

고자장 14.1 T MRI/MRS 시스템에서 양성자 자기공명분광법을 이용한 생체 외 인체피부 보습효과에 대한 연구

가톨릭대학교 의과대학 의공학교실, *한국기초과학지원연구원, †고려대학교 의과대학 피부과학교실

최치봉 · 홍승탁 · 최보영 · 우동철 · 윤성익 · 윤문현
조지현* · 이철현* · 정재준* · 박상용† · 오철환†

목적: 초고자장 MRI/MRS 장비를 이용하여 인체 피부조직의 고해상도 자기공명영상과 자기공명 스펙트럼을 얻고자 하였다. 또한 수분억제가 제외된 자기공명 스펙트럼을 이용하여 스킨로션(피부보습제)의 피부 보습효과가 측정가능한지 알아 보고자 하였다. 대상 및 방법: Bruker 14.1 T MRI/MRS 장비를 사용하였다. 자기공명영상을 얻기 위하여 Spin Echo 및 Fast Spin Echo 펄스시퀀스를 사용하였고 자기공명 스펙트럼을 얻기 위하여 PRESS 펄스시퀀스를 사용하였다. 결과: 초고자장 MRI/MRS 장비를 사용하여 인체 피부에 대한 고해상도의 자기공명영상과 자기공명 스펙트럼을 획득하였다. 수분 신호가 포함된 스펙트럼 분석을 통하여 스킨로션을 바르기 전에 비하여 스킨로션을 바른 후에 인체 피부조직의 수분 함유량이 상당히 증가함이 나타났다. 결론: 본 연구는 14.1 T 고자장 MRI/MRS 장비에서 얻은 피부 조직에 대한 고해상도 자기공명영상과 자기공명 스펙트럼이 보습효과를 측정하는 데 사용될 수 있음을 시사해 주고 있다.

중심단어: 양성자 (H^1) 자기공명분광법, 인체피부, 보습효과

서 론

고자장 자기공명장비는 증가된 신호대잡음비(signal-to-noise ratio, SNR)를 토대로 매우 작은 관성영역(field-of-view, FOV)에 대한 영상이 가능하여 향상된 공간 해상도를 획득할 수 있다. 이러한 고자장의 장점인 증가된 SNR을 이용하여 고해상도 영상 획득이 가능하므로, MR 장비에서 14.1 T와 같은 고자장으로의 전환은 매우 바람직한 방법이 될 수 있다. 고자장 장비에서 이상적인 크기의 코일을 사용하여 얻은 높은 SNR과 향상된 조직 대조도로 인하여 기존 자장에서는 관찰할 수 없었던 피부 구조의 형태학적인 세밀한 면까지 볼 수 있게 되었다. 특히 피부조직에 대해 현미경 검사를 시행할 때 주된 임상적 관심 부위인 표피 조직의 짧은 T2 이완 시간(~12 ms)과 낮은 양성자 밀도로 인하여 MR 촬영하는 데 어려움이 많다.¹⁻⁵⁾ 그러나 고자장 장비를 사용하여 인체 손가락에 대한 고해상도의 영상을

얻었고 피부조직의 수분 함유량이 측정될 수 있다는 사실을 입증하였다.⁶⁾ 이와 더불어 진신 MRI 시스템을 사용하여 표피와 진피를 구별하고 in vivo 상태의 모공까지 구별할 수 있는 고해상도의 영상을 얻은 결과가 있다.⁷⁾ 이런 고자장의 장점에도 불구하고 감수성(susceptibility)에 대한 문제는 인공물(artifact) 등의 증가로 인하여 여전히 남아있다고 볼 수 있다. SNR과 해상도에 영향을 미치는 많은 요소들 가운데 RF 코일에서 대상 물체의 크기에 따른 부분을 간과할 수 없다. 만일 물체가 RF 코일에 비하여 상대적으로 매우 작을 경우 자장이 불균질해 지며, 낮은 SNR과 Q factor에 의하여 고해상도의 영상을 얻을 수 없다. 따라서, 물체 사이즈에 최적화된 RF 코일을 제작하고 Q-factor를 최대화하고 공명주파수를 일치하는 것이 매우 중요하다.

