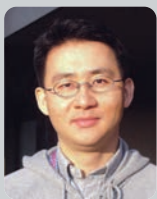


OCT(Optical Coherence Tomography)/ NIRF(Near-Infrared Fluorescence) 융합 이미징

I. 서론

OCT는 빛을 이용하여 고해상도로 단층촬영을 할 수 있는 영상기술이다^[1]. OCT는 보통 5~10 micron 정도의 높은 축방향 해상도를 보여주기 때문에 의료/생물 분야를 비롯하여 여러 분야에서 각광을 받고 있다. 고해상도 이미징이라 하면 한번에 이미징할 수 있는 pixel (3차원 공간적으로는 voxel)의 크기가 그만큼 작다는 것이기 때문에 같은 시간에 고해상도로 넓은 영역을 이미징 하려면 고속 이미징 능력이 필수적이다. 최근 10년 간 OCT 기술은 여러 방향으로 특히 이미징 속도를 높이는 부분에서 괄목할만한 연구 개발이 진행되었다. 10여년 전에 비해 100배 이상 빠른 OCT 시스템은 이전에는 불가능하였던 여러 가지 실제적 응용을 가능하게 하였다. 하지만 OCT는 자체적으로는 형광이미징이 불가능하며 구조적/형태학적 정보를 기반으로 한 영상만을 제공하는 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 형광(fluorescence)기반 분자영상을 개발하여 질병 진단의 민감도/특이도를 높이려는 노력이 계속되고 있으며 이 중 근적외선형광 (NIRF: Near-Infrared Fluorescence) 기술이 높은 가능성을 보이며 많은 연구가 집중되고 있다. 하지만, 이러한 NIRF 기술도 공간적 해상도의 한계가 있으며, 이러한 이유로 최근 높은 공간 해상도를 갖는 OCT와 높은 질병진단 민감도/특이도를 가지는 NIRF기술을 하나로 융합하는 이미징 기술에 대한 연구가 많은 관심을 모으고 있다. 본 고에서는 이러한 OCT와 NIRF가 융합된 이미징 기술의 동향과 응용에 대해 소개를 하고자 한다.



오 왕 열
카이스트 기계공학과

II. 원리

OCT는 기본적으로 백색광 간섭계 (white light or low-coherence interferometry)의 2차원적 혹은 3차원적 확장이라 할 수 있다. <그림 1>과 같이 광원으로 저간섭성을 가지는 광대역 광원을 사용하고 간섭계를 구성하여 간섭계의 한쪽에 이미징 하려는 샘플을 놓고 다른 한쪽에 거울 (reference mirror)을 놓으면 샘플 중 거울과 축방향 (빛의 진행방향)으로 같은 위치에 있는 부분에서 반사된 (혹은 산란된) 빛만 광검출기에서 검출되게 된다. 여기서 reference mirror를 축방향으로 이동시켜주면 순간적인 거울의 위치에 해당하는 샘플의 반사신호가 차례로 측정

OCT-NIRF 융합영상은 고해상도 단층촬영을 제공하는 OCT 영상과 높은 질병진단 민감도 및 특이도를 가지는 NIRF 영상을 결합한것으로..

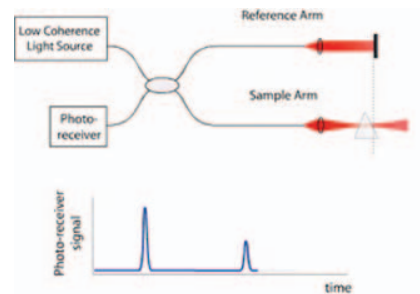
이 되게 된다. <그림 1>의 아래 trace는 거울을 시간이 지남에 따라 이동시키면서 샘플에 프리즘을 놓았을 때 측정되는 신호를 나타낸 것이다. 즉, 프리즘의 앞면과 뒷면에서의 반사가 각 축방향의 위치에서 검출이 된다. 이와 함께 샘플로 향하는 빛을 빛의 진행방향과 수직인 방향으로 스캔을 해 주면 2차원의 단층 이미지가 얻어지고, 여기에 또 수직인 나머지 한쪽 방향으로도 빛을 스캔해 주면 3차원적 이미지를 얻게 된다. 이미징에 있어 축방향 해상도는 광원의 파장폭에 반비례하여 결정이 되므로 넓은 파장폭의 광원을 사용할수록 높은 축방향 해상도를 얻게되고, 수평방향 해상도는 이미징 렌즈에 의해 결정이 된다.

