한국음향학회지 제41권 제5호 pp. 564~569 (2022)
The Journal of the Acoustical Society of Korea Vol.41, No.5 (2022)
https://doi.org/10.7776/ASK.2022.41.5.564

pISSN : 1225-4428
eISSN : 2287-3775

<리뷰논문>

초음파 기반 혈뇌장벽 개방에 관한 최신 임상시험 연구 현황

Recent clinical trials with ultrasound induced blood-brain barrier opening

박주영[1†]

(Juyoung Park[1†])

[1]가천대학교 바이오의료기기학과

(Received August 29, 2022; revised September 13, 2022; accepted September 15, 2022)

초 록: 인체의 다른 장기들과 달리, 뇌는 혈뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)라는 보호 장치가 존재하여 뇌혈관내 물질들이 뇌조직으로 투과되는 것을 제한하는 역할을 한다. 이러한 BBB는 알츠하이머, 뇌종양 등 다양한 뇌질환에 직접적으로 전달이 필요한 약물의 투과까지 제한하기 때문에 치료 효능 검증 및 임상 적용이 어려운 것으로 보고되고 있다. 이러한 문제를 극복하기 위해 비침습적 특성의 집속 초음파(Focused Ultrasound, FUS)를 뇌의 국소 부위에 조사할 경우 마이크로버블의 음향공동화 현상으로 인해 BBB가 일시적으로 개방될 수 있는 기술이 개발되었으며, 해당 기술을 안전성 및 유효성 검증, 약물 전달 효율을 증대시킬 수 있는 다양한 연구가 전 세계적으로 수행되고 있다. 따라서, 본 논문에서는 알츠하이머, 뇌종양 등 뇌질환 치료를 위해 활발히 연구가 진행중인 집속초음파 기반 BBB 개방 기술에 대한 연구 동향을 분석하였다.

핵심용어: 혈뇌장벽, 뇌약물전달, 음향 공동화, 집속초음파

ABSTRACT: Blood-Brain Barrier (BBB) is the brain protecting system blocking the inflow of harmful substances into brain parenchyma from brain blood vessel. However, the BBB has a negative effect on the treatment of various brain diseases such as Alzheimer's dementia or brain tumors because it also prevents drug delivery into brain parenchyma. To overcome this problem, a brain drug delivery technique using Focused Ultrasound (FUS) which allows BBB to be temporarily opened by inducing the acoustic cavitation effect of microbubbles has been developed. Thus far, various studies using the FUS technique has been conducted to improve drug delivery efficiency, and therefore, this paper discusses recently developed drug delivery technologies using the FUS-induced BBB opening.

Keywords: Blood-Brain Barrier (BBB), Brain drug delivery, Acoustic cavitation, Focused Ultrasound

PACS numbers: 43.80.Qf, 43.80.Ev, 43.80.Cs

I. 혈뇌장벽과 약물전달

뇌는 우리 몸의 중추신경계를 관장하는 기관으로써, 인간이 살아가면서 행하는 감각, 언어, 운동 등의 고차원적인 활동부터, 신체대사 조절 및 항상성 유지 등의 역할을 담당한다. 이러한 뇌의 중요한 역할로 인해 우리 몸에는 다른 장기들과 달리 뇌를 보호하기 위한 특별한 장치들이 존재하며 그중 하나가 혈액-뇌 장벽이다(Blood-Brain Barrier, BBB).[1]

혈액-뇌 장벽은 인간 장기 중 가장 복잡하고 선택적인 장벽 중 하나이며, 뇌혈관 내 불순물질이 뇌조직으로 쉽게 투과되지 못하도록 하여 뇌를 안전하게 보호하는 역할을 담당한다. 해부학적으로, BBB는 뇌혈관 내피세포에 위치하며, 밀착결합 구조를 형성

†**Corresponding author:** Juyoung Park (opedoors@gachon.ac.kr)
College of Future Industry, Department of High-tech Medical Device, Gachon University, 1342, Seongnam-daero, Sujeong-gu, Seongnam-si, Gyeonggi Province 13120, Republic of Korea
(Tel: 82-31-750-2640, Fax: 82-31-750-2631)

Copyrightⓒ2022 The Acoustical Society of Korea. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