일반적으로 MR 영상과 스펙트럼의 질을 평가하는데 SNR은 중요한 지표로 사용된다. SNR에 영향을 미치는 많은 요소가 있으며 각각의 요소에 대한 이해는 좋은 MR 영상을 만드는 데 도움이 된다. 그리고 보통 90도 단일 RF 펄스를 적용하여 획득한 신호로부터 SNR을 평가한다. 이렇게 얻어진 SNR은 다음과 같은 식으로 표현된다. v_s 와 v_n 은 각각 신호와 잡음의 전압을 나타낸다. Q는 코일의 품질인자(quality factor)에 대한 요소이며 K는 코일의 기하

이 논문은 2006년 6월 7일 접수하여 2006년 6월 20일 채택되었음.
책임저자: 최보영, (137-701) 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 의공학교실
Tel: 02)590-2427; Fax: 02)590-2425
E-mail: bychoe@catholic.ac.kr

학적 모양에 따른 요소이다. η 는 촬영 대상에 의해 채워진 코일의 부피를 나타내는 요소이고 V_c 는 코일의 부피, $\Delta\nu$ 는 리시버의 주파수대역, ω_0 는 주파수, k_B 는 볼츠만 상수, M_0 는 핵자기화, μ_0 는 진공의 자화율, F 는 스펙트로미터 리시버의 잡음수치, T_c 은 코일 온도를 나타낸다.⁸⁾ [Eq. 1]로부터 중요한 요소는 각각 스핀밀도와 자장세기(B_0)에 비례하는 η 과 M_0 이다. 추가로 MR 실험에서 잡음은 주로 리시버 코일과 샘플에서 발생하는 열적인 잡음이다.⁹⁾ 모든 사항을 고려했을 때 SNR은 스핀의 밀도, 자기장 세기 그리고 주위 온도와 관련이 있다. 이번 연구의 목적은 스펙트럼의 비교를 통하여 보습효과를 확인하고 화장품 개발이나 피부병 진단에 대한 MR 시스템의 유용함을 입증하는 데 있다.

$$\frac{\nu_s}{\nu_n} = K \frac{\eta Q^{1/2} \omega_0^{1/2} V_c (\mu_0/4\pi)^{1/2}}{(F^4 k_B T_c \Delta\nu)^{1/2}} M_0 \quad \text{Eq. [1]}$$

대상 및 방법

1. 샘플획득

¹H MRI/MRS를 위한 샘플은 일상적인 검사를 통하여 얻었다. 피부조직 샘플은 Cadaver 팔뚝에서 10개의 7×7 mm² 크기로 채취되었다. 샘플은 지름 10 mm의 NMR tube (유리관)에 삽입되었다. 피부조직 내 스킨로션(피부보습제)의 보습작용을 측정하기 위하여 피부조직에 피부보습

제를 작용시켰다.

2. ¹H 자기공명분광법

¹H 자기공명분광법은 스킨로션(피부보습제)을 바르기 전과 바르고 3시간 후에 각각 시행하였다.

모든 자기공명분광실험은 RF 솔레노이드 코일을 이용한 14.1 T Bruker 수직형 MRI/MRS 시스템에서 시행하였다. 경사세기는 4.8 G/cm/A, 경사 코일의 내경과 외경은 각각 19, 40 mm이다. 고해상의 피부조직자기공명영상을 얻기 위해 스핀에코와 고속스핀에코 시퀀스를 사용하였다. 촬영 조건은 256×256 acquisition matrix, 0.5 cm FOV, 12 NEX of acquisition, TR/TE=600/7.7 ms, 1.0 mm slice thickness로 하였다. ¹H 자기공명분광법의 경우 피부조직에 공간적으로 국소화된 0.5/1.0 mm³의 복셀을 선정하기 위하여 press 시퀀스를 사용하였다. 생체 외 ¹H 스펙트럼은 순수한 수분 피크를 얻기 위하여 기존의 자기공명분광법과는 달리 수분억제법을 시행하지 않고 magnitude mode로서 스펙트럼을 얻었다. 스펙트럼 촬영 조건은 TR/TE=2000/10.46 ms, NEX=256로 스킨로션을 바르기 전과 후를 일치시켰다. 복셀 크기에 의한 SNR 변화를 측정하기 위하여 다른 변수는 일치시키고 복셀 크기만 변화를 주었다. 스킨로션을 바르기 전에 얻은 스펙트럼의 경우 스펙트럼의 질을 평가하기에 SNR이 너무 낮아 명확한 분석을 하기 위해 원래 크기에 8배를 곱하여 확대시켰다.

