

# 생체내 수소자기공명분광법의 이해와 실제

송인찬

서울대학교 병원 의공학과

..... 생물학과 화학 및 물리학 분야에서 NMR (nuclear magnetic resonance)은 현재 생체 물질의 구조와 시료의 물성에 관한 유용한 정보를 제공하는 중요한 도구로서 자리잡고 있다. 한편, 의학 분야에서는 1971년 Lauturber PC에 의해 자기공명영상(MRI)이 얻어진 이후 계속적인 기술적 발달로 인하여 MRI는 광범위한 진단 의학 영역에서 X - CT와 더불어 매우 중요한 위치를 자리잡게 되었다. MRI는 생체내의 물분자의 구성 성분인 수소원자에서 발생한 NMR신호를 영상화시킨 것으로서 인체내 여러 조직의 해부학적인 정보를 높은 공간해상력으로 제공하고 있다. 수많은 MRI기법의 개발과 MRI기기의 기능향상은 인체질환에 대한 좀더 다양하고 정확한 의학적 정보를 보여 주었는데, 그중 인체조직의 생화학적인 정보(대사물질의 농도 및 그 대사 과정에 대한 dynamic정보)를 비관혈적으로 제공해줄 수 있는 생체내 자기공명분광법 (in vivo magnetic resonance spectroscopy: in vivo MRS) 기법의 개발은 최근 들어 MR시스템의 발달과 더불어 활발히 진행되어 그에 관련된 광범위한 연구가 진행되고 있다.

In vivo MRS기법에 의해 집중적으로 연구된 부위는 주로 자기장 균일도가 비교적 좋은 뇌영역에 집중되고 있으나 다른 기관에 대한 연구도 일부 진행중에 있다. In vivo MRS기법은 기존 MRI에서 관찰할 수 없는 여

러 뇌질환에 대한 neurochemistry에 관한 정보를 제공함으로써 진단영역에서의 그 독자적인 자리를 자리잡고 있다. 이러한 상황에서 본 글은 현재 MRS연구의 주종을 이루는 in vivo 1H MRS방법의 종류와 실제 실험에 있어서 중요하게 고려해야 할 개념과 향후 in vivo MRS기법의 방향에 대해 기술하고자 한다.

## In vivo 1H MRS 방법의 종류

인체나 동물을 대상으로 하는 in vivo MRS실험에 있어서는 측정하고자하는 특정지역에서 데이터를 얻을 수 있는 지역선택 방법이 필수 불가결한 요건이다. 지역선택의 방법은 지역선택에 있어서 높은 정확성을 갖추어야 한다. 또한 임상적으로 사용될 수 있으려면 사용방법상 간단하고, 데이터 측정시간이 환자가 견딜 수 있는 적절한 시간이어야 한다. 지역선택의 방법은 주자기장이나 RF를 이용한 두 기법이 개발되어 왔고 그 중 주자기장을 이용한 기법이 지역선택의 정확성과 그 방법의 간편성으로 인해 현재 광범위하게 사용되고 있다. 주자기장을 이용한 기법은 관찰 대상에 존재하는 핵자기들의 공명 주파수가 주자기장에 의존하는 기본 원리를 바탕으로 하고 있다. 공간적으로 공명 주파수를 일정한 기울기로 분포해주는 경사자계에 일정한 주파수 영역을 가진 RF를 가함으로써 한 지역을 선택한다. 이들 방법은 MRI기법을 기반으로 하여 정확한 측정지역 선택을 보장하고 있다.

In vivo MRS방법은 관찰하고자 하는 지역의 수에 따라 두가지로 나누어지는데 단일지역선택 방법( single voxel technique)과 다지역선택 방법(chemical shifting imaging : CSI)으로 구분된다. 단일지역선택 방법은 3개의 각 기동에 의해 공통적으로 선택된 임의의 인체내의 한 조직에서 물분자가 아닌 다른 대물질에 대한 정보(물질의 확인과 농도)를 제공한다.

