

자기공명분광 (MRS): 원리 및 임상응용

가톨릭대학교 의과대학

최보영

1. 서론

1948년 Harvard대학의 Purcell과 Stanford대학의 Bloch은 실제 실험을 통하여 핵자기공명 [Nuclear Magnetic Resonance (NMR)] 현상을 발견하여 1952년 노벨상을 수상하였다. 그 이후로, 핵자기공명은 분자단위에서 모든 물질의 성분, 구조, 그 대사역동 및 대사상태에 관한 정보를 밝혀 내는 탁월한 방법으로 널리 이용되어 왔다. 의학분야에서 핵자기공명은 생체 스펀격자이 완시간과 인체 뇌의 2차원 핵자기공명영상을 얻는데 성공한 이후로 급속도로 이용되어 왔고, 1970년대 초반에 세포와 추출물, 중반에 관류기관, 후반에 동물실험 그리고 1980년대에 들어와서 임상적으로 응용되어 왔다. 그러므로 핵자기공명의 임상응용은 약 15 여년의 역사가 되었다.

자기공명분광 (MRS)은 화학 및 생화학 분야에서 현재까지 가장 막강한 분석방법들 중 하나로 평가받고 있다. 1970년도 초기까지만 해도 자기공명분광은 주로 유기분자들의 구조분석에 국한되어 사용되었지만 최근 수많은 기술적 발전으로 인하여 그간 해결할 수 없었던 여러 가지 생화학적 문제들을 해결할 수 있게 되었다. 그 중 특히 액체상태에서 3차원적인 입체 분자구조 결정을 할 수 있게 된 것은 가장 팔목할 만한 성과였다고 볼 수 있다. 최근 발전된 기술로서 Fourier 변환파의 접목, 새로운 전자장비의 기술개발, 특히 고속 연산처리가 가능한 중앙처리장치, 증가된 RAM, 수십 기가바이트의 데이터를 저장할 수 있는 하드디스크가 장착된 소형컴퓨터, 프로그램화된 고성능 펄스조절장치, 큰 구경의 고자장 초전도자석, 안정되고 향상된 자장경사기술의 개발 등 과거에 상상할 수 없었던 수많은 혁신적인 기술개발로 인하여 자기공명의 예민도를 몇 배나 향상시켰다. 따라서 이러한 혁신적 기술발전에 힘입어 자기공명분광은 과거 10 여년 동안 MRI와 함께 실질적으로 의과학 분야의 연구발전에 크게 공헌할 수 있게 되었다.

2. 스판과 스판번호 (Spin & Spin Number)

MR현상에서 가장 중요한 개념은 핵자의 각운동량과 밀접한 관계를 갖고 있는 스판이다. MR현상을 얻기 위해서는 스판번호가 0이 아닌 핵자가 있어야 한다. 스판번호가 0인 핵자는 정지하여 회전하지 않으므로 MR현상을 일으키지 않지만, 스판번호가 0이 아닌 핵자는 스스로 회전하며 자기공명현상을 일으킬 수 있다. 프로톤은 스판번호 1/2를 가지며 회전한다. 스판번호는 입자의 프로톤 수 (혹은 원자번호)와 질량수에 의해 결정된다. 스판번호의 결정은 세 가지 범주로 나눌 수 있는데, 짹수의 질량수와 짹수의 원자번호를 소유한 ^{12}C , ^{16}O 등의 핵자는 스판이 0이고, 홀수의 질량수를 소유한 ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{23}Na 등의 핵자는 스판이 반정수 (half-integral)이고, 짹수의 질량수와 홀수의 원자번호를 소유한 ^2H , ^6Li , ^{14}N 등의 핵자는 스판이 정수이다. 핵자는 외부 자장의 영향을 받을 때 스판번호에 따라 스판축의 방향수가 결정되고 분리되므로 자기공명현상은 스판번호에 의해 결정된다. 그러므로 스판번호는 입자의 스판상태를 결정하므로 매우 중요하다. 스판번호 1/2를 갖는 수소 (^1H) 핵자는 2개, 즉 1/2, -1/2 에너지 상태의 쌍극자 (dipole)를 갖는다.

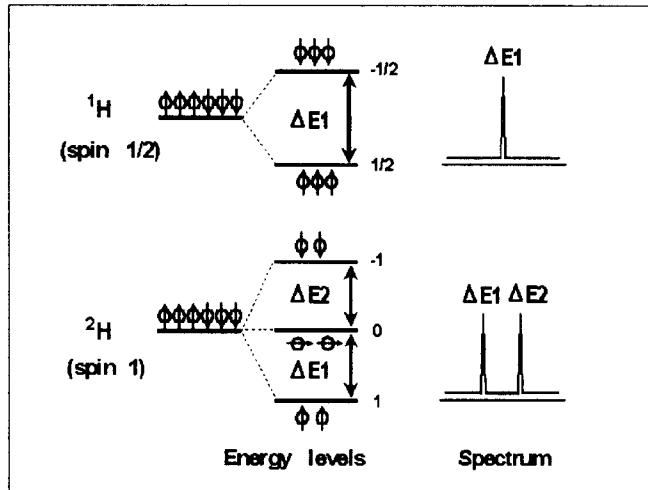


그림 1. 스핀 $\frac{1}{2}$ 인 ^1H 과 스핀 1인 ^2H 의 에너지 준위와 스펙트럼. 에너지 준위의 개수 공식 $2S+1$ 에 의해 스핀 $\frac{1}{2}$ 인 ^1H 은 2개 ($\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$)의 에너지 준위와 스핀 1인 ^2H 은 3개 (-1, 0, 1)의 에너지 준위를 갖는다. 에너지 준위간의 차이 즉 ΔE 는 스펙트럼으로 표출된다.

Isotope	Spin Number (I)	Spin	Magnetogyric Ratio (γ)	MDM x Nuclear Magneton	Larmor Frequency for 1.0 T (MHz/T)
			($\times 10^7$ Hz/T)		
^1H	$\frac{1}{2}$		26.8	2.79	42.58
^2H	1		4.1	0.85	6.53
^{13}C	$\frac{1}{2}$		6.7	0.70	10.70
^{14}N	1		1.9	0.40	3.08
^{19}F	$\frac{1}{2}$		25.3	2.63	40.05
^{23}Na	$\frac{3}{2}$		7.1	2.21	11.26
^{27}Al	$\frac{5}{2}$		7.0	3.64	11.09
^{31}P	$\frac{1}{2}$		10.8	1.13	17.24

Table 1. 특정한 핵자들의 스핀번호, 자기회전비 (magnetogyric ratio), 쌍극자 [Magnetic Dipole Moment (MDM)] 및 공명주파수 (Larmor 혹은 resonance frequency).

자기공명분광에는 프로톤 (즉, 수소핵자, ^1H) 외의 다른 핵자들, 예로서 ^2H , ^{13}C , ^{14}N , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P 등도 사용되고 있다. ^2H 은 유속연구, ^{13}C 과 ^{14}N 은 생화학물 (DNA, RNA, 단백질 등)의 표지 (labeling) 연구, ^{19}F 은 약물반응 및 혈류속도 연구, ^{23}Na 은 이온 펌프작용 연구, ^{31}P 는 고에너지 인대사물질 연구에 널리 사용되고 있다. 그러므로 자기공명분광은 특정한 연구를 하기 위한 도구로 사용되므로 연구목표와 목적에 따라 핵종을 결정할 수 있다. 현재 의학분야에서 자연존재 비가 100 %인 ^{31}P 과 99.98 %인 ^1H 을 가장 많이 사용하고 있다. 여러 가지 핵종 가운데 ^{31}P 을 가장 먼저 사용하여 1973년에 Moon과 Richards [1]가 세포내의 pH를 측정한 것이 생의학적 응용의 효시로 볼 수 있다.

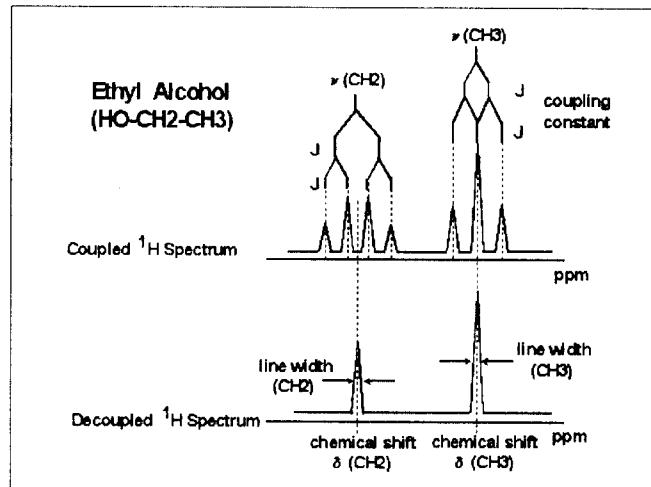


그림 2. 에틸알콜로부터 얻은 프로톤 스펙트럼에서 나타나는 중요한 3개 매개변수들, 즉 화학적이동 (chemical shift), 짹지움상수 (coupling constant), 선폭 (line width).

3. 화학적이동 (Chemical Shift)

자기공명분광 데이터는 기준점의 주파수를 제공하는 기준화합물을 사용하여 여러 가지 신호강도를 표시하는 스펙트럼으로 표출하며 각각의 마루 (peak) 위치는 주파수의 함수, 즉 Hz로 표시된다. 각각 다른 조직을 구성하는 프로톤들은 같은 프로톤일지라도 주변의 환경 때문에 화학적 자기적 성질의 미세한 차이, 즉 국소부위 차장 차이가 있다. 이로 인하여 공명주파수 또한 미세한 차이를 보이므로 스펙트럼 상 쉽게 구별할 수 있다. 따라서 이러한 미세한 공명주파수의 차이를 화학적이동 (chemical shift)이라 부른다.

그림 3에서와 같이 화학구조가 단순한 에틸알콜 (ethyl alcohol; $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)의 프로톤 자기공명 스펙트럼을 예로 들어 화학적이동을 설명하여 보자. 화학구조식에서 추정할 수 있듯이 에틸알콜에는 3가지 종류의 수소가 있다. 즉 methyl 그룹 ($-\text{CH}_3$)과 methylene 그룹 ($-\text{CH}_2-$) 그리고 hydroxyl 그룹 ($-\text{OH}$)이 있다. 그러므로 프로톤 자기공명 스펙트럼에서 3가지 종류의 화학적이동을 추정할 수 있다. 특히 methylene 그룹 ($-\text{CH}_2-$)은 methyl 그룹 ($-\text{CH}_3$)보다 화학구조상 산소와 인접되어 있다. 따라서 산소의 전기음성도 (electronegativity)가 크기 때문에 산소원자는 methylene 그룹의 수소 전자들을 끌어당기므로 자연히 methylene 그룹의 수소원자는 전자의 밀

도가 작아지면서 상대적으로 반가리움 효과가 나타난다. 그 결과, methylene 그룹의 수소는 공명주파수 또한 변하게 되며 스펙트럼 선상에서 왼쪽으로 이동하게 된다. 이렇게 주변의 화학적 자기적 영향을 받아 공명주파수가 변하게 되는 현상이 바로 화학적이동이다.