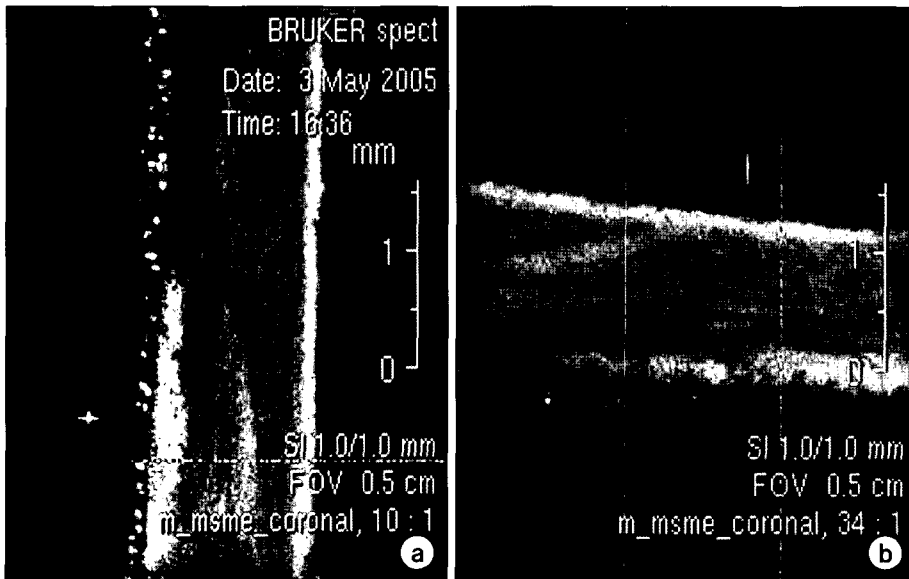


Fig. 1. High resolution MR images obtained on a 14.1 T system before applying a moisturizer (a) and after applying a moisturizer (b).

3. 통계

통계 분석은 SPSS (Windows Version 6.0, SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였다. 보습제를 바른 그룹과 바르지 않은 그룹들 간의 비교를 위하여 독립적인 샘플 T-테스트가 이루어졌다. 또한 짝지은 샘플 T-테스트가 그룹 내 스펙트럼들 간의 분석을 위하여 사용되었고, p값이 0.05보다 작은 경우에 한하여 상당한 의미가 있다고 판단하였다.

결 과

Fig. 1은 표피, 진피, 피하조직, 근육과 같은 피부조직의

구성 요소를 구별할 수 있는 고해상도의 자기공명영상을 나타내고 있다. 바깥쪽의 가느다란 밝은 층은 약 0.3 mm 두께를 갖는 표피를 보여주고 있다. 진피는 약 1.0 mm 두께의 검은색 층으로 보여지고 있다. 진피 밑으로 동맥, 정맥, 피하지방, 에크린 땀샘 등을 포함한 피하지방이 있다. 복셀 크기와 위치에 따른 스펙트럼은 Fig. 2에 나타난다. 수분억제법을 시행하지 않고 얻은 스펙트럼의 경우 지방 피크(1.3 ppm)에 비하여 상당히 큰 수분 피크(4.7 ppm)를 보이고 있다. Fig. 2a의 복셀 크기와 위치는 각각 0.5 mm³ 와 표피이다. 복셀 크기에 대한 영향을 분석하기 위해 Fig. 2c, 2d는 다른 조건은 일치시키고 복셀 크기만 1.0 mm³로 바꿔서 촬영하였다. 예상대로 Fig. 2d의 스펙트럼 신호강