인체의 한 조직을 선택하는 것은 한 단면을 선택할 때 사용된 MRI기법과 같이 경사자계와 RF의 사용으로 구현된다. 현재 뇌 영역에 대한 연구에 많이 사용되고 있는 기법으로서는 PRESS와 STEAM방법 등을 들 수 있다. 지역선택 정확성에 있어서 PRESS방법이 STEAM방법 보다는 떨어지지만 신호대 잡음비에 있어서는 우수하다. 단일지역선택의 방법은 주로 작은 크기의 지역(1~8 ml)에서 데이터를 수집하기 때문에 자기장의 균일도의 최적화가 가능함으로써 관찰되는 신호들의 스펙트럼상 분리가 좋아 데이터 분석의 정확성이 높고, 데이터 수집 후 바로 데이터 분석이 가능한 것이 장점이다. 그러나 S/N비의 한계로 인해 이 방법으로 신호를 받을 수 있는 최소 측정지역의 크기가 약 1cc이고 신호 수집시간에 있어서 한 지역 측정 시간이 약 10분 정도가 소요된다. 그러므로, 상태가 불안정한 환자에 있어서 짧은 시간동안 여러 지역에 대해 신호수집을 하는 것이 가능하지 않다. 이에 따른 요구에 의해 개발된 CSI기법은 MRI를 얻는 방법인 phase encoding 방법을 사용하여 약 20분내인 짧은 시간에 한 단면에 대한 모든 정보를 얻을 수 있다. 이 방법은 대물질의 공간적 분포를 알 수 있는 도구이다. 이 방법은 비록 데이터 분석시간이 긴 단점이 있지만 영상화가 가능하여 그 정보를 쉽게 가시화 시킬 수 있는 장점을 지니고 있다. 비교적 넓은 지역을 선택하는 이 방법은 단일지역선택 방법에 비해 지역에 대한 자기장의 균일도가 떨어지기 때문에 신호들의 분리가 떨어져 데이터 분석의 정확성이 낮은 단점이 있다.

## In vivo 1H MRS실험에 있어서 중요하게 고려해야 할 개념

측정 기법의 선택은 관찰하고자 하는 지역의 수와 크기와 그리고 지역 선택의 정확성의 여부에 따라 결정된

다. 선택된 측정기법에서 설정해야 할 측정변수는 MRI 기법과 같이 TR, TE, 반복 측정횟수를 선택하고 그 외 sampling rate와 data point의 수의 선택이 추가된다.

총 측정시간에 밀접히 연관되는 반복측정 횟수와 TR은 sampling rate와 data point와 더불어 데이터 분석시 그 정보의 질(신호의 관찰과 크기)에 그 영향을 미친다. 반복측정 횟수는 신호의 감도와 연관되는 것으로서 그 횟수가 많을수록 신호 감도가 좋아지지만 측정시간이 길어지는 단점이 있다. 보통 환자의 상태와 측정지역의 특성에 따라 그 횟수는 결정된다.

TR과 TE의 선택은 물질의 절대적 농도에 대한 정보를 얻고자 하는 여부와 물질들의 T1과 T2에 따라 결정된다. 보통 TR은 T1효과를 고려해서 대사물질 T1시간의 5배 정도로 결정되어야 한다. TE는 짧게 선택될수록 물질의 측정 신호 크기가 커지고 짧은 T2의 물질을 관찰할 수 있다. Press방법에서는 매우 짧은 TE의 선택이 가능하지 않고, 보통 20ms의 TE는 STEAM 방법에서 가능하다. 짧은 TE에 의해 얻어진 데이터는 긴 TE의 데이터보다 baseline이 평평하지 않기 때문에 데이터 분석이 쉽지 않다. Sampling rate는 aliasing affect를 피하고 정확한 물질의 분리를 위해 결정되는데 가장 큰 대사물질의 화학적 변위(chemical shift)의 2배 이상으로 정해진다. 관찰 핵종이 수소인 경우, 보통 1,000 ~ 2,500Hz의 범위에 있다. Data point의 수는 신호분리의 해상력을 높이기 위해서 클수록 좋지만 시스템의 메모리를 효율적으로 이용하기 위해 그 수를 될수록 최소화하고, 그 보정 작업으로서 사후처리 작업인 zero-filling 작업을 수행한다. 보통 선택된 data point에 대해 4배의 크기로 zero-filling을 한다.

선택된 측정 변수수에 데이터 측정시 In vivo MRS는 영상 기법과는 달리 측정지역에서의 자기장 균일도의 최적화(shimming)와 물신호 억제(water suppression)라는 과정을 수행해야 한다. 자기장의 균일도를 최

적화시키는 작업은 스펙트럼상에서 각 신호들에 대한 분리를 좋게하고 그 신호 크기를 최대로 크게 해준다. 이 과정은 경사자계에 가해지는 current offset값을 변경함으로써 이루어 진다.

