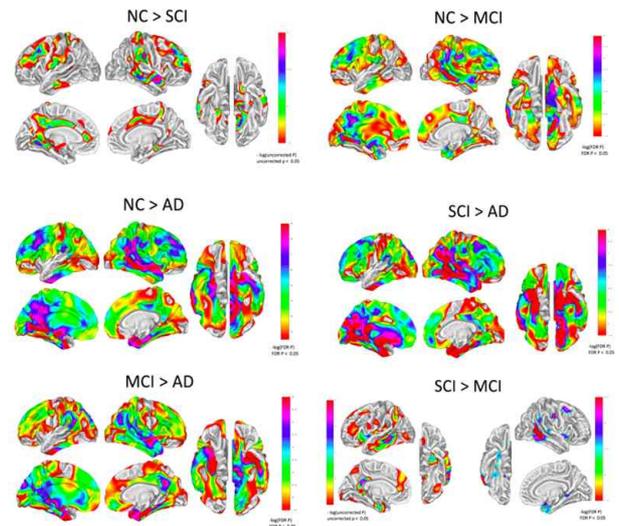


그림 4. 피질두께분석 (cortical thickness)을 이용하여 치매의 단계별 뇌손상을 분석한 결과. 정상 (normal control, NC) -> 주관적 인지장애 (selective cognitive impairment, SCI) -> 경도 인지장애 (mild cognitive impairment, MCI) -> 알츠하이머 (Alzheimer's disease, AD) 단계에 따라 대뇌 피질의 두께가 얇아짐을 알 수 있음.

3.2 연구동향 - 기능적 뇌 연구

기능적 자기공명영상은 뇌의 구조가 아닌 기능을 탐지하기 위한 영상법으로 넓은 의미에서 MRS, ASL과 같은 영상기법이 포함되기도 하지만, blood-oxygen-level dependent (BOLD) 대조(contrast)를 사용하는 functional MRI (fMRI)를 주로 칭하며, 인지, 심리, 뇌질환 연구에 넓게 사용되고 있다. fMRI의 단점은 뇌파에 비해 시간적 해상도가 낮다는 점이었으나, 고차기장에 의한 BOLD 신호의 높은 대조도, 고속 스캔기술과 높은 해상도의 지원으로 초기의 단점은 많은 부분 해결이 되고 있다. 또한, 최근 출시되는 주요 MRI의 제조사의 3T MRI는 고성능의 하드웨어 성능으로 안정적인 노이즈의 컨트롤 성능으로 BOLD 신호의 신호대잡음비를 더욱 높여 장시간의 스캔을 하지 않아도 목표한 뇌기능 신호의 탐지가 가능해졌다.

fMRI 도입 초기에는 주로 인지 기능의 연구 등 기초연구에 적용이되으나, 3T MRI가 많이 보급된 현재에는 뇌졸중(stroke)으로 인한 뇌 기능적 손상 확인, 전간증(epilepsy), 뇌암(brain tumor)으로 인한 뇌절제 수술을 위한 언어기능과 기억력 증추, 운동기능 영역의 보존 등을 위한 사전검사용으로도 많이 사용되고 있다. fMRI는 영상의 스캔 기술 만큼이나 스캔 후 영상 후처리가 중요한데, 마지막 단계에 적용하는 통계분석법에 영상신호에 내포된 다양한 임상적 의미를 추출할 수가 있다. 전통적으로 일반선형모델과 같은 가설주도(hypothesis driven) 기반의 분석법이 많이 적용되었으나, 독립성분분석법(independant component analysis), 유형분석법(pattern analysis), 기계학습(machine learning) 등 가설이 필요하지 않은 데이터 기반 분류법(data driven analysis)들이 최근에는 많이 사용되고 있다. 2000년대부터는 ICA와 같은 데이터 기반 분류법을 사용하여 뇌의 자극이 없이도 근원적으로 활동을 하는 뇌기능을 추적하여 여러 개의 네트워크가 있음을 발견하였는데, 이를 기본상태 회로(default mode network, DMN)라 하며, 뇌질환 상태에서는 DMN가 정상인의 DMN에 비해 영역이 줄어든다던지 BOLD

신호의 강도가 줄어드는 현상을 발견하여 뇌질환의 기전을 밝히는 임상연구에 방대하게 응용되고 있다.