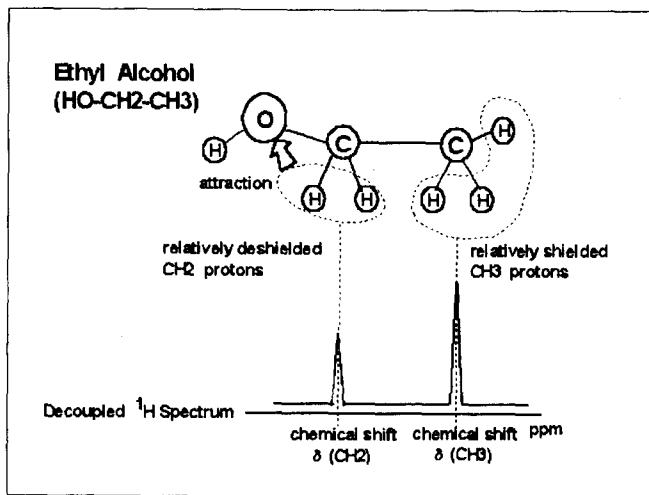


그림 3. 에틸알콜로부터 얻은 프로톤 스펙트럼에서 나타나는 화학적이동 (chemical shift).

4. 짹지움 상수 (Coupling Constant)

보다 민감하고 미세한 주파수 변화는 결합 (bond)으로 연결된 바로 인접한 핵자들 간의 스핀 상호작용에 의해서 일어난다. 따라서 이러한 결합적 상호작용 (through bond interaction)을 스칼라 (scalar) 혹은 J 짹지움 (Coupling)이라고 부르며 탄소와 수소에서 흔히 나타난다. 짹을 이룬 탄소와 수소의 경우 (즉, C-H), 수소가 갖고 있는 2개 ($1/2$, $-1/2$)의 에너지 상태 때문에 탄소 자기공명주파수의 미세한 차이가 유발된다. 따라서 ^{13}C 피크 자체가 두 개로 분리되어 두 개의 피크 (doublet)로 나타난다. 만일 ^{13}C 핵자가 여러 개의 프로톤과 상호작용을 일으킬 경우 ^{13}C 핵자는 여러 개로 분리되어 다수의 피크 (multiplet)로 나타난다.

실제 예로서 그림 4에서와 같이 짹지움을 가진 가장 간단한 두 개의 프로톤을 살펴보자. 프로톤 A의 스핀과 프로톤 X의 스핀이 짹지움을 가진 경우를 AX 스핀 시스템이라 부른다. A 스핀과 X 스핀이 짹을 이루면 A 스핀은 X 스핀에 또한 X 스핀은 A 스핀에 영향을 미치게 되어 각자의 스핀이 α ($1/2$)와 β ($-1/2$)의 상태로 분리하여 짹을 이루게 된다. 여기서 B^* 를 결합에 의하여 생긴 국소 자장이라고 할 때 스핀방향이 서로 반대이기 때문에 A 스핀과 X 스핀이 겪는 순자기화는 $Bo+B^*$ 거나 $Bo-B^*$ 이다. A 스핀과 X 스핀은 화학적이동 차이에 의해 두 개의 피크로 분리된 후 다시 각각의 피크는 결합에 의하여 스핀 상호작용 때문에 다시 두 개로 분리되어 최종적으로 두 개의 doublet이 된다. Doublet 사이의 간격은 Hz로 표시하여 스핀-스핀 짹지움 상수라고 한다. H-C-C-H와 같은 세 개의 결합을 통한 H-H 짹지움인 경우에 짹지움 효과가 작아서, 짹지움 상수가 2-3 Hz로 작지만, C-H와 같은 한 개의 결합으로 이루어진 탄소-프로톤인 경우에는 짹지움 효과가 무척 커서 짹지움 상수가 수백 Hz가 된다. 짹지움 상수는 Hz로 표기되지만 용어 그대로 언제나 일정한 상수이며 외부 주자장의 세기에 무관하다. 화학적이동은 Hz로 표기하면 외부 주자장의 세기에 따라 변하는 반면, 짹지움 상수는 Hz로 표기하더라도 외부 주자장의 세기에 따라 변하지 않는 점에 주의해야 한다.

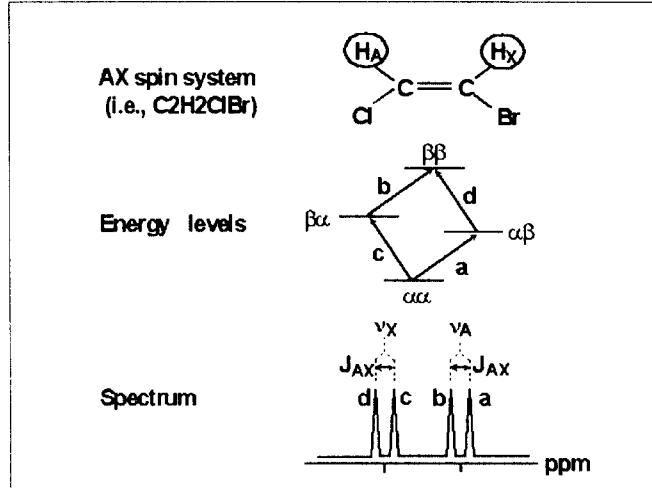


그림 4. AX 스플라인 시스템의 예를 보여주는 간단한 화학물 C_2H_2ClBr 과 그 화학물의 에너지 준위 및 프로톤 자기공명 스펙트럼. 스플라인 A는 α ($\frac{1}{2}$)와 β ($-\frac{1}{2}$)의 에너지 상태를 갖고, 스플라인 B 또한 역시 α ($\frac{1}{2}$)와 β ($-\frac{1}{2}$)의 에너지 상태를 갖는다. 따라서 AX 스플라인 시스템은 $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$, $\beta\beta$ 의 4가지 에너지 준위를 갖게 된다. 각각의 에너지 준위에서 변환, 즉 a, b, c, d는 스펙트럼 피크를 만들며 각 피크들 간의 간격 즉 a와 b, c와 d는 J_{AX} 라는 짹지움 상수만큼 분리된다.

5. 선폭 (Line Width)

스펙트럼 상 피크의 형태를 관찰하면 어떤 피크는 넓게 퍼져있고, 어떤 피크는 아주 날카롭게 뾰족한 모양을 하는 등 아주 다양한 형태를 가지고 있다. 각각의 피크의 면적을 적분하여 그 화학물의 농도를 정량분석할 수 있으며 피크의 선폭, 즉 두께를 측정하여 그 화학물의 $T2^*$ 를 측정할 수 있다.

$$\text{Line width (Hz)} = 1/\pi T2^* \quad (\text{Eq 8-4})$$

선폭은 full width half maximum (FWHM)으로 정의하며 단위는 Hz를 주로 사용한다. Eq 8-4에서도 알 수 있듯이 가장 큰 $T2^*$ 를 얻으면 가장 작은 선폭을 얻을 수 있으므로 양질의 좋은 스펙트럼을 얻을 수 있다. 가장 큰 $T2^*$ 를 얻기 위하여 관심부위 내에 자장을 균질화 시키는 자장균질보정 (shimming) 작업을 수행하게 된다.

일반적으로 스펙트럼 상에서 문자량이 큰 거대문자들은 천천히 움직이며 운동성이 떨어지므로 짧은 $T2$ 를 갖기 때문에 매우 넓은 피크를 나타내는 반면, 물과 같은 문자량이 작은 미세문자는 활발히 움직이므로 상당히 긴 $T2$ 를 가지며 뾰족한 피크를 나타낸다. 미토콘드리아 내부의 점액질 속에 결합된 화합물과 문자량이 매우 큰 거대문자들은 매우 짧은 $T2$ 를 가지기 때문에 스펙트럼 상 넓게 퍼져서 거의 발견하기 어렵다. 자기공명 스펙트럼 상에서 쉽게 확인할 수 있는 피크들의 대부분은 세포질 (cytoplasm) 속에 존재하는 작고 잘 움직이는 대사물질들이다. 상자성 이온들은 자장을 강력하게 변화시키고 $T1$ 과 $T2$ 를 감소시켜 스펙트럼 상에서의 공명 주파수가 넓은 범위에서 나타나게 된다.

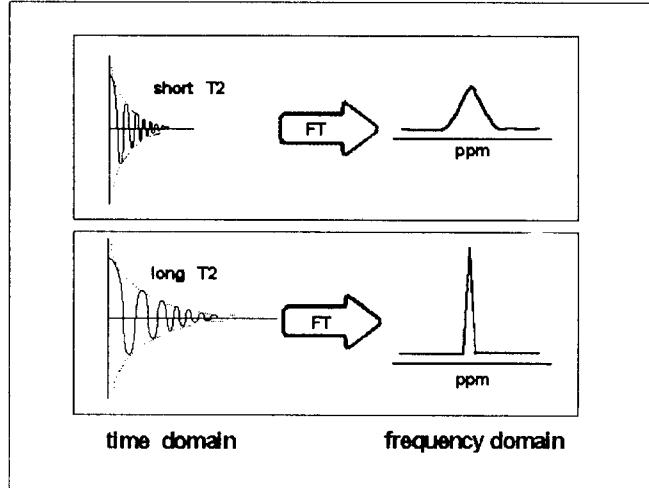


그림 5. 짧은 T2와 긴 T2의 FID 차이와 Fourier 변환 후 자기공명 스펙트럼의 차이.
또 시간영역에서 자기공명 데이터가 Fourier 변환 후 주파수 영역의 스펙트럼으로
변환되는 점에 유의한다.

6. 마루밀 넓이 (Area Under The Peak)

자기공명 스펙트럼을 산출한 후 여러 종류의 적분 프로그램을 사용하여 피크의 면적, 즉 마루밀 넓이 (Area Under The Peak)를 계산할 수 있다. 각 피크의 면적은 각 해당 화학물의 농도를 의미하므로 매우 중요한 정보를 제공한다. 그림 3에서 에틸알콜에서 얻은 프로톤 스펙트럼은 두 개의 분리된 피크를 나타내고, 각각의 피크는 methylene 그룹 ($-\text{CH}_2-$)의 프로톤과 methyl 그룹 ($-\text{CH}_3$)의 프로톤임을 살펴보았다. 그러므로 각각 마루밀넓이를 적분하면 methylene 그룹 ($-\text{CH}_2-$)에서 2개의 프로톤과 methyl 그룹 ($-\text{CH}_3$)에서 3개의 프로톤이므로 면적비는 2:3이 됨을 알 수 있다. 면적의 적분 결과는 기준화학물 또는 물을 사용하여 절대치를 산출하는 방법도 있지만 방법이 어렵고 오차가 심하며 시간소요가 많으므로 일반적으로 상대적 비율을 산출하여 분석 한다.

7. 펄스파형 (Pulse Sequence)

인체와 동물의 내부는 여러 가지 종류의 서로 다른 조직으로 이루어져 있기 때문에 관심부위를 선정하여 그 부위에서만 신호를 얻기 위해서 관심부위를 3차원적으로 정위선정하여야 한다. 그러므로 3차원적인 정위선정 기술이 개발된 후에야 비로소 본격적으로 생체 자기공명분광이 발달하게 되었다.