보통 FWHM(full width at half maximum)을 기준으로 2~4Hz의 자기장 균일도를 얻어야 좋은 스펙트럼을 얻을 수 있다. In vivo MRS연구에서 관찰하고자 하는 대사물질은 물에 비해 매우 작은 양으로 존재하기 때문에 물신호를 제거하지 않으면 그 신호들에 대한 분석이 가능하지가 않다. 그러므로 물신호는 최대한 제거되어야 하는데, 이를 위해 보통 RF를 이용하는 방법이 사용된다. 이때 사용되는 saturation pulse( CHESS pulse)는 물신호를 중심으로 약 60~80 Hz 정도의 bandwidth를 가진 것으로서 그 pulse크기는 측정지역의 특성에 따라 달라지기 때문에 그 최적화된 pulse크기를 구해야 한다. 이상에서 언급한 자기장 균일도 최적화 과정과 물억제 과정은 측정자에 따라 그 효과가 달라질 수 있다. 이는 데이터 분석시 결과에 대해 영향을 미칠 수 있으므로 위의 과정을 자동화시키는 것이 데이터 분석의 정확성과 신뢰성을 높일 수 있는 방향이라 할 수 있다. 현재 MRS데이터의 수집에 관련된 일련의 과정이 MR영상을 얻는 방법과 같이 자동화되어있는 MRI기기(probe 방법)도 있다.

## 향후 in vivo MRS 기법의 발달

현재 사용되고 있는 MRS측정기법은 측정시간상 MRI기법보다 길기 때문에 활발한 임상 적용이 어려운 실정이다. 그러므로 데이터 측정시간을 줄일 수 있는 다양한 방법이 개발되고 있다. 시간을 줄일 수 있는 방법으로 EPI기법을 응용한 방법이 시도되고 있다. 측정지역의 크기에 있어서 CSI기법은 약 0.5cc까지 가능하나 MR영상(0.1cc)에 비해 아직 미치지 못하고 있다. 이

두 방법의 경우 RF특성상 지역선택의 부정확성이 있기 때문에 최적화된 RF의 개발이 진행되고 있다. 또한 S/N비를 높일 수 있는 코일을 사용함으로써 측정크기를 최소화하려는 노력이 진행되고 있다. 대부분의 in vivo MRS연구는 신호의 낮은 감도때문에 주로 정적인 정보로서 주어진 시간 동안의 평균적인 대사물질의 농도를 측정하는 데 집중되어 왔다. 그러나, isotope labeling기법의 도입은 생체물질의 대사과정에 대한 dynamic한 정보를 in vivo MRS에서 얻을 수 있게 하였다. 주로 in vivo MRS에서 연구되어온 영역은 C-13 glucose, N-15 아미노산을 사용하여 그 물질들의 탄수화물 대사과정을 통해 MR신호의 변화를 추적하는 것이다. 이 연구에서는 특히 대사 과정에 대한 알맞은 수학적 모델링이 데이터분석에 필수불가결한 요건이다. 이들 MR데이터와 수학적모델에 의해 여러 대사 경로를 통한 대사물질의 flux rate를 측정할 수 있다. 주로 동물 실험을 통해 많은 데이터가 축적되고 있으나 아직 인체에 대한 직접 실험은 여러 제약점으로 인해 많은 편이 아니다. 이에 대한 연구는 수소 아닌 다른 핵종을 관찰해야 하기 때문에 넓은 주파수 영역을 수용할 수 있는 broad band의 RF amplifier와 그 핵종을 관찰할 수 있는 코일이 필요하다. 아직 신호감도와 공간적, 시간적 해상력의 한계로 인해 이 방법에 의한 연구는 많은 문제가 남아 있지만 인체 조직의 다양한 대사과정에 대한 유용한 정보를 제공해 주는 데 이바지를 할 것이다.