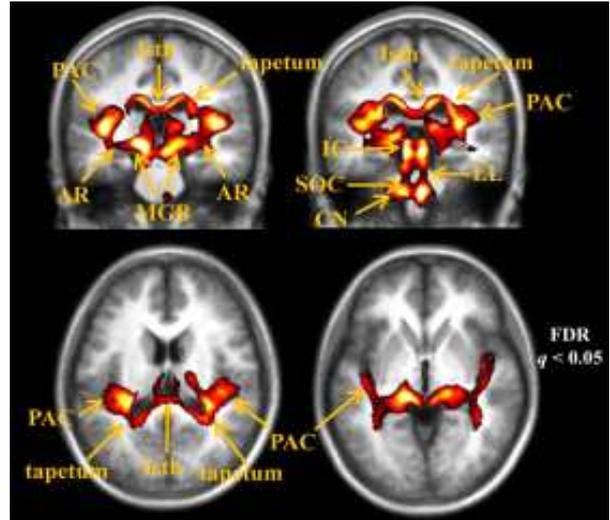


그림 5. 백색 소음의 청각 자극에 의한 뇌 신경세포의 활성화. 고음량의 백색 소음이 뇌 신경세포(neuron)뿐만 아니라 신경 경로(white matter)의 BOLD 신호의 변화를 유발하여, 전체적인 뇌 청각 회로의 경로를 밝혀냄.

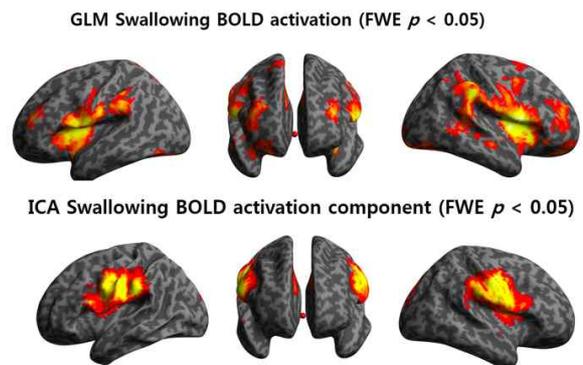


그림 6. 구강 침 삼킴(swallowing) 행위 시에 뇌에 활성화되는 영역을 일반선형모델(general linear model)과 독립성분분석(independent component analysis) 방법으로 분석한 기능적 자기공명영상(functional MRI) 분석결과.

3.3 연구 동향 - 뇌 신경회로 연구

MRI 영상 중에서 상대적으로 새로운 기법인 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI) 기법은 물분자의 운동성을 영상화하며 뇌의 미세구조변화를 탐지하는

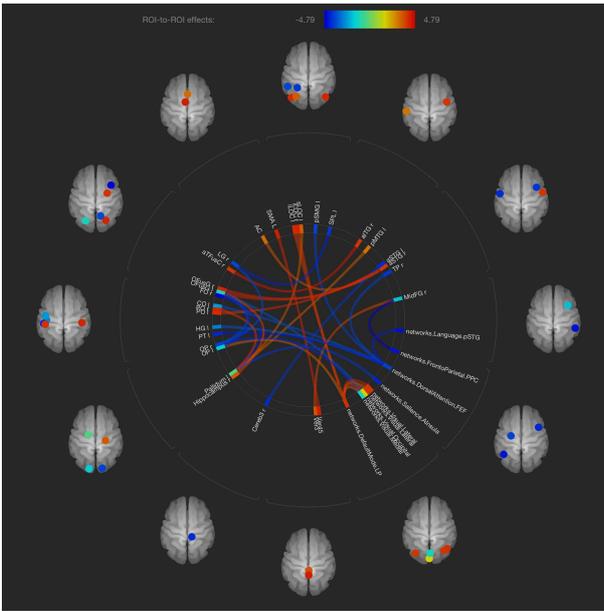


그림 7. 구강 침 삼킴 (swallowing) 행위 시에 뇌의 영역별 상관 정도 (regional correlation)을 네트워크 분석법으로 표시한 결과.

영상화 기법이다. 특히 뇌 신경회로를 구성하는 백색질에서의 물분자의 방향성과 확산성을 계산하여 신경회로의 경로를 추적할 수 있으며, 신경 섬유질의 온전성 (fractional anisotropy, FA), 축색돌기 (axon)는 axial diffusivity (AD), 수초(myeline)는 radial diffusivity (RD)라는 지표를 통해 손상 정도를 정량적으로 산출할 수 있다는 점에서 뇌질환의 발생 병리를 연구하는 데에 매우 중요한 구조적인 영상화 방법으로 주목 받고 있다. 또한, 신경 섬유질의 부종 (edema) 등의 지표인 mean diffusivity (MD), 신경 섬유질의 교차 정도의 지표인 Mode (MO)가 있어서 다양한 영상 분석을 할 수 있다는 점에서 중요성이 대두되는 영상 기법이다. 신경회로의 분석은 T1 영상을 이용하는 구조적 MRI 분석 연구에 비해 뇌의 형태적 이상의 유무, 뇌질환의 진행이나 약물 치료에 의한 뇌 회복 등의 변화에 민감하여, 뇌질환의 조기 진단에 유용할 것으로 보인다. 또한, 향후 인체용 7 Tesla MRI가 임상에 적용된다면 뇌질환 진료와 연구에 가장 중요한 영상기법이 될 것으로 예상된다.