이러한 OCT 기술은 약 10년전 2세대 OCT가 개발되면서 기술 개발 및 응용에 새로운 전기를 맞게 된다.

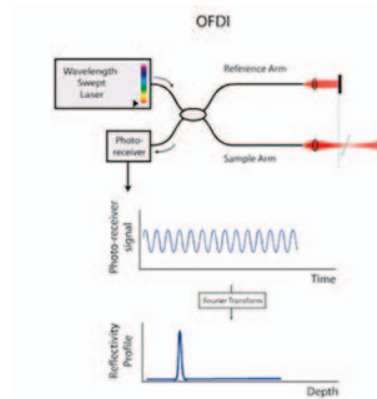
<표 1> OCT와 NIRF의 장점 및 한계

	장점	한계
OCT	- 고속/광역 고해상도 이미징 - 단층촬영 및 3차원 영상 제공	- 형광을 통한 분자영상이 불가능
NIRF	- 분자영상을 통한 병변에 대한 높은 민감도/특이도의 이미징	- 공간적 해상도가 낮음 - 깊이방향 영상분별이 불가능하여 단층촬영과 3차원 영상이 불가능함

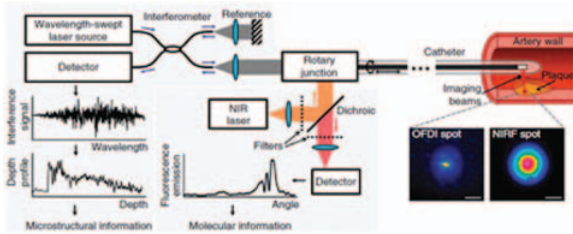
<그림 2>는 2세대 OCT^[2-5] 중의 하나인 OFDI (Optical Frequency Domain Imaging), 혹은 SS-OCT (Swept Source OCT)^[3,5]라고도 불리는, 의 원리를 보여준다. <그림 2>에서 볼 수 있듯이 1세대 OCT와 비슷하게 마이켈슨 간섭계 형태로 구성되나 reference mirror가 고정되어 있고, 파장변환 레이저 (wavelength-swept laser)를 광원으로 사용한다는 것이 차이점이다. OFDI에서는 광원의 파장이 시간에 따라 일정하게 변할 때 특정 깊이로부터 반사되어 나오는 빛은 특정 주파수를 가진 신호로 검출되게 되고, 이 신호를 푸리에 변환 (Fourier transform) 을 함으로써 시편의 깊이에 따른 반사율 프로파일을 얻을 수 있다. 1세대 OCT와 달리 reference mirror와 다른 위치에 있는 신호도 함께 모두 검출을 하기 때문에 그만큼 (100~1000배) 높은 감도



<그림 1> 1세대 OCT (Time-domain OCT)의 개략도



<그림 2> 2세대 OCT 중 하나인 OFDI의 개략도



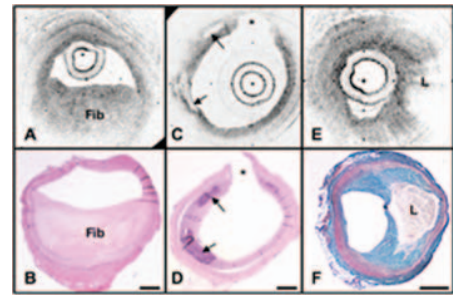
〈그림 3〉 OFDI/NIRF 내시경 이미징 시스템 개략도^[7]

(sensitivity)의 이미징을 할 수가 있고, 달리 이야기하면 100~1000배 빠른 속도의 이미징을 감도의 저하 없이 할 수가 있게 되는 것이다.