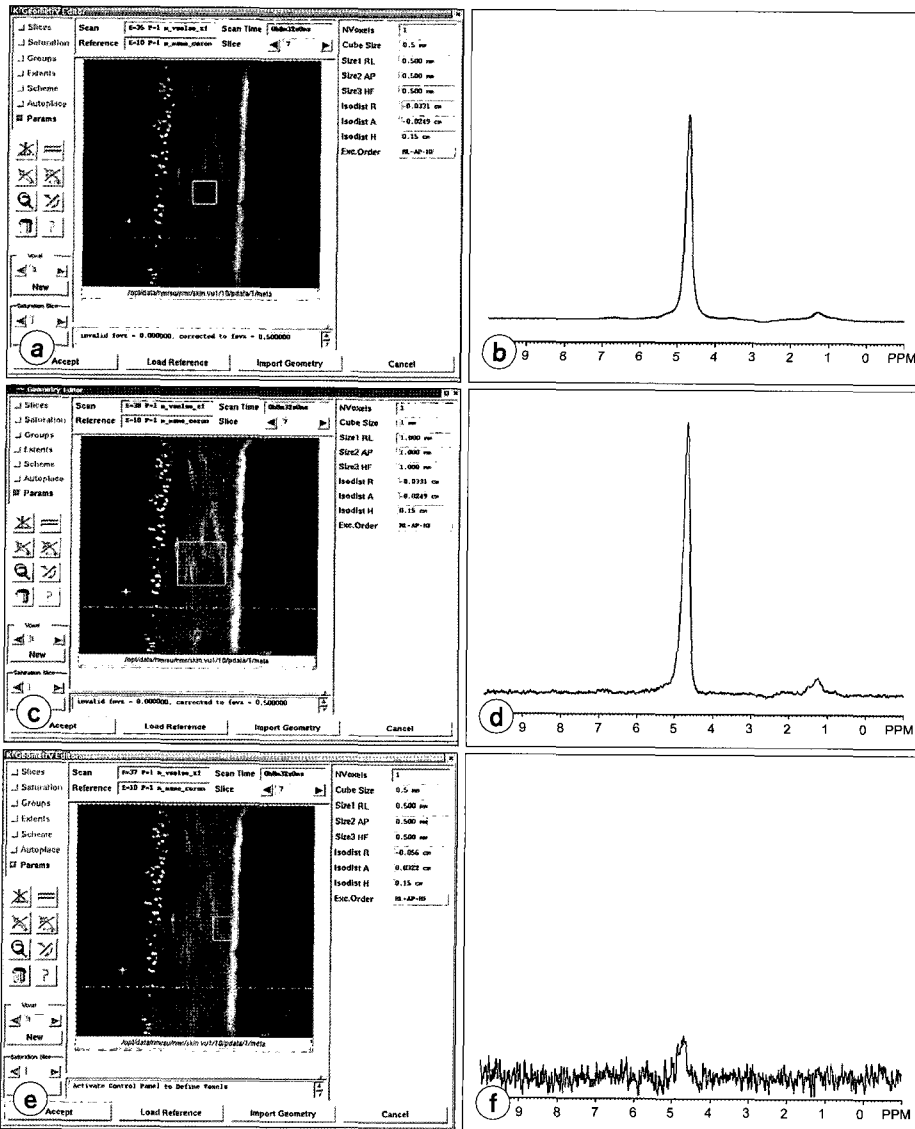


Fig. 2. Comparison of the MR images and MR spectra obtained before rubbing on a lotion with changing the voxel size and location. Each of the voxel sizes and locations are shown in Fig. a, c and e. The corresponding mr spectra are shown in Fig. b, d and f. The voxel was located on the dermis and the size was 0.5 mm³ (a, e: red small voxel). The voxel was located on the dermis and the size was 1.0 mm³ (c). The voxel was located near the epidermis and the size was 0.5 mm³.