9 Tesla가 넘는 초고자기장 MRI를 사용한 연구에서는 120 diffusion directions 이 넘는 방법을 사용하여 수십 μm^2 급의 해

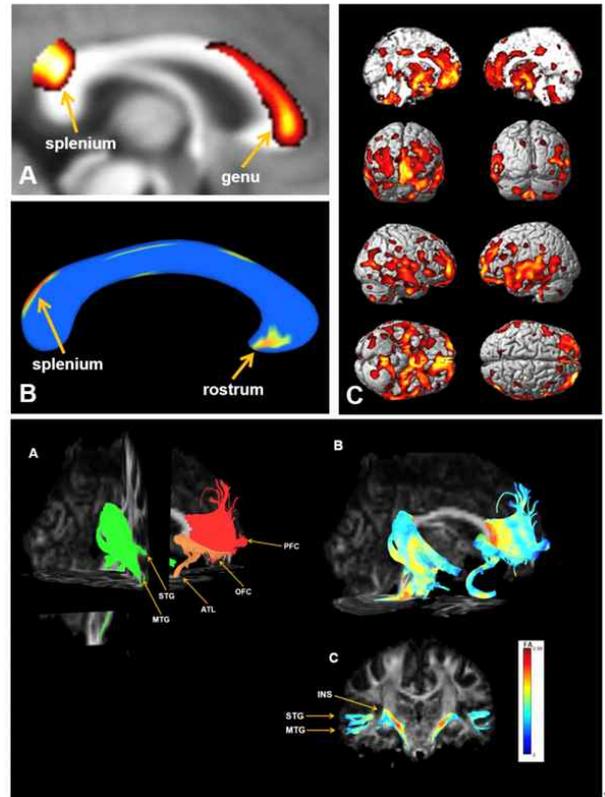


그림 8. 우울증 환자의 뇌량의 손상부위와, 대뇌 회색질의 손상부위를 각각 모양분석술(A,B)과 화소기반 형태계측술(C)을 사용해 분석하고, 대뇌 피질의 손상부위와 뇌량의 손상부위는 구조적으로 연계되어 있음을 신경회로 추적술 (fiber tracking, 아래 그림)을 이용하여 증명함.

상도를 가지는 신경회로 영상을 계산해 내어 실제 현미경으로 촬영한 영상에 가까운 신경회로 영상을 구현하는 연구가 동물을 대상으로 시도되고 있고, 향후 인체를 대상으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

4. 고자기장 자기공명영상의 전망

MRI 영상은 촬영한 영상 자체로 임상 의 시각적 판단에 의한 정성적 평가를 하여 진단에 사용되는 것이 주요한 사용방법이었다. 그러나, 현재의 고성능 MRI에 의한 고 해상도 영상, 복잡한 영상 후처리가 필요한 영상진단법들이 많이 개발되어 정량적 평가에 의한 객관적인 영상 진단법들이 개발되는 추세이다. 저자들의 연구소에서는 뇌졸중 환자의 임상 정보와 각종 인지심리검사, 뇌영상을 데이터베이스화하며 정량화한 STroke