NIRF 기술은 OCT에 비해 상대적으로 간단한 이미징 기술이다. 형광을 내는 물질을 특정 분자 특히 질병에 관여하는 분자에 전달한 후 감도가 높은 디텍터로 형광신호를 감지하게 된다. 하지만, NIRF 이미징을 생체 내에서 내시경 적으로 수행하는 것은 이미징 감도, 속도, 그리고 소형의 flexible한 내시경 구현의 어려움이 있다. 2008년에 가나다란 내시경 시스템을 통해 생체 혈관 내에서 NIRF 이미징이 구현되었고^[6], 최근 2011년에 〈그림 3〉에서 보는 바와 같이 최근 내시경 시스템을 통해서 OCT와 NIRF를 동시에 얻는 연구가 발표되었다^[7]. 이는 hybrid 형태의 융합 광섬유 rotary junction과 double clad fiber를 이용한 특수 내시경 프로브를 제작/사용하여 OCT 빛과 NIRF 여기광을 조직에 함께 전달하고 각각의 신호광을 같은 내시경 프로브를 사용하여 감지한 후 각각의 시스템 디텍션 부분을 전달함으로써 융합 내시경 이미징 시스템을 구현하였다. 이러한 융합 내시경 이미징 시스템은 혈관질환의 진단 및 이에 관한 연구를 위한 혈관 내 이미징을 중심으로 개발이 되고 있고 다음 장에서는 OCT 시스템과 OCT/NIRF 시스템이 혈관 내 이미징에 응용된 경우를 중심으로 이의 응용에 대해 살펴보도록 하겠다.

III. 응용

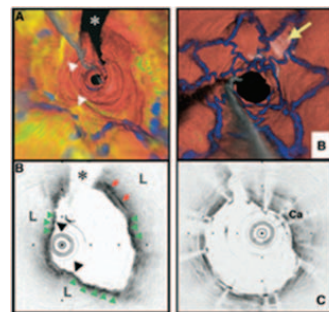
고속, 고해상도 이미징이 가능한 2세대 OCT의 개발은 여러 의학 및 생물분야에서 유용한 응용을 가능하게 하였다. 1세대 OCT가 고해상도 이미징 능력 때문에



〈그림 4〉 OCT로 이미징한 관상동맥 경화반들. 첫째 줄: OCT 이미지, 둘째 줄: 상관되는 histology. A&B: Fibrous plaque, C&D: Calcified plaque, E&F: Lipid-rich plaque^[8]

주목을 받으면서도 느린 속도로 인해 국소적인 이미징 밖에 할 수 없어 실제 응용에 있어 큰 한계가 되어왔던 부분을 2세대 OCT는 1세대 OCT와 같이 고해상도 이미징을 하면서도 초고속 이미징이 가능하게 하여 넓은 영역 혹은 특정 혈관이나 장기 전부분을 짧은 시간에 고해상도로 이미징하는 것이 가능하게 되었다. 여러 임상적 응용 분야 중 가장 주목이 되는 분야 중 하나는 내시경을 이용한 내장 기관의 넓은 영역 이미징이다.

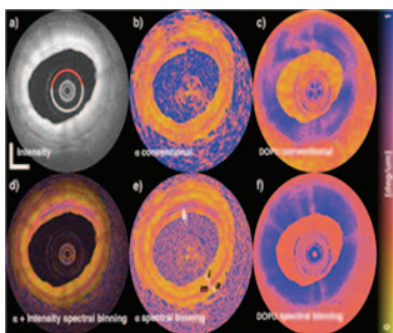
〈그림 4〉는 OCT를 이용한 관상동맥 이미징의 한 예이다. 1세대 OCT를 사용하여 OCT가 여러 종류의 관상동맥 질환을 잘 이미징 할 수 있다는 가능성을 보여주었지만 느린 속도로 인해 관상동맥 전체를 이미징 할 수가 없어 실제 임상에서의 응용성이 어려웠다. 2세대 OCT의 등장으로 인해 고해상도로 5 cm 이상 길이의 관상동맥을 5초 이내에 이미징할 수 있게 됨으로써 여러 임상연구와 임상에서의 효용성을 보이는 결과들이



〈그림 5〉 고속/광역 OCT 내시경 시스템을 이용한 환자의 관상동맥 이미징^[9]

많이 발표되고 있고, 최근에는 2세대 OCT를 기반으로 한 관상동맥 이미징 시스템이 제품으로도 출시가 되어 많은 병원들에서 사용되고 있다. <그림 5>는 고속, 고 해상도 관상동맥 용 2세대 OCT 시스템을 사용하여 환자의 관상동맥을 이미징 한 결과로, 수 cm 길이의 관상동맥을 어느 부분에 어떤 질환이 있는지, 관상동맥 경화로 시술한 stent가 잘 삽입이 되었는지 등을 고해상도로 보여주고 있어 실제 임상에서 많은 도움을 주고 있다.