최근까지 자기공명분광 분야에 수많은 정위선정 기술이 개발되었고 현재에도 활발히 보다 향상된 기술이 개발 중에 있다. 정위선정을 하기 위해서 확산, 중복스펙트럼, 운동인공물, 낮은 스팬밀도, 제한된 검사시간, RF power 축적과 자장경사 등의 난관들을 해결하여야 한다. 정위선정이 불완전하면 관심영역 밖의 조직에서 신호가 오염되어 스펙트럼 상에 원하지 않은 신호가 나타난다.

(1). 가상에코 획득방법 [Stimulated-Echo Acquisition Method (STEAM)]

STEAM 펄스파형은 서로 직교하는 3개의 연속적인 RF펄스를 적용하여 3차원 공간상에서 체적을 한정한다 [2]. 3개의 연속적인 RF펄스는 3개의 가상에코를 생산한다. 특히 RF펄스를 공간상에서 직각면으로 적용하면, 세 직각면의 교차점에 있는 시료 용적에서만 가상에코가 생산되므로 3차원적인 정육면체나 직육면체의 체적을 설정할 수 있게 된다.

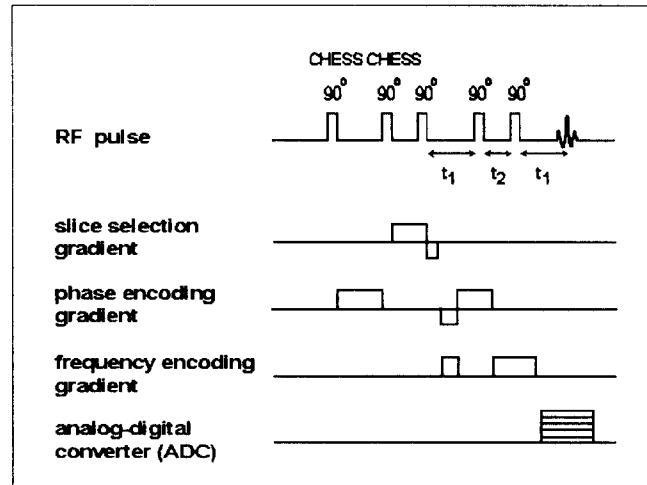


그림 6. STEAM 펄스파형. t_2 는 짧은 반면 t_1 은 길다.

그림 6과 같이 STEAM 펄스파형은 3개의 선택적 90° 펄스로 구성된다. 여기서 90° 펄스 간의 시간간격 t_1 은 짧고 t_2 는 길다. STEAM 펄스파형은 가상에코가 FID 후에 잘 나타나고, 첫째 및 둘째 90° 펄스로부터 나오는 스픬에코는 쉽게 사라지는 특징을 가지고 있다. 따라서 STEAM 펄스파형은 90° 펄스에 의해 정해진 세 면의 교차점 내에 위치한 조직에 의해 발생한 신호만을 획득하게 된다. 그러므로 STEAM 펄스파형을 사용하여 획득한 자기공명 스펙트럼은 비교적 이상적이며 비교적 정확한 정위선정방법으로 관심부위 내의 대사성분만을 나타내게 된다. 그러나 단점은 총 스픬 중 절반이상이 가상에코신호생산에 참여하기 때문에 비교적 SNR이 낮고, 짧은 T2 이완값을 갖는 대사물질들의 자기공명신호를 포착하기 어려운 점이다. 그럼에도 불구하고, 현재까지 STEAM 펄스파형은 프로톤 자기공명분광에서 가장 유용한 방법으로 평가받고 있다. STEAM 펄스파형은 생체내의 물신호를 억제하기 위한 chemical shift selective (CHESS) 펄스파형을 포함한다. 주로 첫 번째 90° 펄스 전, 사전포화를 위한 연속적인 2번 또는 3번의 RF 펄스를 적용한다.

(2). 점분해분광파형 [Point REsolved Spectroscopy Sequence (PRESS)]

PRESS 펄스파형은 x, y, z 축 방향으로 구분된 공간상에서 세 개의 절편으로 정의된 용적을 한정하기 위한 방법으로 하나의 90° 펄스와 두 개의 180° 펄스를 갖는다 [3]. PRESS 펄스파형은 STEAM 펄스파형처럼 생체내의 물신호를 억제하기 위한 chemical shift selective (CHESS) 펄스파형을 포함한다. PRESS 펄스파형은 두 개의 180° 펄스를 포함하므로 충분한 순자화 벡터의 이완과정을 내포한다. 따라서 PRESS 펄스파형의 SNR은 STEAM 펄스파형에 비해 약 2배 가량 높으므로 대략 ~1 cc정도의 국소부위에 사용할 수 있다. 또한 PRESS 펄스파형은

STEAM 펄스파형에 비해 상대적으로 검사시간을 단축시킬 수 있으므로 소아환자와 정신질환 환자에게 효율적이다. 그러나 180° 펄스는 90° 펄스에 비하여 정위선정의 정확도가 떨어지고, TE가 짧을 때 (< 6 msec) 와전류효과가 증폭되어 스펙트럼의 질을 떨어뜨리는 단점을 가지고 있다.

(3). 영상선택 생체분광 [Image-Selected In vivo Spectroscopy (ISIS)]

영상선택 생체분광 [Image-Selected In vivo Spectroscopy (ISIS)] 펄스파형은 스핀 반전 (inversion) 유무에 관계없이 스펙트럼을 분해하는 일련의 선택적인 180° 펄스로 구성된다 [4]. ISIS 펄스파형을 사용하여 자료획득을 완전히 종료한 후 선택적으로 자료를 분해하여 관심부위의 스펙트럼을 분석할 수 있다. 예를 들어, 하나의 평면을 따라 스핀을 분해하기 위해서 두 가지 측정이 이루어진다. 즉 획득펄스를 적용하기 앞서 반전된 평면내의 스핀과 반전되지 않은 평면내의 스핀을 측정한다. 그리고 자료는 삭감하여 단지 평면내의 스핀만 나타난다. ISIS 펄스파형을 사용하여 국소화를 실행하기 위하여, 하나의 평면을 한정하는데 2번의 획득, 하나의 종축자료를 한정하는데 4번의 획득, 육면체를 한정하는데 8번의 획득이 필요하다. ISIS 펄스파형을 용매억제 (solvent suppression), 반전회복 (inversion recovery), 스핀에코 같은 다양한 통상적인 자기분광 펄스파형과 같이 사용될 수 있다.

ISIS 펄스파형은 자료획득 전 최소한의 자연시간 (delay time)을 요구하므로 짧은 T2이 완을 갖는 자기공명신호를 측정할 수 있으므로 T2가 짧은 ^{31}P 자기공명분광에 적용시킬 수 있는 장점이 있다. ISIS 펄스파형은 3차원적인 정위선정한 관심부위의 체적에 ^{31}P 자기공명분광을 적용하고 10-20 msec의 짧은 T2 이완을 갖는 ATP 같은 ^{31}P 대사물질들을 정량분석하기에 가장 이상적인 방법으로 알려져 있다.

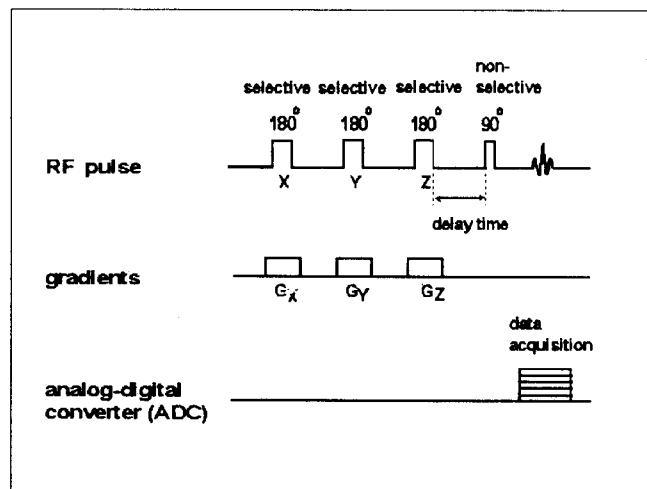


그림 7. ISIS 펄스파형. 정위선정한 자료와 정위선정하지 않은 자료 차이의 신호를 측정함으로서 국소부위의 체적이 한정된다.

그림 7에서와 같이 ISIS 펄스파형은 3개의 선택적 180° 펄스와 각 180° 펄스가 적용되는 동안 자장경사도 함께 적용되어 정위선정을 하게 된다. 그 후 자료획득 전 자연시간이 경과한 후 90° 펄스에 의하여 자료를 획득하게 된다. ISIS 펄스파형의 특징은 선택적 180° 펄스와 자장경사를 8단계로 분리하여 적용하여 선택된 평면을 8개로 분리조합하는 것이다. 그림 8에서와 같이 8단계의 각 단계마다 목적하는 정위선정을 위한 평면의 신호는 가산되고 주위조직에서의 신호는

상쇄된다. 즉 각 단계마다 관심부위 체적주변의 방향과 관심부위 체적방향을 구분하여 반대로 펄스를 적용하면, 결국 공간상에서 관심부위 체적만을 선택할 수 있다.

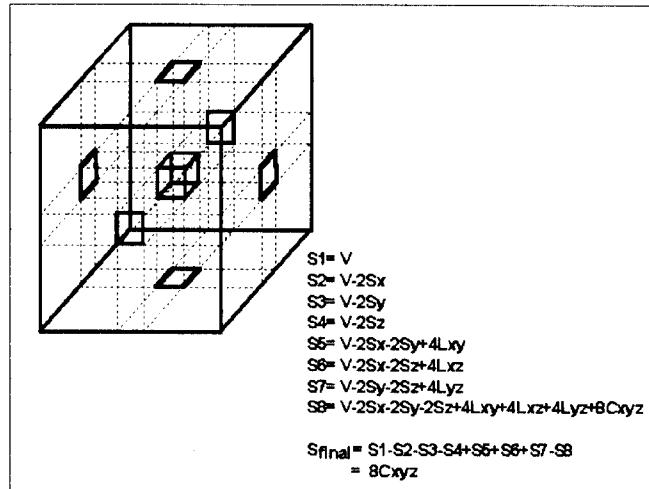


그림 8. ISIS 펄스파형을 이용하여 정위선정하는 순서. 3개의 평면을 한정하고 하나의 국소부위 정육면체의 체적을 한정하기 위하여 8번의 신호획득 과정이 필요하다.

8. 단위체적과 다체적 방법 (Single Voxel Technique & Multiple Voxel Technique)

일반적으로 3차원 정위선정을 위한 국소화 방법은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 즉 어떤 특정한 하나의 작은 부위 (voxel)를 선택하여 그 부위에서만 자기공명 스펙트럼을 획득하는 단위체적 방법 [Single Voxel Technique (SVT)]과 여러 개의 연속적인 절편을 나누어 각 절편 속에서의 자기공명 스펙트럼을 동시에 획득하는 다체적 방법 [Multiple Voxel Technique (MVT)]이다. 다체적 방법은 통상 화학적이동 방법 [Chemical Shift Imaging Technique (CSIT)]으로 불리기도 한다. 두 가지 방법은 각각 장단점을 가지고 있으므로 연구목적에 따라 선택할 수 있다.