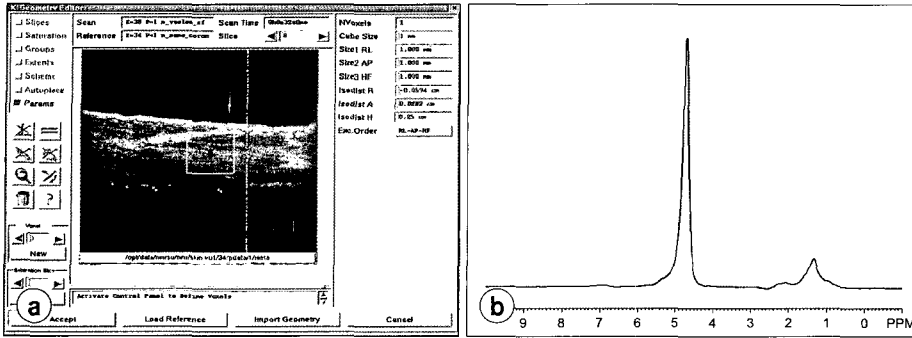


Fig. 3. A MR spectrum obtained 3 hours after applying a moisturizer. (a) The voxel was located on the dermis and the size was 1.0 mm³. (b) The corresponding spectrum.

도는 Fig. 2b에 비하여 크게 증가하였다. 복셀을 표피 근처에 위치시켰을 때 인접 공기의 신호 오염효과를 알아보기 위한 실험을 Fig. 2e, 2f가 보여주고 있다. 피부와 인접한 부위의 복셀로부터 획득한 신호강도는 공기 오염에 의하여 신호강도가 낮게 나타나고 있는 것으로 추정한다. Fig. 3에서 보이듯이 스킨로션을 바른 후에 얻은 스펙트럼의 신호강도는 보습효과에 의해 수분의 신호강도 상당히 크게 증가하였다.

고찰 및 결론

14.1 T 자기공명장비를 사용하여 생체 외 피부조직에 대한 고해상 자기공명영상과 스펙트럼을 얻었다. 자기공명영상에서는 스킨로션 바르기 전과 후에 큰 형태학적인 변화를 관찰할 수 없었다. 다시 말해, 스킨로션을 피부에 발랐는지 여부가 피부 폐맥관, 각질층, 모공과 같은 피부의 아주 세밀한 부분을 구별하는 데 영향을 미치지 못했다는 사실을 보여주고 있다. 현재 생체 내 생체 자기공명현미경 영상에서 피부조직을 포함한 여러 장기들에 적용되고 있다. 자기공명현미경을 사용하여 간과 신장의 독성에 대한 연구가 진행되었다.^{10,11)} 또한 공기 통로의 신호를 증가시키기 위한 조영제로 과분극화된 가스를 살아있는 동물에게 사용한 자기공명현미경에 대한 연구도 시행되었다.^{12,13)} 더욱이 초고자장인 17.6 T에서 여러 성장단계에 있는 고정된 닭배아에 대한 고해상도의 자기공명영상을 획득하였다.¹⁴⁾

피부 조직에서의 수분 함유량은 스킨로션을 바르기 전에 비해 바른 후에 크게 증가하였다. SNR은 복셀 크기에 비례하기 때문에 복셀 크기를 조절하는 것은 인 비트로 자기공명분광에서 스펙트럼의 질을 결정하는 데 중요한 역할을 한다. 스킨로션을 바르기 전에 획득한 스펙트럼에 비하여 바른 후에 얻은 스펙트럼의 지방 피크가 증가한 사실로 보아 스킨로션에 지방 성분을 함유하고 있다고 생

각된다. 표피는 피부를 통한 물질 전달을 제어하는데 주요한 장애물이라고 생각되었다.^{15,16)} 요즘 멀미를 위한 스코폴라민, 심장병을 위한 니트로글리세린, PMS를 위한 클로니다인과 같은 약품 성분들의 수동적인 확산에 의한 피부 층간의 전달을 이용한 상업적 제품들이 이용되고 있다.¹⁷⁾ 간단히 말해, 스코폴라민이나 니트로글리세린과 같은 제품에 의한 생화학적 변화를 측정하는데 자기공명분광법을 적용하는 것은 표피를 통한 약물 전달경로를 이해하는데 도움이 된다. 표피, 특히 각질층과 같은 최외각 피부층에서 일어나는 수화과정에 대한 정량적인 지식은 화장품 산업에서 큰 관심 사항이다.¹⁸⁻²²⁾