In vivo MRS연구에서 대사 물질의 정확한 농도를 측정할 수 있는 것은 데이터의 분석 및 해석에 있어서 그 신뢰도를 높이는 것이 매우 중요한 요소일 수 있다. 적당한 기준 물질의 미비, MRI기기 시스템의 안정성 등 여러 가지의 제약점 때문에 초창기 in vivo MRS데이터의 분석은 주로 상대적인 농도비에만 만족할 수 밖에 없었다. 그러나, 상대적 농도비에 의해 분석된 여러 질환에 대한 연구의 만족스럽지 못한 결과는 물질의 농

도 정량화에 대한 연구에 대한 관심을 일으켰다. 물질 농도 정량화 방법은 in vitro NMR실험과 같이 기준 물질에 대한 MR신호의 비교와 측정 물질의 완화 시간에 대한 보정을 바탕으로 하고 있다. In vivo MRS실험의 경우에는 코일 내에서의 RF세기와 주자기장의 불균일한 분포 특성에 따른 신호크기의 변화에 대한 보정 과정이 필요하다. 지금까지 개발된 방법은 그 기준 물질의 선택에 따라 세 가지로 구분된다. 인체내의 물 농도를 기준으로 하는 방법, 측정대상에 가깝게 부착해 놓은 물질을 기준으로 하는 방법, 미리 준비된 모형에 대해 측정된 기준 물질을 이용하는 방법 등이 있다. 이중 첫번째로 제시된 방법이 간단하고 비교적 정확성이 높은 방법으로 알려져 있다. 그러나, 인체내부 물질은 질환에 따라 그 농도가 달라질 수 있기 때문에 정확성에 있어서 아직 문제점을 안고 있다. 또한, 물질 농도의 정량화방법에 있어서 신호 크기를 정확하고 객관성있게 측정해야 하는 것은 필수불가결한 요소이다. 신호 크기를 측정하는데 그 객관성을 높이기 위해서 그에 대한 과정을 자동화 하는 것이 하나의 해결책이 될 수 있다. 이를 위한 알고리즘은 위상보정의 자동화와 curve fitting과 같은 기존 in vitro NMR실험에서 사용된 여러 방법이 사용되고 있다.

수소(1H)는 신호 감도가 다른 핵종에 비해 높고 기존 MRI기기에서 사용된 코일을 사용할 수 있기 때문에 주된 in vivo MRS연구의 대상이 되었다.

그러나, 수소 스펙트럼의 경우 그 화학적 변위의 범위가 약 10ppm 정도이기 때문에 특히 상용 MRI기기의 주자기장의 세기가 1.5T이기 때문에 거의 같은 화학적 변위 위치에서 관찰되는 대사물질이 겹쳐져 나오게 되어 만약 신호분리가 이루어지지 않으면 정확한 신호 분석이 어렵다. 지방과 젖산 그리고 glutamate와 glutamine등이 그 예이다. 이를 위해 지금까지 제시된 spectral editing방법은 물질들의 scalar(혹은 J)

coupling을 이용하여 이들 겹쳐진 신호들을 분리하려고 하는 것들이다. 고안된 spectral editing방법이 임상적으로 사용되기 위해서는 그 구현과정이 간단하고 또한, 위에서 언급한 지역 선택 방법의 내에서 구현될 수 있어야 한다.

이상 언급된 in vivo MRS의 연구 분야들은 각각의 문제점을 해결하기 위해 꾸준히 연구가 수행되고 있고, 그에 따라 개발된 많은 방법들의 대두는 In vivo MRS의 광범위한 임상 응용의 가능성을 앞당기고 있다. 지금까지 in vivo MRS 연구의 주된 관심부위는 뇌영역이다. 뇌종양의 감별, 여러가지 치료방법에 따른 뇌종양 치료효과와 추적, 간질환자의 병소위치의 확인, 그리고 대사성 질환에 대한 연구가 진행되고 있다 심장과 근육과 같은 조직에 있어서 in vivo MRS 연구는 에너지 대

사에 관련되어 있는 인(31P) MRS 연구가 주종을 이루고 있다. 그 밖에 여러 장기에 대한 in vivo MRS 연구도 활발히 수행중에 있다. 현재 우리 나라에서는 상용 MRI기기에 있어서 서울대병원, 서울 중앙병원, 가톨릭 대학 강남성모병원 등 여러 병원에서 각종 인체 질환에 대한 in vivo MRS 연구를 수행하고 있다. 지역 선택방법에 있어서 측정지역 선택의 높은 정확성과 뛰어난 공간적 해상력을 보장하고 또한 짧은 측정 시간이 가능한 각종 측정방법의 개발과 데이터 분석의 자동화에 따른 높은 데이터 분석의 신뢰성은 인체 내 각종 질환에 대한 좀더 깊은 생화학적인 정보를 제공해 줄 것이고, 점차 늘어 가는 임상 데이터의 축적은 진단의학적 관점에서 in vivo MRS의 역할을 크게 증가 시킬 것이다.