1). 단위체적 방법 [Single Voxel Technique (SVT)]

SVT 방법은 비교적 MVT 방법에 비하여 우선 간편하고 짧은 시간 내에 자료를 획득할 수 있고, 자료의 크기가 작으므로 대용량의 저장매체가 필요 없고, 비교적 운동인공물에 민감하지 않으며, 신호오염 가능성이 적으며, 자장균질보정작업이 상대적으로 용이하다. 또한 병변부위가 여러 개의 분리된 절편 상에 존재할 때 절편의 초안상을 선택적으로 분리하여 시행할 수 있다. SVT 방법은 일반적으로 앞에서 설명한 STEAM, PRESS와 ISIS 같은 펄스파형을 사용한다.

2). 다체적 방법 [Multiple Voxel Technique (MVT)]

SVT 방법은 한번에 한 부위의 검사를 시행할 수 있는 반면에 MVT 방법은 한번에 여러 부위의 대사물질의 변화를 동시에 검사할 수 있으므로 시간을 절약하고 조직간의 동시비교가 가능하고, 대사물질들의 선택적 영상을 산출할 수 있는 장점을 가지고 있다. 그러나 SVT 방법은 절차상 자장균질보정작업이 어렵고 신호오염 가능성이 많으므로 선별하여 시행하는 것이 바람직하다. SVT 방법은 일반적으로 화학적이동 영상 [Chemical Shift Imaging (CSI)]을 사용한다.

(1). 화학적이동영상 [Chemical Shift Imaging (CSI)]

화학적이동영상 펄스파형은 관심부위의 신호강도를 종합적으로 평균하여 산출하지 않고 각 부위 절편의 신호를 동시에 분리하여 산출하므로 일반적인 펄스파형과 다르다. CSI 펄스파형은 FID 혹은 에코를 위상부호화하여 하나의 축을 따라 각각의 스펙트럼을 획득한다. CSI 펄스파형은 위상부호화를 사용하여 공간위치에 관한 정보를 신호화하기 위하여 X, Y, Z의 3개 축에 경사자장을 사용한다. 그리고 신호획득은 자장 경사가 없는 상태에서 시행한다. CSI 펄스파형은 일반적인 절편선택방법을 사용하여 하나의 절편으로부터 2차원적인 자료를 얻는다. 즉, 자기공명영상에서 쓰이는 일련의 위상부호화를 1차원, 2차원, 3차원적으로 사용한다. 예를 들어 1차원 CSI 펄스파형은 조직의 연속적인 절편체적에서 연속적인 스펙트럼을 만든다. 2차원적 평면영상은 위상부호화를 통하여 공간적으로 분해된다. 3차원적 체적영상은 세 방향 모두에서 위상부호화하여 분해된다.

(2). 자기공명분광영상 [MR Spectroscopic Imaging (MRSI)]

자기공명분광영상 [MR Spectroscopic Imaging (MRSI)]은 CSI 펄스파형을 사용하여 2차원 혹은 3차원의 연속적인 스펙트럼을 얻는 방법을 말한다 [5]. MRSI는 SVT에 비하여 동시에 여러 부위에서 스펙트럼을 얻을 수 있으므로 다발성 병변부위검사에 유용하고 또한 방사선괴사와 재발된 종양의 감별진단에 유용하게 이용되고 있다. 그러나 인접 voxel로부터 신호오염의 가능성 이 크고 시간이 많이 소요되는 단점이 있다. 또한 인체의 움직임에 아주 민감하므로 위상조절 등의 분석적 어려움이 뒤따른다. 따라서 단시간에 검사를 마치고 양질의 데이터를 얻기 위하여 FOV를 줄이고 매개변수를 최적화하며 고정틀 (immobilization kit)의 개발이 현재 진행 중에 있다.

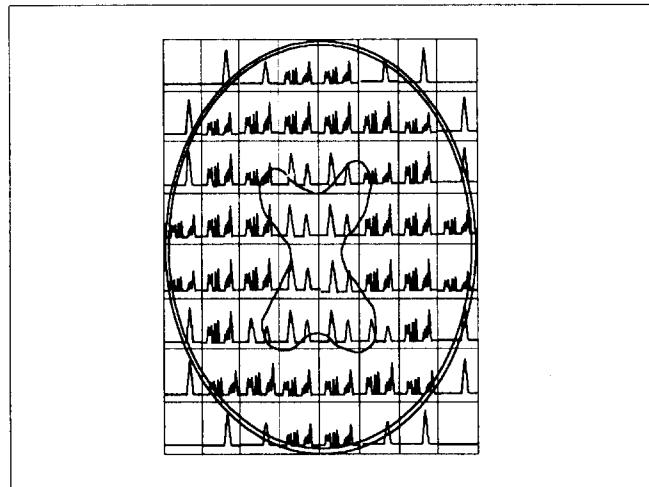


그림 9. 인체 뇌를 절편화하여 얻은 도식화한 프로톤 MRSI. 8x8의 격자에서 총 64개의 스펙트럼을 동시에 얻을 수 있다. 두개골 (skull)을 포함한 격자는 강한 지방성분의 신호를 나타내고 CSF부위를 포함한 격자는 강한 물성분의 신호를 나타낸다. 부위마다 약간의 대사물질들의 신호강도 차이를 보인다.

(3). 자기공명대사영상 [MR Metabolic Imaging (MRMI)]

자기공명대사영상 [MR Metabolic Imaging (MRMI)]은 CSI 펄스파형을 사용하여 2차원 혹은 3차원의 대사영상을 얻는 방법을 말한다 [6]. MRMI를 통하여 대사물질들의 공간분포 상황을 판단할 수 있다. 각 부위별로 부드러운 윤곽의 profile을 얻기 위하여 증가된 matrix를 이용하고 있지만 자료의 방대한 크기와 자료처리속도 등을 고려하여 현재 16x16와 32x32가 주로 이용되고 있다. 향후 컴퓨터의 발달과 초전도자석의 기술개발과 함께 matrix 크기는 더욱 급속히 증가하리라 예상하며 512x512, 102x1024 등의 matrix를 처리할 정도까지 되면 매우 정밀한 대사물질의 영상을 얻을 수 있으리라 추정한다. 또한 MRMI는 향후 PET와 더불어 대사영상을 제공하는 중요한 수단으로 이용될 수 있으리라 사료된다.

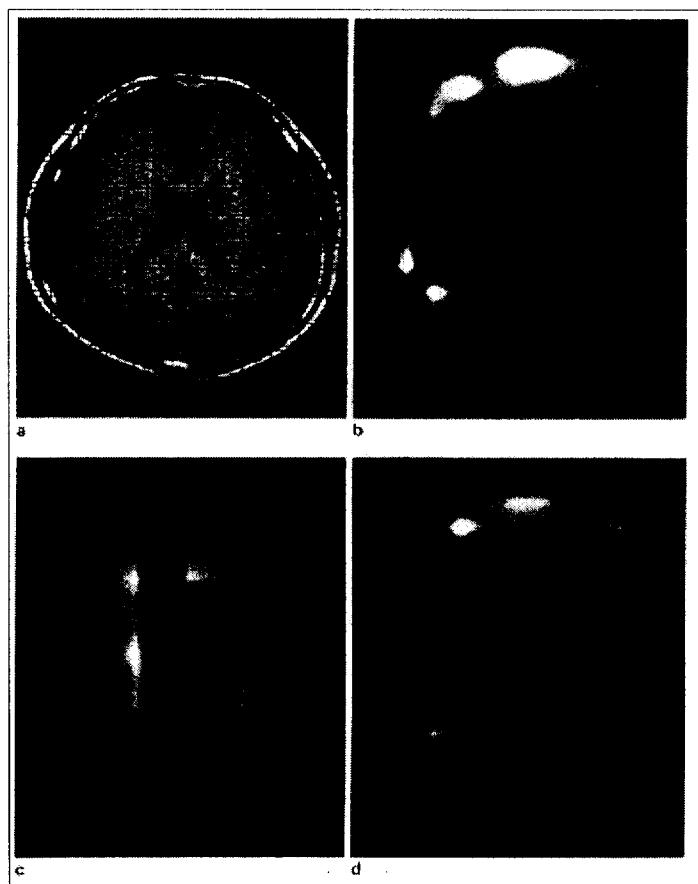


그림 10. 인체 뇌를 절편화하여 얻은 도식화한 프로토 MRMI. 16x16의 격자에서 총 256개의 스펙트럼을 산출하여 대사영상을 얻었다.

a. T1-강조축상영상, b. NAA영상, c. Cho+Cr 영상, d. GABA+Glu 영상

9. 임상적 자기공명분광 (Clinical MRS)

1980년대 초부터 세계 의학분야에서 사용되어 오기 시작한 생체 (in vivo) 자기공명분광은 비침습적으로 생검을 시행하지 않고 인체내의 여러 가지 대사산물들을 식별하고 정량분석할 수 있는 방법으로서 질병부위의 물질대사 변화를 토대로 진단에 도움을 주고 질병의 치료효과를 평가하는 데 성공적으로 사용되어 왔다 [7-10]. 특히 90년대부터 3차원적 정위선정과 수분억제 기술의 개발, 생체용 경사자장균질보정 코일 개발, 컴퓨터 등 기자재의 발달로 인하여 더욱 인체 조직을 비침습적으로 검색하는데 이상적인 방법으로 각광받기 시작했다. 따라서 의학분야에서 자기공명분광은 정상세포와 비정상세포 내에 있는 미토콘드리아를 비롯한 여러 기관들의 물질대사에 따른 병리학적 변화를 관찰하여 신생물 (neoplasms) 발생을 세포차원에서 발견할 수 있는 방법으로 컴퓨터단층촬영과 자기공명영상에 의한 해부학적 및 형태학적인 정보들과 함께 상호보완적으로 진단수준을 향상시켜 주고 있다.

생체내 자기공명분광은 조기 병리변화 과정에서 나타나는 세포조직내의 변화를 단시간 내에 집중포착하여, 스펙트럼의 면적으로부터 나타나는 유동적 대사물질의 함유량을 근거로 중요한 생화학적 기초자료를 제공한다. 자기공명분광으로 확인 가능한 대사물질로는 지방, 세포막 지질, 고에너지 인산염 (phosphate), 글리코겐, 아미노산 (aspartate, glycine 등), 신경전달물질 (neurotransmitters; GABA, Glutamate, Glutamine 등), TCA 회로의 대사물질, 또 인공적으로 합성한 불소 화합물도 대상이 되고 있다. 그러므로 자기공명분광은 이러한 대사물질들이 포함된 인체의 뇌, 간, 신장, 담낭, 근육, 심장, 골격, 유방, 피부, 안구, 고환, 전립선 등 거의 모든 부위에 걸쳐 응용할 수 있다.