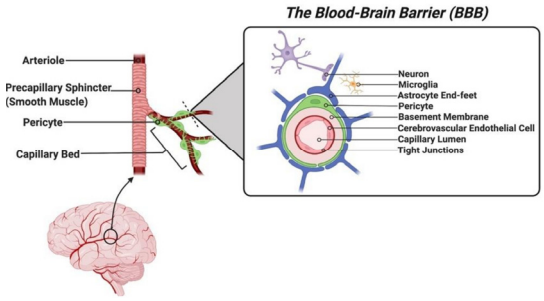

Fig. 1. (Color available online) Schematic representation of the anatomical structure of the blood-brain barrier (BBB) and the accompanying neurovascular unit. Note the abluminal CEC surface is ensheathed by a basement membrane embedded with pericytes.[2]

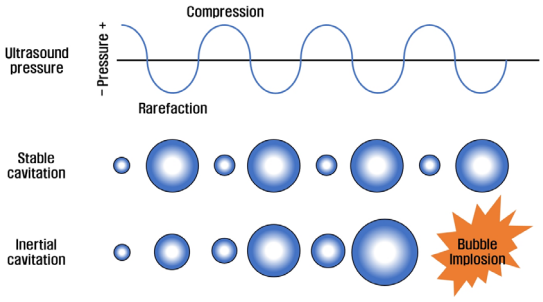

Fig. 2. (Color available online) Schematic diagram of stable and inertial cavitation effect according to ultrasound pressure.

하여 유해물질이 뇌조직으로 유입되는 것을 방지한다(Fig. 1).[2] 하지만 BBB는 뇌를 보호하기 위해 필수적이지만, 다양한 뇌종양, 알츠하이머 등 다양한 중추신경계 질환에서 뇌조직으로 직접적인 약물전달이 필요한 치료제의 투과 역시 제한하는 문제점이 있다. 특히 전세계에서 개발중인 뇌질환 치료제 중, 소분자 치료제는 98 %, 대형분자치료제는 100 % BBB를 투과하기 어려운 것으로 보고되고 있으며 이에 따라 뇌질환 치료에 효능이 있는 약물들이 실질적으로 임상단계에서 그 효능을 검증하고 환자치료에 활용되는데 어려움이 발생되고 있다.[3]

따라서, 본 논문에서는 기존의 BBB 약물 투과율 저하 문제를 극복하기 위해 개발된 집속 초음파(Focused UltraSound, FUS) 기반 BBB 개방 기술에 대한 소개, 기술동향, 약물전달 기술이 앞으로 나아가야 할 방향에 대해 제시하도록 한다.

II. 초음파 기반 약물 전달과 BBB 개방 임상시험 연구 현황

BBB로 인해 뇌 약물 투과도가 저조한 문제를 극복하기 위해 외과적 수술 없이 원하는 뇌 지역만 집속 초음파 에너지를 조사함으로써, 일시적으로 BBB를 개방할 수 있는 방법이 보고되고 있다.[4] 초음파를 활용한 BBB 개방의 정확한 매커니즘은 아직 잘 정의되지 않았지만, 초음파 조사에 의한 기계적 진동이 생물학적 효과에 영향을 주는 것이 지배적인 것으로 보고되고 있다. 뇌의 특정 부위에 집속 초음파가 조사될 경우, BBB 개방을 위해 함께 주입되는 마이크로버블이 조사된 초음파 압력으로 인해 수축과 팽창을 반복하는 음향 공동화 효과가 유도된다(Fig. 2).[5] 집속 초음파가 조사된 뇌의 국소 부위의 환경에 따라서 마이크로버블이 일정한 크기로 수축과 팽창을 반복할 경우 마이크로버블의 활동성으로 인해 혈관 내피세포들간의 결합력이 느슨해 지며, 한번 느슨해진 결합력은 추가적인 초음파 조사가 없어도 약 4 h에서 6 h정도 지속되어 이 시간 동안 약물의 전달 효율 증대가 가능하다.[6] 이 때, 마이크로버블이 일정한 크기로 수축과 팽창을 반복하는 현상을 안정적 공동화 현상이라 명칭하며, 반대로 과도한 초음파 에너지가 조사되어 마이크로버블이 붕괴되는 현상을 관성적 공동화 현상이라 명칭한다. 관성적 공동화 현상은 마이크로버블이 붕괴되는 과정에서 주위 혈관에 순간적인 충격파를 가함으로써 뇌조직 및 뇌혈관에 손상을 유발하기 때문에 안전한 약물투여 증대를 위해서는 안정적 캐비테이션 상태를 지속적으로 유지하는 것이 매우 중요하다.[7]