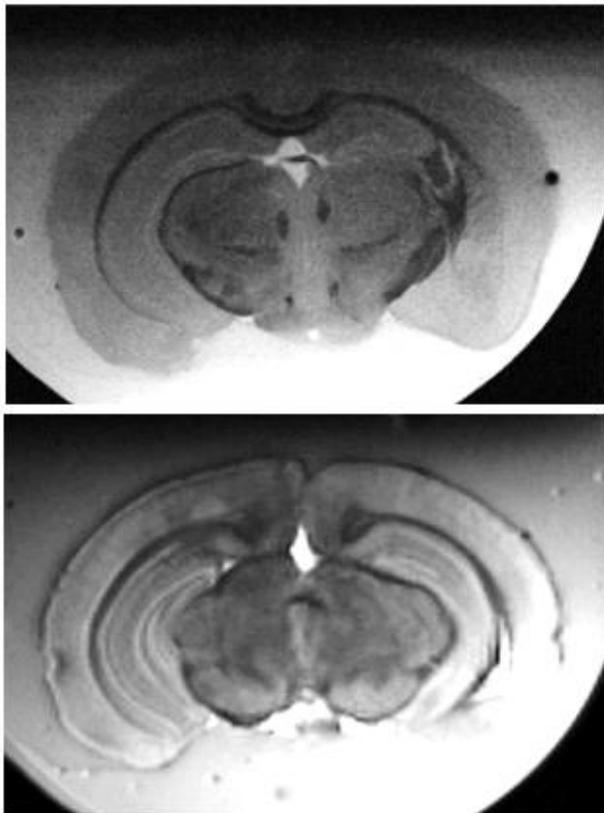


그림 9. Bruker 15.2 T 동물용 MRI로 찍은 mouse brain image. 3D T1: isotropic 40 μm^2 (위), DTI 6 direction: isotropic 80 μm^2 (아래)

Outcome Prediction system (STOP) 진단 시스템을 개발중이며, 각종 환자의 임상 데이터와 MRI 영상을 인공지능 알고리즘 개발을 통해 환자의 뇌졸중 회복에 대한 예후 예측을 하는 시스템을 개발중이다. 이러한 시도는 세계적으로 각 질환별로 진행 중이며 특히 MRI 영상은 이러한 진단 시스템의 중요한 데이터로 사용되고 있다.

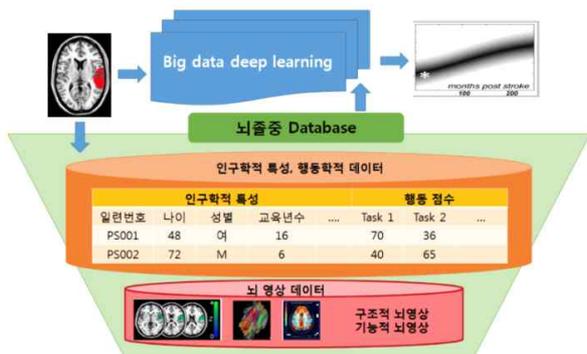


그림 10. 뇌졸중 예후예측의 위한 MRI영상을 사용하는 인공지능 시스템 개발 개요.

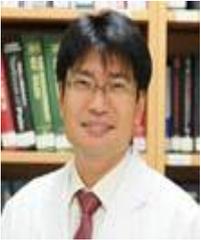
참고문헌

- [1] K. M. Han et al., "Hippocampal subfield analysis in medication-naïve female patients with major depressive disorder". J Affect Disord pp21-29 April (2016)
- [2] J. Kim et al., "Changes in cortical thickness and volume of cerebellar subregions in patients with bipolar disorders". J Affect Disord pp74-80. June (2020)
- [3] W. S. Tae et al., "Shape Analysis of the Subcortical Nuclei in Amyotrophic Lateral Sclerosis without Cognitive Impairment". J Clin Neurol pp592-598 October (2020)
- [4] W. S. Tae et al., "Activation of auditory white matter tracts as revealed by functional magnetic resonance imaging". Neuroradiology pp597-605 July (2014)
- [5] W. S. Tae et al., "Effects of aging on brain networks during swallowing: general linear model and independent component analyses" Sci Rep pp1069 January (2021)
- [6] W. S. Tae et al., "Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders". J Clin Neurol pp129-140 April (2018)
- [7] S. Lee et al., "Shape and Volumetric Differences in the Corpus Callosum between Patients with Major Depressive Disorder and Healthy Controls". Psychiatry Investig pp941-950 September (2020)
- [8] S. Lee et al., "Clinical and neuroimaging factors associated with aphasia severity in stroke patients: diffusion tensor imaging study". Sci Rep pp12874 July (2020)

저자이력



태우석(太遇碩)
1991-1996년 홍익대학교 컴퓨터공학과, 1999-2002년 홍익대학교 정보대학원, 2004-2007년 한양대학교 대학원 의용생체공학과, 1997-2007년, 삼성서울병원 신경과 신경영상연구실 선임연구원, 2008-2015년, 강원대학교병원 신경과학연구소 연구교수, 2015-현재 고려대학교 의과대학 융합뇌신경연구소 연구교수



편성범(片晟範)
1985-1991 고려대학교 의학과 졸업, 1999년 고려대학교 의학박사학위, 2002-2006년 서울아산병원 재활의학과 전임강사 및 조교수, 2006-현재 고려대학교 의과대학 재활의학교실 부교수 및 교수, 2015-현재 고려대학교 의과대학 융합뇌신경연구소장