이번 실험 결과를 입증하기 위해 해결해야 될 몇 가지의 문제들이 있다. 이 문제들 가운데 첫 번째는 복셀 선정 기술이고 두 번째는 신호처리 기술이다. 여기서 신호처리 기술은 스펙트럼의 해상도 향상 기술과 겹쳐진 부위의 스펙트럼 분리 기술을 의미한다. 표피에 복셀을 놓기 위해 복셀 크기는 0.5 mm³ 이하가 되어야 한다. 더욱 정확한 실험을 하기 위해선 훨씬 작은 크기의 복셀을 얻을 수 있어야 한다. 하지만 Fig. 2에서 볼 수 있듯이 아직까지 14.1 T에서 고해상도의 자기공명 스펙트럼을 얻을 수 있는 충분한 신호를 얻기 위해서는 최소한 0.5 mm³의 복셀이 필요하다. 결과적으로 임상에서 사용할 수 있는 고해상도의 영상과 스펙트럼을 얻기 위해서는 정위 선정기술과 신호처리 기술의 발전이 동시에 이루어져야 한다. 만일 가능하다면 표피층에 정위선정을 손쉽게 하고 외부의 공기에 의한 신호 오염을 방지하기 위하여 두꺼운 표피층을 함유하고 있는 피부 샘플을 사용하길 권한다.

이번 연구는 고자장 자기공명영상과 분광은 임상 피부과 영역에서도 사용될 수 있다는 충분한 가능성을 보여주었다. 또한 이와 같은 고자장 장비에서 얻은 자기공명영상과 스펙트럼은 수분 함유량과 보습효과를 측정하는데 사용될 수 있단 사실을 보여주었다. 이외에도 고해상도 자기

공명영상은 향상된 공간 해상도와 영상 대조도를 바탕으로 중추 신경계와 기능적 자기공명영상법 분야에서 사용되고 있다. 궁극적으로 MRI/MRS 장비는 화장품과 의약품 산업에도 사용될 수 있는 강력한 도구가 될 것이라 생각된다.

감사의 글

본 연구는 아래의 연구비의 도움으로 이루어졌습니다. 한국과학재단, 목적기초(R01-2002-000-00294-0 (2002)), Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (02-PJ3-PG6-EV07-0002), a grant of the 2005 Nuclear R&D Plan Program, Ministry of Science & Technology, Korea, a grant of the Seoul R&BD Program (10550).