BBB 개방을 위해서 초음파가 사용된 것은 1950년대에 처음 개발되었지만,[8] 이 기술이 뇌 조직에 약물 전달을 개선하는데 상당한 관심을 얻은 것은 최근 20년 이내이다.[9] 그 후, 수많은 비임상 및 여러 임상 I/II 시험이 수행되었으며[10-13](ClinicalTrials.gov 식별 번호: NCT03321487, NCT03322813, NCT0225322, NCT0360855, NCT03626896, NCT02343991, NCT0298632, NCT03712293), 약물전달의 안전성, 유효성 및 타당성을 평가하였다.

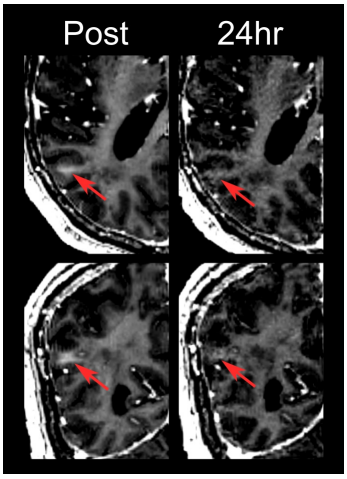

Fig. 3. (Color available online) Post: Blood–brain barrier opening of patient 2 in the targeted area immediately after sonication. 24 h: Same targeted area of patient 2, 24 h after treatment, without recognizable BBB opening. Top and bottom panels, respectively, show axial and coronal views of the parieto–occipito–temporal region.[14]

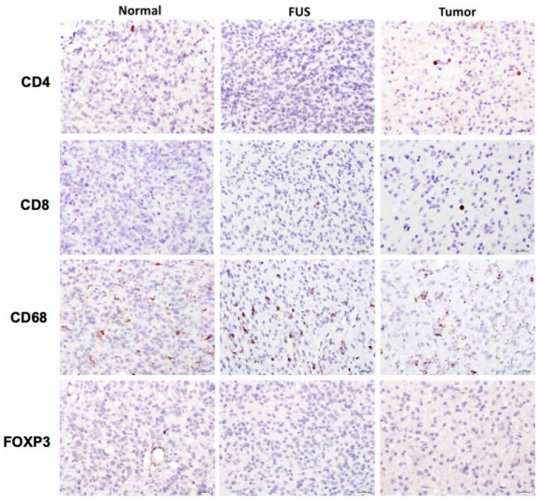

Fig. 4. (Color available online) (Top) Schematic diagram of neuronavigation–guided FUS treatment, (Bottom) Immune cell infiltration in human tissues 7 days after FUS treatement.[15]

그 중에서도, Jose A. Obeso 연구팀은 Parkinson's Disease with Demential(PDD) 환자 5명을 대상으로 MR 유도 집속 초음파(MRgFUS)기반의 BBB 개방 및 약물 효율 입증을 위한 탐색 임상시험을 수행하였으며 그 결과, PDD에서는 안전하고 가역적이며 반복적으로 MRgFUS가 수행될 수 있으며, 치료 과정 동안 경미한 인지력 향상이 관찰된 것으로 보고되었다(Fig. 3).[14] Kuo-Chen Wie 연구팀 역시, 환자를 대상으로 집속 초음파(FUS)를 이용한 BBB개방을 통해 재발 교모세포종(rGBM) 치료제의 전달 효율이 향상됨과 동시에 면역학적 반응이 관찰되지 않았으며, 일시적으로 개방된 BBB는 24 h 이내에 복구됨을 보고하였다(Fig. 4).[15] 또한, Agessandro Abrahao 연구팀은 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)를 가진 환자 4명에게 MRgFUS 기반 BBB 개방의 안전성 및 타당성을 조사하였으며 그 결과, 모든 환자들에게서 BBB가 성공적으로 개방되었으며, 심각학 임상적, 방사선학적, 그리고 뇌파학적 부작용이 없음을 검증하였다(Fig. 5).[10]