현재 자기공명분광은 각종 암을 포함한 뇌종양, 유방암, 전립선암, 특히 악성 및 양성종양의 구별, 종양의 종류 및 병기 구분, 알쓰하이머 질환, 치매, 파킨슨 질환, 헌팅تون 무도병, 경기, 간질, 편두통, 뇌졸중, 뇌경색, 다발성경화증, 신경정신질환, 알콜중독, 마약중독, Down 증후군, 정신분열증, 뇌손상 정도측정, 소아 뇌질환, 페닐케톤뇨증, 후천성면역결핍증 (AIDS), 갑상선, 간경변, 장기이식수술 후 장기의 생사여부, 약물효과, 약물치료효과, 방사선 치료효과, 신약개발 등에 이용되고 있다. 또 현재 임상용으로 생체내 자기공명분광장비의 자장 세기는 미국 FDA에 의하여 2.0 T 이내로 한정되어 있지만, Harvard-MGH 대학병원, Pittsburgh 대학병원, Florida 대학병원에서 3.0 T를 보유하고 있고 NIH, Minnesota 대학병원, Pennsylvania 대학병원, Alabama 대학병원 등에서 4.0 T를 보유하고 임상 및 연구목적으로 사용하고 있다. 최근 Columbia 대학병원에서 5.0 T를 자체 개발하여 운영하고 있고 Harvard-MGH 대학병원에서 whole body용 7.0 T를 현재 제작 중에 있다.

자기공명분광을 이용하여 임상에 적용하기 앞서 다음 사항을 먼저 고려하여야 한다.

- ①. MRS 결과의 신뢰도에 대한 확인과 정밀진단에 도움을 줄 수 있는지 여부
- ②. MRS 결과와 다른 진단방법과의 상호보완 가능성 여부
- ③. MRS 결과와 임상결과와의 상관관계 추적 가능성 여부
- ④. MRS 결과를 현재의 생화학적 지식으로 해석하고 이해할 수 있는지 여부

1). 인 (^{31}P) 자기공명분광

인 (^{31}P) 자기공명분광은 다른 핵종보다도 일찍이 가장 먼저 의학계에 사용되어 왔다. 우선 그 이유를 4가지로 요약할 수 있는데, 첫째 ^{31}P 은 자연에서 100 %의 풍부한 상태로 존재하므로 자기공명 신호를 감지하는데 이상적이고, 둘째 ^{31}P 대사물질들은 생체 내부의 세포 대사를 조절해주는 고에너지 화합물로서 매우 중요한 역할을 하며, 셋째 화학적이동의 폭이 40 ppm으로 비교적 넓고 뚜렷하게 구별할 수 있는 ^{31}P 대사물질들을 ^{31}P 자기공명 스펙트럼에서 아주 쉽게 포

착할 수 있고, 넷째 ^{31}P 자기공명 스펙트럼은 생체 내부의 pH를 비침습적으로 측정할 수 있기 때문이다. 그러므로 현재까지도 에너지 대사물질들이 포함된 조직들, 뇌, 간, 심장, 유방, 근육, 근골격 종양, 신장, 전립선, 고환 등에 이용되고 있다. 또한 최근 에너지 대사물질들의 신호강도 변화에 따라 근육조직의 피로도를 측정하여 근육의 역치를 산출할 수 있기 때문에 스포츠 의학에 이용되기도 한다.

^{31}P 자기공명분광의 문제점으로 인체 조직내의 농도가 양성자 대사물질의 농도에 비해서 1/10 정도이기 때문에 SNR이 매우 작다. 따라서 1.5 T에서 조직의 부피가 최소한 40 cm^3 를 요구하기 때문에 임상적 응용에 어려움이 많다. 그러므로 이상적인 SNR을 얻기 위해서 보다 큰 용적과 자료획득을 하기 위한 장시간이 소요된다. 그러나 현재 3.0-4.0 T와 같은 고장장의 장비가 개발됨에 따라 8 cm^3 이하에서도 ^{31}P 자기공명신호를 감지할 수 있게 되어 고장장으로 SNR 문제를 해결할 수 있게 되었다.

그림 11에서와 같이 ^{31}P 자기공명 스펙트럼 상에 에너지 대사물질들인 adenosine triphosphate (ATP), phosphocreatine (PCr), inorganic phosphorus (Pi), phosphomonoesters (PME), phosphodiesters (PDE) 등이 표출된다. 특히 ATP는 3개의 피크, 즉 α , β , γ -phosphate로 구분되어 나타나므로 ^{31}P 자기공명 스펙트럼은 총 7개의 피크들로 나타난다. ^{31}P 자기공명 스펙트럼 상에 표출된 ^{31}P 대사물질들은 정량분석을 위해 면적을 적분하여 수치화할 수 있다. 일반적으로 PCr을 기준으로 하는 상대농도, 즉 대사비율을 산출하여 비교한다.

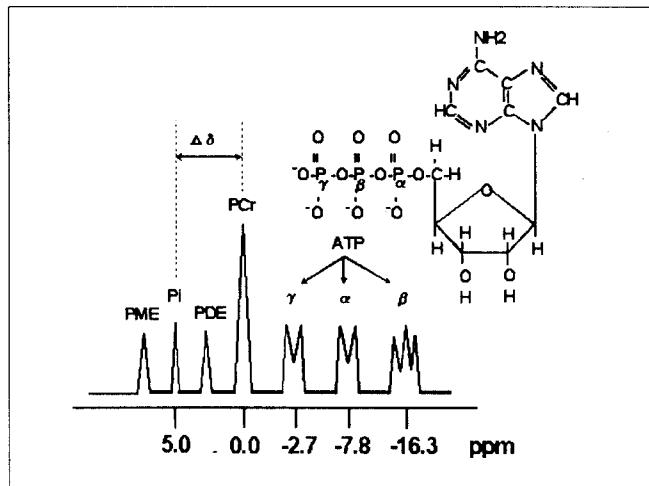


그림 11. 인체 조직에서 얻어지는 도식화된 ^{31}P 자기공명 스펙트럼은 adenosine triphosphate (ATP), phosphocreatine (PCr), inorganic phosphorus (Pi), phosphomonoesters (PME), phosphodiesters (PDE) 등의 ^{31}P 대사물질들을 표출한다. ^{31}P 자기공명 스펙트럼의 화학적이동은 조직의 건강상태와 온도에 민감하며 PCr을 기준점, 즉 0.0 ppm으로 설정한다. 또한 PCr과 Pi의 화학적 이동 차이, 즉 $\Delta\delta$ 에 의해 pH를 측정할 수 있다. ATP 분자구조 내의 α , β , γ -phosphate를 ^{31}P 자기공명 스펙트럼에서 쉽게 찾을 수 있다.

(1). 근골격조직 (Musculoskeletal Tissue)

^{31}P 자기공명분광은 에너지대사에 관한 생리변화를 감지할 수 있는 기능을 갖고 있기 때문에 근골격조직의 연구에 많이 이용되어 왔다. 예를 들어 고에너지 인대사물질과 대사상태의 변화, 그리고 세포내 pH측정을 할 수 있다. 휴식상태의 근육은 높은 농도의 PCr과 ATP, 그리고 낮은 농도의 Pi를 갖기 때문에 Pi/PCr 비율이 약 0.05-0.1 정도이다. 그러나 운동상태의 근육은 PCr이 감소하고 Pi가 증가하여 Pi/PCr 비율 또한 증가한다. Pi/PCr 비율은 운동량과 시간에 따라 증가하지만 보통 운동량으로 $\text{Pi}/\text{PCr}=0.3$ 까지 증가한다. 그리고 보통 운동량에서 pH는 -0.4 unit 정도 감소한다. 운동을 멈춘 후, 약 5분이 경과하면 PCr과 Pi의 농도는 원위치로 회복이 시작된다. ATP의 농도는 보통 운동량으로 변화가 일어나지 않는다. 그러나 마라톤과 같은 과격한 운동을 하는 경우, pH는 더 이상 감소하지 않는 반면, Pi/PCr 비율은 거의 1까지 증가한다. 그러므로 Pi/PCr 비율이 pH보다 운동 중의 근골격조직의 대사변화를 보다 세밀히 감지할 수 있다. 말초혈관질환인 경우 근육내의 PCr은 거의 고갈 상태이고 심한 산성화를 보인다.

^{31}P 자기공명분광은 희귀한 유전적 질환인 근골격질환에 아주 유용한 비침습방법으로 잘 알려져 있다. 예로서 근골격질환 중 하나인 McArdle 증후군은 생검을 통하여 과다한 글리코겐과 phosphorylase의 결핍을 확인할 수 있다. McArdle 증후군은 대사과정을 통하여 쉽게 글리코겐을 생산할 수 없기 때문에 근육 내에 보관한 글리코겐을 아주 빨리 소모하므로 결국 환자는 거의 움직일 수 없게 된다. McArdle 증후군 환자가 운동을 하면 ^{31}P 자기공명 스펙트럼 상에서 정상인에 비하여 Pi/PCr 의 증가 속도가 빠르고 lactic acid를 발견하지 못한다. 또 ^{31}P 자기공명분광은 phosphofructokinase가 부족하여 생기는 Type IX 글리코겐 질환을 종류가 다른 유전적 질환으로부터 구별할 수도 있다. Type IX 글리코겐 질환의 ^{31}P 자기공명 스펙트럼은 휴식상태에서 정상적인 자기공명분광 소견을 보이지만 운동을 하면 Pi의 신호가 증가하지 않는 반면 당 phosphate는 약 50배 가량 증가한다.

Duchenne과 Becker 이영양증 (dystrophy)과 같은 근골격질환의 ^{31}P 자기공명분광 소견은 비정상적으로 높은 pH와 Pi/PCr 을 나타내지만 다른 대사물질의 농도는 전반적으로 매우 낮은 것이 특징이다. 장기간 바이러스성 질환에 이환된 환자는 운동 후에 빠른 pH 변화를 보이기도 한다.

(2). 뇌 (Brain)

^{31}P 자기공명분광은 뇌기능 장애를 나타내는 성인 및 신생아의 뇌대사 연구에 많이 이용되고 있다. 특히 ^{31}P 자기공명분광은 신생아에서 성인으로 성장하는 뇌의 발달 진행과정을 감지할 수 있다. 즉 뇌가 발달할수록 뇌내 PME의 농도는 ATP의 농도에 비하여 감소하는 반면, PCr의 농도는 증가한다. 정상 성인 뇌의 Pi 농도는 PCr 농도의 절반 이하 ($\text{Pi}/\text{PCr} < 0.5$)이고, $\text{PCr}/\text{ATP}=1.93 \pm 0.12$ 이다. 일반적으로 PCr의 약 50 %가 감소된 후에야 ATP의 감소를 감지할 수 있기 때문에 ATP 보다 Pi/PCr 비율이 대사이상을 감지하는데 민감하고 보다 효율적이다.

소아 뇌는 소구경의 고자장 자석을 이용할 수 있기 때문에 성인보다 소아에서 먼저 ^{31}P 자기공명분광을 이용하여 뇌대사를 연구하게 되었다. 심한 질식상태 (asphyxia)로 출생한 소아 뇌의 Pi/PCr 비율은 정상 소아 뇌에 비하여 상당히 크다. 질식상태가 임상적으로 악화될수록 Pi/PCr 비율은 증가하고, 또한 질식상태가 호전될수록 Pi/PCr 비율은 감소하므로 서로 밀접한 상관관계를 갖는다. 질식상태 환자의 Pi/PCr 비율이 1.25 보다 작으면 정상적으로 회복 가능하지만 그 이상이면 회복하기 어렵다. 그러나 질식상태 소아 뇌의 pH 변화는 없다. 또한 위축증 (atrophy)과 뇌막염에 이환된 소아 뇌의 pH 변화는 없지만, Pi/PCr 비율은 정상소아 뇌보다 2-4 배까지 높다. 산혈증 (acidemic) 소아 뇌는 스펙트럼의 전반적인 뒤틀림 현상을 보이며 매우 낮은 pH (약 6.4)를 나타낸다.