참 고 문 헌

1. Bittoun J, Saint-Jalmes H, Quarleux BG: In vivo high-resolution MR imaging of the skin in a whole-body system at 1.5T. *Radiology* 176:457-460 (1990)
2. Richard SB, Querleux BG, Bittoun J, Jolivet O, Cermakova E, Leveque JL: In vivo proton relaxation times analysis of the skin layers by magnetic resonance imaging. *J Invest Dermatol* 97:120-125 (1991)
3. Richard SB, Querleux BG, Bittoun J, et al: Characterization of the skin in vivo by high resolution magnetic resonance imaging: water behaviour and age-related effects. *J Invest Dermatol* 100:705-709 (1993)
4. Song HK, Wehrli FW, Ma J: In vivo MR microscopy of the human skin. *Magn Reson Med* 37:185-191 (1997)
5. Weis J, Ericsson A, Astrom G, Szomolanyi P, Hemmingsson A. High-resolution spectroscopic imaging of the human skin. *Magn Reson Imaging* 19:275-278 (2001)
6. Ablett S, Burdett NG, Carpenter TA, Hall LD, Salter DC. Short echo time MRI enables visualization of the natural state of human stratum corneum water in vivo. *Magn Reson Imaging* 14:357-360 (1996)
7. Kinsey ST, Moerland TS, McFadden L, Locke B: Spatial resolution of transdermal water mobility using NMR microscopy. *Magn Reson Imaging* 15:939-947 (1997)
8. Cady EB: Clinical magnetic resonance spectroscopy. Plenum Press New York and London 1990 Chapter 2. 75.
9. Peck TL, Magin RL, Lauterbur PC: Design and analysis of microcoils for NMR microscopy. *J Magn Reson Series B* 108:114-124 (1995)
10. Johnson GA, Maronpot RR: Magnetic resonance microscopy of chemically induced liver foci. *Toxicol Pathol* 17:613-616 (1989)
11. Morehouse H, Levee E, States L, Zimmerman J, Newhouse J, Amis E Jr: MRI anatomy of the rat kidney at 1.5T in different states of hydration. *MRI* 13:81-88 (1995)
12. Moller H, Chen X, Chawla MS, et al: Sensitivity and resolution in 3D NMR microscopy of the lung with hyperpolarized noble gases. *Magn Reson Med* 41:800-808 (1999)
13. Smith BR: Magnetic resonance microscopy on cardiac development. *Micro Research and Tech* 52:323-330 (2001)
14. Hogers B, Gross D, Lehman V, et al: Magnetic resonance microscopy at 17.6T on chicken embryos in vitro. *J Magn Reson Imaging* 14:83-86 (2001)
15. Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE: Drug permeation through human skin Theory and in vitro experimental measurement. *Eur J Radiol* 21:985-996 (1975)
16. Franz T, Tojo K, Shah KR, Kydonieus A: *Transdermal Drug Delivery*. In: Kydonieus A (Ed). *Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Application*. Marcel Dekker Inc, New York (1992), pp. 341-422
17. Chien YW: *Sytemic Delivery of Pharmacologically Active Molecules Across the Skin*. In: Juliano RL (Ed). *Targeted Drug Delivery*. Springer-Verlag, Berlin (1991), pp. 181-230
18. Ozawa T, Takahashi M: Skin hydration: recent advances. *Acta Derm Venereol* (Stockholm) (Suppl) 185:26-28 (1994)
19. Korstanje C, Ligtoet EE, Van Hemert AM: Differential effects of dermatological cream bases with respect to skin surface moisturizing capacity: a study design in volunteers. *J Dermatol Treatm* 2:137-142 (1992)
20. Loden M: The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids. *Acta Dermatol Venereol* 72:327-331 (1992)
21. Junginger H, Akkermams AA, Heering W. The ratio of inter-lamellarly fixed water to bulk water in O/W cream. *J Soc Cosmet Chem* 35:45-51 (1984)
22. Szayna M, Kuhn W: In vivo and in vitro investigation of hydration effect of beauty care product by high-field MRI and NMR microscopy. *J European Academy of Dermatology and Venereology* 11:122-128 (1998)

Assessment of the Hydration Effect on *In Vitro* Human Skin by 1H MRS at 14.1T System

Chi-Bong Choi, Sung-Tak Hong, Bo-Young Choe, Dong-Chul Woo,
Seong-Ik Yoon, Moon-Hyun Yoon, Ji-Hyun Cho*, Chul-Hyun Lee*,
Chae-Joon Cheong*, Sang-Yong Park[†], Chil-Hwan Oh[†]

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, The Catholic University of Korea,
*Korea Basic Science Institute, [†]Research Institute of Skin Imaging and the
Department of Dermatology, School of Medicine, Korea University

Purpose: We investigated to achieve high resolution magnetic resonance (MR) imaging and spectra of human skin *in vitro* with using a 14.1 T MRI/MRS system, and to evaluate the hydration effect of a moisturizer by measuring the skin's water concentration. **Materials and Methods:** We used the Bruker 14.1 T MRI/MRS system with a vertical standard bore that was equipped with a DMX spectrometer gradient system (200 G/cm at a maximum 40 A), RF resonators (2, 5 and 10 mm) and Para Vision software. Spin echo and fast spin echo pulse sequences were employed for obtaining the high resolution MR images. The 3D-localized point resolved spectroscopy (PRESS) method was used to acquire the MR spectra. **Results:** The high resolution MR images and spectra of human skin *in vitro* were successfully obtained on a 14.1T system. The water concentration of human skin after applying a moisturizer was higher than that before applying a moisturizer. **Conclusions:** The present study demonstrated that the high-resolution MR images and spectra of human skin from a high field MRS instrument could be applicable to evaluating the hydration state of the stratum corneum.

Key Words: ¹H magnetic resonance spectroscopy (MRS), Human skin, Hydration