<그림 6>은 2세대 OCT를 이용하여 내시경적으로 관상동맥의 편광민감 이미징을 수행한 결과이다. 빛은 횡파이고 진동방향에 따라 빛의 편광이 정해지게 된다. 만일 이미징 하려는 샘플이나 대상에 어느 한 방향으로 잘 정렬된 구조가 있는 경우 이 구조에 수직인 편광과 평행한 편광이 이러한 구조 안을 진행한 후 검출을 하면 서로 수직인 두 편광의 세기와 위상이 서로 다르게 측정 이 되게 된다. 특히 서로 수직인 편광이 서로 다른 위상 변화를 겪는 것은 복굴절 현상으로서 한쪽 방향으로 잘 정렬된 샘플일 수록 큰 복굴절을 보여주게 된다. 편광민감 OCT는 이러한 샘플의 복굴절을 정량적으로 측정함으로써 샘플의 정렬정도에 대한 정보를 이미징하게



<그림 6> 편광민감 OFDI로 얻은 관상동맥 이미지. (a) Intensity (광세기) 이미지, (b)&(c): 편광모드분산을 감소시키지 않은 편광민감 이미지, (d) 광세기 + 편광민감 이미지 (편광모드 분산이 감소된), (e)&(f): 편광모드분산을 감고시킨 편광민감 이미지^[10]

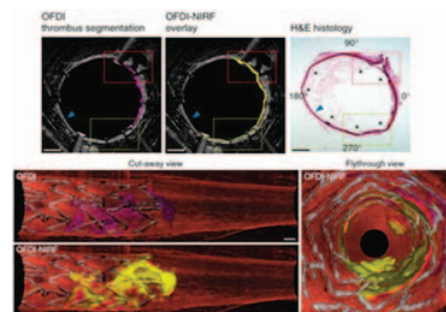
된다. <그림 6 (a)>의 일반적인 광세기 이미징에서는 관상동맥 벽 내부의 intima, media, adventitia 가 명확히 구별이 되지 않지만 <그림 6(e)>의 편광민감 이미 지 혹은 <그림 6(d)>의 편광민감 이미지를 광세기 이미 지에 겹친 이미지를 보면 이 층구조를 잘 볼 수 있게 된다. 이와 같이 우리 몸에 있는 각종 근육이나 힘줄들 은 편광민감 OCT 이미징을 할 경우 강한 신호를 보이 게 되며, 근육이나 힘줄로 부터의 편광민감 OCT 신호 가 강하지 않을때는 이 부분에 어떠한 문제점으로 인해 약해진 것이 아닌지 의심이 가능하다. 관상동맥의 경우 도 이러한 편광민감 신호의 이미징으로부터 혈관 벽의 튼튼한 정도에 대한 정보를 얻어낼 수 있게 된다. 또한

OCT-NIRF 융합영상 기술을 활용한 융합 내시경 시스템의 혈관질환의 한 OCT-NIRF 융합 내시경은 혈관질환 진단 및 질환 기저를 연구하는 데 유용하다.

최근에는 OCT 시스템에 편광모드 분산 (PMD: Polarization Mode Dispersion)이 있는 경우 편광민 감 OCT 이미지에 artifact가 생기는 것을 알아낸 연구가 발표되었고 또한 이러한 artifact를 보상이거나 줄이는 방법도 발표되어 이

러한 편광모드분산에 의한 artifact가 제거된 훨씬 향상되고 의미있는 편광민감 OCT 이미징 방법이 제시되어 이 이미징 방법의 유용성을 향상시켰다.