(3). 종양 (Tumors)

종양에 대한 ^{31}P 자기공명분광은 초기에 사용하기 용이한 표면코일과 정위선정 문제 때문에 주로 말단 부위의 종양에만 국한시켰지만, 최근에 와서 사각 (quadrature) 코일, 위상배열 (phase array) 코일 개발과 ISIS 펄스파형 등이 개발됨에 따라 뇌, 복부 및 흉부 등 보다 다양한 부위의 종양에 이용되고 있다. 그러나 ^{31}P 자기공명분광을 사용하여 종양의 종류와 경과정도를 체계적으로 구분하기 위해서 정위선정 방법의 향상, 새로운 장비의 개발, 기본 세포 및 동물실험 등 풀어야 할 과제가 아직도 산적해 있다. 그러므로 현시점에서 ^{31}P 자기공명분광은 임상적으로 종양의 초기진단 및 추적검사를 하기 위한 출발선상에 있다고 할 수 있다.

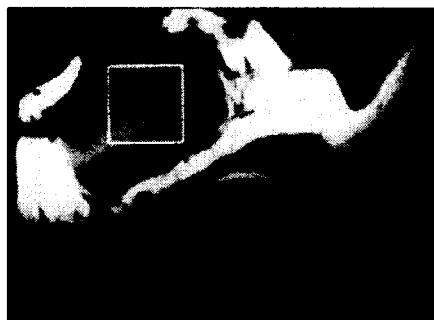
^{31}P 자기공명분광은 현재로서 종양의 종류와 경과정도를 정확히 구분하기 어렵지만, 뇌외신생물 (extracerebral neoplasm)에 나타나는 특이한 자기공명분광 소견은 PME와 PDE의 신호가 증가하는 것이다[183]. PME와 PDE는 phospholipid 합성의 중간 생성물이며 분해물로서 종양 세포 번식의 표식자로 추정된다. ^{31}P 자기공명 스펙트럼은 림프종 (lymphoma), 육종 (sarcoma)과 암종 (carcinoma) 등의 종양에서 높은 PME/ATP 비율을 보인다. 종양이 치료에 반응을 보인 경우 평균 55 %가 PME/ATP 비율이 감소한 반면, 종양이 치료에 반응을 보이지 않은 경우 50 %가 PME/ATP 비율이 증가한다. 또 정상조직에 비하여 골육종 (osteosarcoma), 유잉육종 (Ewing's sarcoma), 편평세포암종 (squamous cell carcinoma), 횡문근육종 (rhabdomyosarcoma), 악성 흑색종 (malignant melanoma), 다형성 선암종 (pleomorphic adenocarcinoma) 등 다양한 종양의 Pi, PME, PDE 신호강도는 증가하지만 PCr 신호강도는 감소한다. 약물 및 방사선치료를 한 후 추적검사를 통하여 PCr/Pi 비율과 PCr+Pi 농도의 변화를 측정할 수 있다.

수막종 (meningioma)의 ^{31}P 자기공명 스펙트럼은 PCr 신호강도가 ATP 신호강도 보다 낮으며 PDE가 감소하고 PME가 증가하는 특징적인 양상을 보인다. 악성 신경교종 (malignant glioma)은 PCr과 PDE가 감소하며 가끔 피크가 분해되기도 한다. 저급 성상세포종 (low grade astrocytoma)은 정상조직과 구별하기 어렵다. 여러 종류의 두개내 종양의 악성정도는 PDE 신호강도 변화와 매우 상관관계가 있다. PDE 외 PME, PCr, Pi, pH의 변화와의 관계는 표 2와 같다.

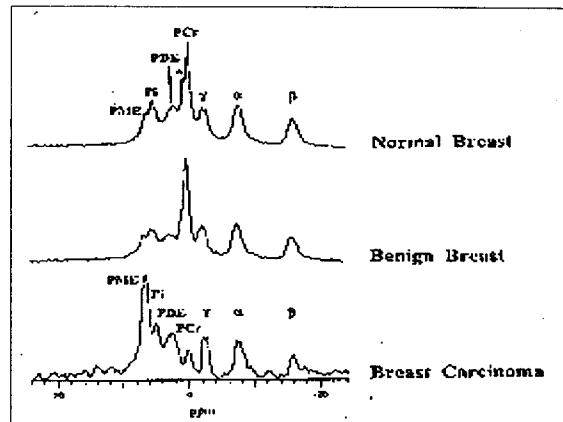
표 2. 정상조직과 비교하여 두개내 종양조직에서 ^{31}P 대사물질의 변화.

Tumor Type	PDE	PME	pH	PCr	Pi
Glioblastoma	↓ ↓ ↓		↑ ↑		
Low grade glioma	↓ ↓ ↓		↑ ↑		
Low grade astrocytoma		↓ ↓ ↓			
Pituitary adenoma	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓
Meningioma	↓ ↓ ↓		↑ ↑	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓

^{31}P 자기공명 스펙트럼에 표출되는 PME와 PDE는 종양조직의 대사과정 연구에 아주 중요하다. 세포내에서 PME와 PDE의 대사활동 내용은 아직 학계에 자세히 보고되어 있지 않으나 종양조직의 대사변화에 매우 민감하므로 종양조직의 진행과정을 감시할 수 있다. 특히 그림 12에서와 같이 악성 유방암같은 악성종양과 섬유선종 (fibroadenoma)과 같은 양성종양의 PME 신호강도 차이는 약 3배 이상 차이가 생기므로 매우 쉽게 감별이 가능하다. 그러나 정상 유방조직과 양성종양 조직은 매우 비슷한 스펙트럼 형태를 보이므로 감별하기 어렵다.



(a)



(b)

그림 12. (a) 유방암 (carcinoma)을 보여주는 T1강조 자기공명영상. 암종에 정위선정된 3x4x4 cm³ (48 ml)의 ROI. (b) 악성종양, 양성종양과 정상조직의 ³¹P 자기공명 스펙트럼.

추적 ³¹P 자기공명분광은 종양조직에 방사선치료 후 스펙트럼 상 대사물질의 변화가 민감하게 나타나므로 치료효과를 평가하기 위한 방법으로 유용하다. 두개내 림프종을 방사선치료 후 추적 ³¹P 자기공명분광을 시행하면 스펙트럼 상 증가한 PCr 신호강도를 확인할 수 있다. Grade II 성상세포종인 경우 방사선치료 후 상대적으로 감소한 PDE와 증가한 PCr, PME 신호를 확인할 수 있다. 방사선치료 전 7.08의 pH는 방사선 치료 후 6.95로 감소하고 상태가 호전하면서 7.06으로 다시 회복한다. 비호찌킨 림프종 (non-Hodgkins lymphoma)을 방사선치료 후 추적 ³¹P 자기공명분광을 시행하면 PCr 신호강도가 치료 후 3시간 안에 일시적으로 변하기 때문에 PDE의 신호강도가 방사선치료 효과를 확인하는데 보다 민감하다. 또한 신경모세포종 (neuroblastoma) 경우 PME-ATP 비율과 종양성장률 (tumor growth rate)은 매우 일치된 상관관계가 있다[190].

2). 프로톤 (¹H) 자기공명분광

최근 인체내의 물 (110 M)의 수소신호를 억제시켜, 대사물질 내에 함유된 저농도 (10 mM)의 수소 핵자, 즉 프로톤 (¹H)들을 검출할 수 있도록 고안된 PRESS와 STEAM 같은 펄스프로그램의 개발에 따라 ¹H 자기공명분광법이 각광받기 시작했다. 인체내에 천연적으로 풍부하고 자기공명에 민감한 수소의 장점을 이용하여 정위선정한 ¹H 자기공명분광검사는 1.5 T에서 1 cm³ 정도로 소량의 용적까지 정밀하게 시행할 수 있다. 그림 13에서와 같이 인체조직에 존재하는 N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), inositol (Ins), glutamate (Glu), GABA (gamma aminobutyric acid), lactate (Lac), lipids 등 여러 종류의 프로톤 대사물질들이 동시에 ¹H 자기공명 스펙트럼에 표출되므로 손쉽게 조직의 생화학적 상태를 확인할 수 있다. 자기공명분광검사의 특징 중 하나는 대사물질을 표식하는 마루밀의 커브를 적분하여 면적을 수치화할 수 있기 때문에 객관적인 결과를 유도해 낼 수 있는 큰 장점이 있다. 따라서 정확한 수치비교를 통하여 보다 정밀한 진단에 도움이 될 수 있다. ¹H 자기공명분광의 정량분석결과는 ³¹P 자기공명분광과 마찬가지로 절대농도와 상대농도를 산출할 수 있다. 기준이 되는 화학시료나 물을 사용하는 절대농도 산출방법은 절차가 복잡하고 어려우며, 방법상 아직 신뢰도에 문제가 있다. 그러므로 일반적으로 Cr을 기준으로 하는 상대농도, 즉 대사비율을 산출하여 비교한다. NAA는 신경단위 내

에 존재하며 신경단위의 표식이므로 NAA신호 강도의 감소는 신경단위소실 혹은 변성을 의미한다. 현재 Canavan 질환만이 유일하게 NAA 신호강도가 증가하는 것으로 알려져 있다. Myelin이 분해되는 동안에 이완되는 choline은 membrane lipid의 생합성 전조체이며 acetyl CoA에 의해서 화학적 신경전달물질인 acetylcholine을 생산하므로, choline의 신호강도 변화는 뇌세포들 사이에 membrane 합성 변화를 암시해 준다. 혼기성 해당작용의 산물인 lactate 신호가 나타나면 조직 내에 산소결핍과 혈액증상을 보여준다. 정상수준에 미달하거나 초과하는 신경전달 물질 glutamate와 GABA 신호는 정신질환의 가능성을 시사해 주고 있다. 특히, 정신분열증에서 glutamate와 GABA 신호가 상당히 증가하는 것은 뇌조직의 미토콘드리아 산화, 환원 과정의 이상으로 말미암아 비정상적으로 glutamate와 GABA가 축적됨을 보이며, 이 현상은 전두엽전부의 구심로 차단과 함께 피질하 도파민의 활동과 막과도 직접 관련이 있다고 추정된다.

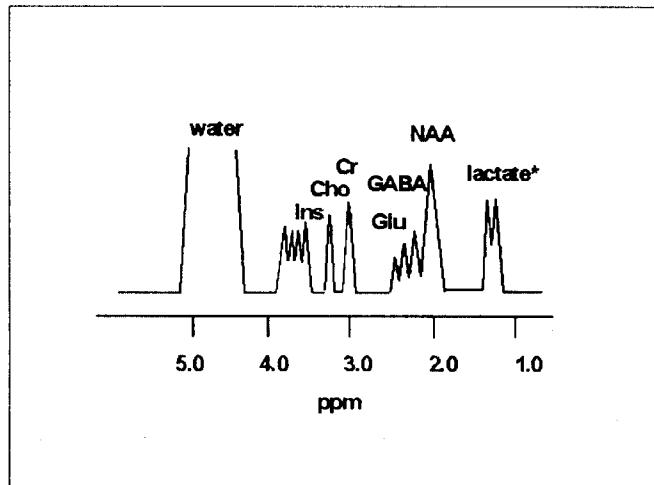


그림 13. 인체내의 뇌조직에서 얻어지는 전형적인 프로톤 자기공명 스펙트럼은 N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), inositol (Ins), glutamate (Glu), GABA (gamma aminobutyric acid), lactate (Lac), lipids 등 여러 종류의 프로톤 대사물질을 나타낸다. Lactate는 정상조직에서 나타나지 않고 반드시 이상조직이 발생할 때 나타난다.

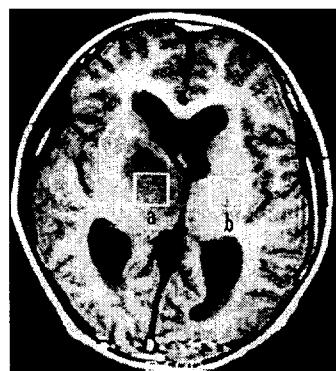
(1). 뇌종양 (Brain Tumors)

일반적인 신경교종의 ^1H 자기공명 스펙트럼의 특징은 NAA 신호강도가 감소하고 Cho 신호강도가 증가하며 lactate 신호가 발견된다. 따라서 NAA 신호강도의 감소에 의한 신경세포의 소실, Cho 신호강도의 증가에 의한 membrane 합성증가, lactate 신호가 발견됨에 따른 종양세포의 저산소증을 추정할 수 있다. 특히 신경교종은 악성으로 진행되면 될수록 Cho 신호강도가 증가하는 경향이 있다. 또한 ^1H 자기공명분광은 신경교종의 약물 및 방사선 치료 후 평가에 사용하고, 재발 종양조직 및 방사선 괴사조직을 탐지하는데 이용되고 있다.

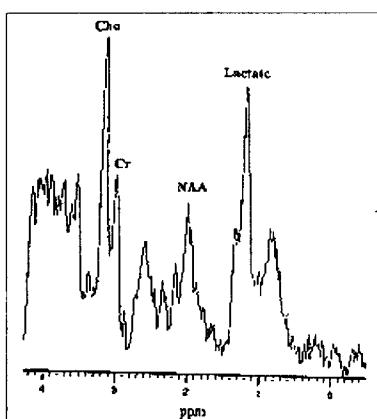
수막종 (meningioma)은 CT와 MRI로부터 직접 진단할 수 있지만 가끔 진단하기 어려운 경우에 ^1H 자기공명분광으로 직접 진단에 도움을 받을 수 있다. 일반적인 수막종은 중추신경계 밖에서 발생하기 때문에 이론적으로 NAA를 포함하지 않는다. 따라서 ^1H MR 스펙트럼 상 NAA 신호가 탐지되지 않을 경우 수막종의 가능성성이 높아진다. 그러나 특히 재발 수막종인 경우 Cho 신호강도가 현저히 증가 (최고 300 배까지)하는 경향이 있다. 수막종 역시 경우에 따라 lactate가

종종 발견되며, 악성 및 비전형적인 수막종은 뇌세포에 침투하여 NAA 신호를 나타내므로 성상세포종과 구별하기 어려운 경우가 가끔 있다. 또한 선택한 voxel이 주위 조직을 포함되거나 부분용적평균인공물 (partial volume-averaging artifact)에 의한 신호오염으로 NAA가 나타나는 경우도 있다.

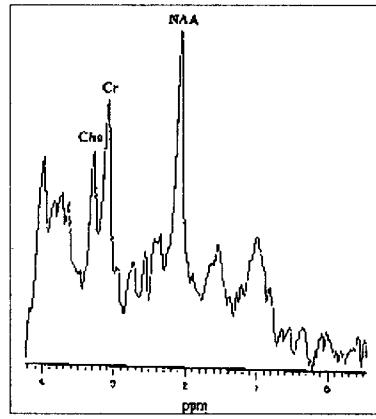
성인에서 종양의 병변부위가 다발성인 경우, 최우선 진단명은 전이 (metastases)로 볼 수 있다. 병변 부위가 하나인 경우에 primary와 secondary 종양 중 어느 것인지 구분하는 것은 매우 중요하지만 종종 거의 불가능하다. 전이는 보통 NAA 신호강도 감소와 Cho 신호강도 증가로 나타나며 특히 유방 암종에 의한 전이는 상당한 지방신호를 포함하기도 한다. 지방신호는 고등급 성상세포종에서도 나타나며 조직의 괴사에 의해서 발생한다. 전이는 보통 크기가 작기 때문에 작은 voxel을 선택하여야 하므로 많은 수의 데이터를 수집하여야 한다. 따라서 전이의 자기공명 스펙트럼을 얻기에는 많은 시간이 소요된다.



(a)



(b)



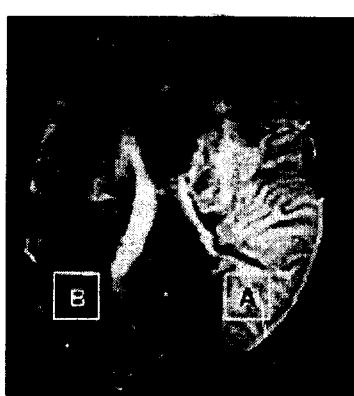
(c)

그림 14. (a). 신경교종 (glioma)을 보여주는 T1강조자기공명영상. 신경교종 내에 정위선정된 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ (8 ml)의 ROI (b). 종양조직의 ^1H 자기공명 스펙트럼. (c). 반대측 정상조직의 ^1H 자기공명 스펙트럼.

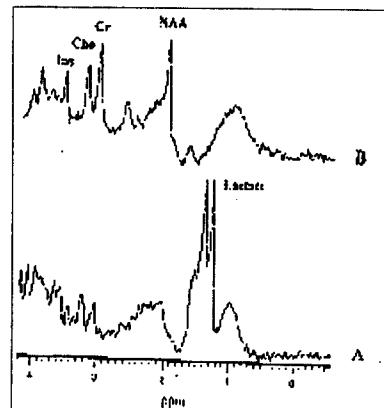
(2). 뇌졸중 (Stroke) 및 뇌경색 (Cerebral Infarction)

뇌졸중은 허혈 (ischemia)에 의한 정상 뇌조직 기능이 역전하지 못하는 (irreversible) 특징을 가지고 있으며, 뇌신경 질환 중 가장 혼란 질병 중의 하나이다. 성인들의 신경질환 가운데 가장 빈번하게 발생하는 질환은 뇌혈관성 질환이다. 즉 일반적으로 종합병원에서 성인 신경질환 환자들 가운데 적어도 50 % 이상이 뇌혈관성질환이다. 뇌혈관성 질환의 대명사로 불리는 뇌졸중 (stroke)은 미국의 경우에 통계적으로 심장병과 암에 이어 세 번째로 혼란 성인 사망원인으로 보고되어 있다. 매년 85,000명 이상이 뇌졸중으로 사망하고 있고, 백만명이 뇌졸중을 일으키고 그중 대다수가 신체적 장애를 나타낸다. 따라서 허혈경색의 범위를 보다 신속하고 정확히 조기에 진단할 수 있다면 뇌졸중 후의 사망률과 이병률 (morbidity)을 감소시킬 수 있는 치료계획을 세울 수 있다.

뇌졸중의 ^1H 자기공명 스펙트럼의 특징은 NAA 신호강도가 감소한다. 종양조직과는 달리 뇌경색조직은 choline 신호가 증가하지 않는다. 또한 lactate 신호는 정상조직에서 절대 나타나지 않고 종양에서 가끔 나타나지 않는 경우도 있지만 뇌경색조직에서 반드시 나타난다. 특히 lactate/Cr 비율은 경색조직이 심화될수록 크게 증가하는 추세를 보인다. 따라서 lactate/Cr 비율을 근거로 급성 및 만성 경색조직의 구별에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.



(a)



(b)

그림 15. A. 뇌경색을 보여주는 T2강조 자기공명영상. 뇌경색 내에 정위선정된 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ (8 ml)의 ROI (A) B. 뇌경색조직 (A)과 반대측 정상조직(B)의 ^1H 자기공명 스펙트럼.

(3). 뇌손상 (Brain Injury)

낙상이나 교통사고 같은 심한 외부충격으로 뇌손상 (brain injury)을 당하면 환자의 두뇌는 폐쇄성 두부손상 (closed head injury)으로 심하면 혼수상태에 빠지게 된다. 신경외과에서 혼수 상태에 빠진 폐쇄성 두부손상을 Glasgow Coma Scale (GCS)로 혼수상태 정도에 따라 등급을 정한다. GCS가 3-7이면 중증 (severe) 상태, 8-11이면 중등도 (moderate) 상태, 12-15이면 경증 (mild) 상태로 구분한다. 폐쇄성 두부손상에는 미만성 축삭손상 [diffuse axonal injury (DAI)]과 대뇌 타박상 (cerebral contusion) 등으로 구분한다. 또한 신경외과에서 혼수상태의 깊이와 기간 등을 토대로 Glasgow Outcome scale (GOS)를 예측한다. GOS는 good recovery (GR), moderate

disability (MD), severe disability (SD), persistent vegetative state (PVS)와 death의 다섯 단계로 구분하며, GOS의 예측에 따라 환자의 처치 및 치료방법이 결정되므로 GOS를 사전에 정확히 예측하는 것은 매우 중요하다.

^1H 자기공명분광은 폐쇄성 두부손상 환자의 GOS를 예측하는데 매우 가치있는 정보를 제공한다. 폐쇄성 두부손상 환자의 백질에서 시행한 ^1H 자기공명 스펙트럼은 정상인과 상당한 차이를 보인다. NAA 신호강도의 감소가 뚜렷하고 특히 NAA/Cr의 비율은 GOS와 상당한 상관관계를 보인다. 즉 NAA/Cr 비율이 감소할수록 GOS는 GR \rightarrow MD \rightarrow SD \rightarrow PVS 방향으로 악화된다 [11]. 그러므로 ^1H 자기공명분광은 폐쇄성 두부손상 환자의 GOS를 예측할 수 있는 가능성을 시사해주고 있다.