<그림 7>은 OFDI/NIRF 융합 내시경 시스템을 통해 혈관 내부의 미세구조와 분자영상을 동시에 획득한 예 이다. 토끼 동맥에서 스텐트 혈전증 모델을 이용하여 OFDI/NIRF 융합 내시경 시스템의 임상적 의미와 실현 가능성을 입증하였다. 또한 이 융합기술을 이용하여 고



<그림 7> OFDI/NIRF를 이용한 혈전 검출 및 병리학 비교, 3차원 visualization^[7]



위험 동맥경화 병변의 형태학적 특성 변화를 OCT로, 염증 활성도를 NIRF로 동시에 in vivo 상에서 영상화 하였다.

IV. 결론

OCT는 고해상도 이미징 능력으로 인해 많은 응용분야에서 주목을 받아왔다. 특히 최근 10년 동안에 걸친 2세대 OCT의 개발 및 발전은 고해상도 이미징과 동시에 매우 빠른 속도의 이미징을 가능하게 함으로써 임상 및 의료/생물 분야의 실제 응용에서 활발하게 사용되고 있다. 특히 고속/소형 내시경을 함께 이용하는 장기 내부의 넓은 영역에 걸친 고속/고해상도 2세대 OCT 이미징은 질환의 진단 및 질병에 대한 새로운 이해를 가져오는데 크게 기여하고 있다. 최근 급속히 발전한 OCT 기술은 현재 실제의 의료 현장에서도 활발히 사용되고 있으며 그 활용 및 응용은 앞으로 더욱 늘어날 것으로 기대된다. NIRF 이미징은 조직의 분자 정보를 영상화함으로써 질병 진단에서 높은 민감도와 특이도를 제공한다. 이렇게 상호 보완적인 두 영상을 한번의 이미징을 통해서 얻을 수 있는 융합이미징 시스템의 개발은 실제 의료 현장에서 유용하게 상용될 수 있을 것으로 기대되며 이 분야에 활발한 연구들이 진행되며 관심을 집중시키고 있다.

참고 문헌

[1] D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuman, W.G. Stinson, W. Chang, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito, and J.G. Fujimoto, Science 254, 1178 (1991).

[2] R. A. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, and A. F. Fercher, Opt. Express 11, 889 (2003).

[3] M. A. Choma, M. V. Sarunic, C. Yang, and J. A. Izatt, Optics Express 11, 2183 (2003).

[4] J. F. de Boer, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, Optics Letters 28, 2067 (2003).

[5] S. H. Yun, G. J. Tearney, J. F. de Boer, N. Iftima, and B. E. Bouma, Optics Express 11, 2953 (2003).

[6] F.A. Jaffer, C. Vinegoni, M.C. John, E. Aikawa, H.K. Gold, A.V. Finn, V. Ntziachristos, P. Libby, and R. Weissleder, Circulation 118, 1802 (2008).

[7] H. Yoo, J.W. Kim, M. Shishkov, E. Namati, T. Morse, R. Shubochkin, J.R. McCarthy, V. Ntziachristos, B.E. Bouma, F.A. Jaffer, and G.J. Tearney, Nat. Med. 17, 1680 (2011).

[8] G.J. Tearney, I.K. Jang, and B.E. Bouma, J. Biomed. Opt. 11(2), 021002 (2006).

[9] G.J. Tearney, S. Waxman, M. Shishkov, B.J. Vakoc, M.J. Suter, M.I. Freilich, A.E. Desjardins, W.Y. Oh, L.A. Bartlett, M. Rosenberg, and B.E. Bouma, JACC Cardiovasc. Imag. 1, 752 (2008).

[10] M. Villiger, E.Z. Zhang, S.K. Nadkarni, W.Y. Oh, B.J. Vakoc, and B.E. Bouma, Opt. Express 21, 16353 (2013).



오 왕 열

1987년 3월~1997년 2월
카이스트 물리학과 (학사, 석사, 박사)

1997년 6월~1998년 6월
Imperial College, Dept. of Physics,
Postdoctoral Researcher

1998년 6월~2002년 3월
한국전자통신연구원 광통신부 선임연구원

2002년 4월~2003년 12월
LNL Technologies, Cambridge, USA,
Senior Engineer

2004년 1월~2009년 8월
Wellman Center for Photomedicine,
Harvard Medical School and
Massachusetts General Hospital,
Boston, USA, Instructor/Research
Fellow

2009년 9월~현재 카이스트 기계공학과 부교수