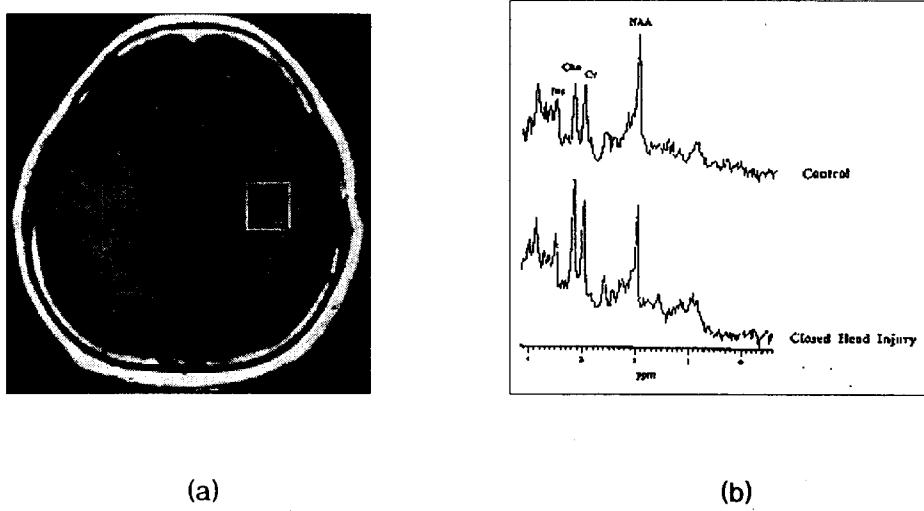


그림 16. A. 폐쇄성 두부손상 환자의 T1강조자기공명영상. $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ (8 ml)의 정위선정 ROI가 자기공명영상에 보임. B. 폐쇄성 두부손상 조직과 정상조직의 ^1H 자기공명 스펙트럼.

(4). 정신분열증 (Schizophrenia)

인류 역사상 수천 년의 의학적 기록을 갖고 있는 정신분열증 (schizophrenia)은 세계인구의 약 1 % 정도에서 나타나는 가장 혼란 정신질환 중의 하나로 알려져 있다. 정신분열증은 정신기능 장애로 뇌조직세포내의 신경전달체계가 비정상적으로 붕괴되어 생각과 감정, 그리고 행동이 서로 분리된다. 현재까지 정신분열증에 대한 발병원인은 여러 가지 가설과 함께 유전적인 요인도 거론되지만 이론적으로 정확하게 정립되지 않았다.

아직까지도 정신분열증 환자의 진단과 치료, 또 치료 후의 효과를 평가하는 방법으로서 평범한 상담형식 (counselling)과 행동관찰 (monitoring) 방법이 주종을 이룬다. 따라서 정신과 진단법이 다른 임상의학 분야의 진단법에 비하여 상대적으로 주관적인 진단오차가 크고, 상당히 비과학적인 방법에 의존하는 분야로 비판받아 온 것도 사실이다. 정신분열증 환자의 뇌는 형태학적인 측면에서 다른 뇌질환, 즉 뇌종양처럼 뚜렷하게 병변이 영상에 나타나지 않기 때문에 기존 영상 진단방법으로 진단하는 것은 불가능하다.

^1H 자기공명분광은 정신분열증 환자의 ^1H 대사물질의 비율이 정상인에 비하여 상당한 차이가 있음을 보여준다 [12]. 특히 정상인과 비교하여 정신분열증 환자의 전두엽 (frontal lobe)에서 NAA/Cr 비율이 감소하고, 또한 (GABA+Glu)/Cr 비율이 특징적으로 증가한다. 감소한 NAA/Cr 비율과 증가한 (GABA+Glu)/Cr 비율을 근거로 정신분열증 환자의 질환 정도를 추정할

수 있다. 억제 신경전달물질 (inhibitory neurotransmitter)인 GABA의 농도가 증가하면 신경세포 간의 교신을 억제시켜 정신분열질환이 보다 심화되는 것으로 추정한다.

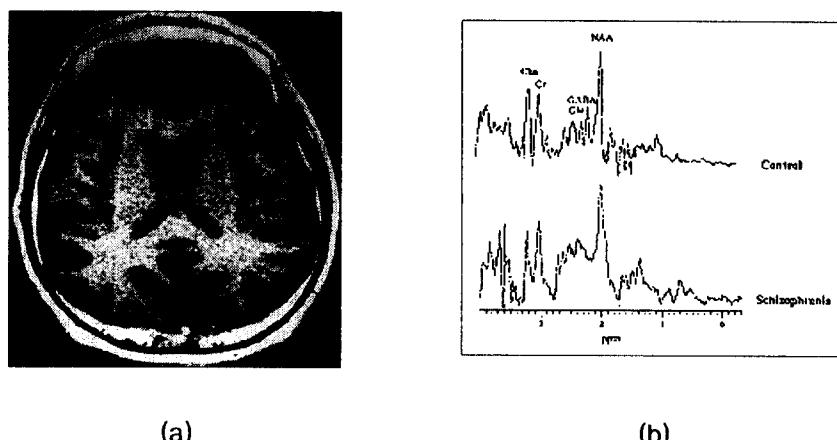


그림 17. A. 정신분열증 환자의 T1강조 자기공명영상. $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ (8 ml)의 정위선정 ROI가 자기공명영상에 보임. B. ^1H 자기공명 스펙트럼 상에 나타난 정신분열증 환자와 정상인의 차이. 정신분열증 환자는 2.2-2.5 ppm 지점의 대사물질 신호강도가 정상인에 비하여 증가하는 것이 특징이다.

향정신약물치료 후, 추적 ^1H 자기공명분광을 통하여 정신분열증 환자의 (GABA+Glu)/Cr 비율이 정상인의 비율 범위 안에 복귀하는지를 관찰할 수 있다 [13]. 따라서 정상인과 정신분열증 환자의 ^1H 대사비율의 고유통계치를 근거로 향정신약물치료 후의 효과를 평가하는 정밀진단에 이용할 수 있다. 기존의 진단방사선 분야에서 정신과 질환의 진단에 도움을 줄 수 있는 방법이 없었지만 ^1H 자기공명분광으로 그 가능성성이 보이기 시작했다. 또 앞으로 정신분열증이외에 우울증, 불면증, 편집증 등 여러 종류의 신경정신병 질환에도 이용될 것으로 기대한다.

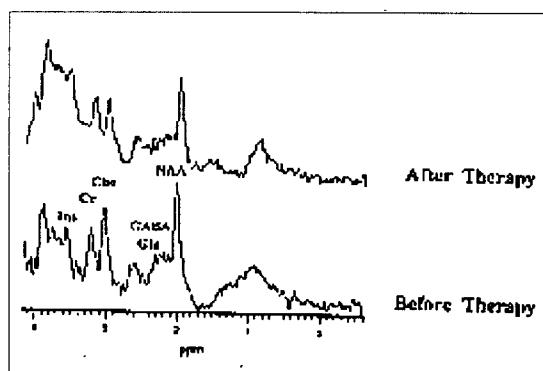


그림 18. 정신분열증 환자의 향정신약물치료 후, 추적 ^1H 자기공명분광을 통하여 나타난 스펙트럼의 변화. 2.2-2.5 ppm 지점의 대사물질 신호강도가 감소한다.

(5). 방사선 상해 (Radiation Injury)

방사선 상해는 조직학적으로 허혈과 괴사에 의한 혈관내피 (endothelium) 손상이 나타난다. 40 Gy 이상 방사선을 피폭받은 환자에서 ^1H 자기공명 스펙트럼 상 lactate가 발견된다. 이러한 lactate의 발견은 자기공명영상 소견이 정상일 경우에도 쉽게 확인될 수 있다. 그러므로 방사선 상해가 자기공명영상에서 발견되기 앞서 ^1H 자기공명분광에서 발견되므로 ^1H 자기공명분광이 방사선 상해를 탐지하는데 보다 민감한 방법으로 평가할 수 있다.

방사선 괴사는 CT, MR, SPECT 와 PET에서 조차도 재발종양과 구분하기 어렵다. 그러나 ^1H 자기공명분광은 재발종양의 경우 Cho/Cr과 Cho/NAA의 증가의 소견을 보이는 반면, 방사선 괴사의 경우 NAA, Cho, Cr 모두 감소되며 특히 0과 2.0 ppm 사이에 사망마루 (death peak)라고 불리는 아주 넓은 특징적인 신호가 나타난다. 이러한 사망마루는 조직괴사와 일치하며 세포질이 괴사상태에 돌입하면서 자유지방산, lactate와 아미노산의 축적 때문에 나타나게 된다.

모든 인체조직에서 형태학적 변화에 앞서서 물질대사 변화가 있고, 형태학적 변화보다 물질대사 변화가 보다 민감하기 때문에 물질대사 변화의 척도인 생화학적 화합물을 정량분석할 수 있는 생체내 자기공명분광법을 통하여 조기에 질병을 진단할 수 있는 것은 획기적인 사실이다. 생체내 자기공명분광법은 진단 및 치료효과의 평가를 위한 임상가치뿐만 아니라, 질병의 병태생리학 (pathophysiology)에 대한 기능적 정보를 제공하므로 의학연구분야에 상당한 가치를 부여한다. 앞으로 생체내 자기공명분광법에 의한 생화학적 대사정보와 다른 영상법들에 의한 해부학적 정보는 의학계에 조기 및 정밀진단에 밝은 전망을 제시하고, 여러 가지 종류의 질병에서 시간경과에 따른 진행과정과 질병의 원인규명을 이해하는데 새로운 해결방법이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Moon RB, Richards JH: Determination of intracellular pH by ^{31}P magnetic resonance. *J Biol Chem* 1973;248:7276-7278.
2. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, et al: Localized high resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echo: initial application to human brain *in vivo*. *Magn Reson Med* 1989;9:79-93.
3. Aue WP: Localization methods for *in vivo* NMR spectroscopy. *Rev Magn Reson Med* 1986;1:21-72.
4. Ordridge RJ, Connelly A, Lohman JAB: Image selected *in vivo* spectroscopy: A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J Magn Reson* 1986;66:283-294.
5. Maudsley AA, Hilal SK, Perman WH, et al: Spatially resolved high resolution spectroscopy by four dimensional NMR. *J Magn Reson* 1983;51:147-152.
6. Hugg JW, Matson GB, Twieg DB, Maudsley AA, Sappey-Marinier D, Weiner MW: ^{31}P MR spectroscopic imaging (MRSI) of normal and pathologic human brains. *Magn Reson Imaging* 1992;10:227-243.
7. Bottomley PA: Human *in vivo* NMR spectroscopy in diagnostic medicine: clinical tool or research probe? *Radiology* 1989;170:1-15.
8. Ross B, Kreis R, Ernst T: Clinical tools for the 90s: magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *Eur J Radiol* 1992;14:128-140.
9. Weiner MW: The promise of magnetic resonance spectroscopy for medical diagnosis. *Invest Radiol* 1988;23:253-261.
10. Henriksen O: MR spectroscopy in clinical research. *Acta Radiologica* 1994;35:96-116.
11. Choe BY, Suh TS, Choi KH, Shinn KS, Park CK, Kang JK: Neuronal dysfunction in patients with closed head injury evaluated by *in vivo* ^1H MRS. *Invest Radiol* 1995;30:502-506.
12. Choe BY, Kim KT, Suh TS, et al: ^1H MRS characterize neuronal dysfunction in drug-naïve, chronic schizophrenia. *Acad Radiol* 1994;1:211-216.
13. Choe BY, Suh TS, Shinn KS, Lee CW, Lee C, Baik IH: Observation of metabolic changes in chronic schizophrenia after neuroleptic treatment by *in vivo* ^1H MRS. *Invest Radiol* 1996;31:345-352.