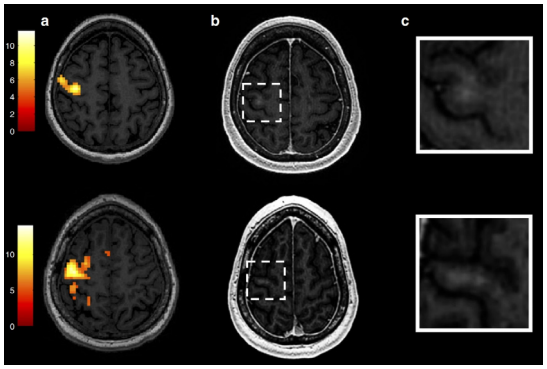

Fig. 5. (Color available online) Feasibility of blood–brain barrier opening using MRgFUS in the hand control region of the right primary motor cortex. a Hand control region mapping using motor–task functional MRI (fMRI). b, c show confirmation of successful blood–brain barrier permeabilization in the sonicated primary motor cortex area as demonstrated by new gadolinium enhancement in T1–weighted imaging. Subject two is represented in the top row and subject three in the bottom row.[10]

III. 초음파기반 BBB 개방에 대한 향후 전략

초음파 기술을 바탕으로 BBB 개방하는 수많은 연구가 성공적인 결과를 보고하고 있지만, BBB 개방의 정도는 초음파 매개 변수의 선택뿐만 아니라 각 초음파와 함께 사용되는 마이크로버블의 유형과 용량에 의해 크게 영향을 받는다는 것이 명확하다.[16]

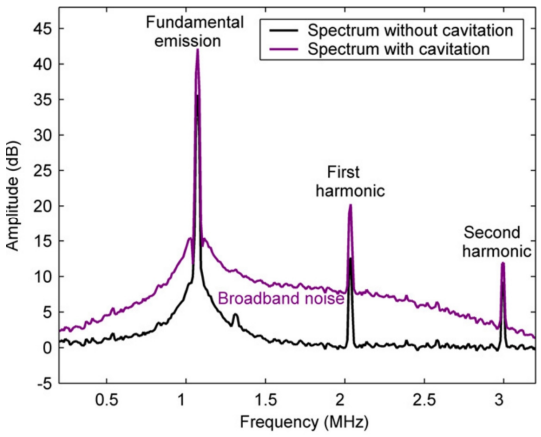

Fig. 6. (Color available online) Example of spectrums that can be generated under inertial cavitation conditions or in the absence of cavitation.

적절한 초음파 조사 변수를 사용하지 않을시 초음파를 이용하여 BBB를 개방하는 기술은 뇌혈관 출혈,[17] 외종,[11] 염증,[18] 신경성 빈혈,[19] 조직 세포사멸[20,21]을 포함한 잠재적 부작용을 가지고 있다. 이러한 부작용의 발생은 과도한 기계적 진동에 의한 관성적 음향 공동화 현상에 의한 것으로 증명되었으며, 이는 혈관 내에서 초음파 기포가 빠르게 폭발하여 뇌혈관내에 있는 유체, 적혈구 및 백혈구가 주변 조직으로 유출된다. 또한 이러한 효과는 직접적인 신경 및 신경교상에 기여할 수 있다. 결국, 안전성이 보장되어야 향후 임상에서 유효성을 확보할 수 있다.

따라서, BBB 개방 과정에서 안정적 공동화 현상을 지속적으로 유지하는 것이 매우 중요하며 이를 위해, 초음파 조사에 따른 마이크로버블의 활성도를 실시간으로 모니터링 하여 최적의 출력 강도로 조절 가능한 알고리즘 개발이 중요하다. 마이크로버블의 활성도는 초음파 조사 지점으로부터 반사되어 되돌아온 신호의 주파수 성분 분석을 통해 추론이 가능하다. 기본적으로, 반사된 신호는 인체 매질의 비선형적 특성으로 인해 조사된 초음파 중심주파수및 이의 배수를 갖는 주파수성분 및 광대역 노이즈성분등이 함께 나타나며, 버블의 활성도 레벨에 따라 이러한 성분들의 레벨 역시 비례하여 증가되는 경향을 나타낸다(Fig. 6).[22]

또한, 기존에는 MRI 혹은 CT 같은 영상가이드를 기반으로 BBB가 개방되는 위치를 확인하였지만, 해당 장비들은 큰 부피로 인하여 공간적 허용 및 치료 과정에서 영상 분석을 위한 시간적 허용이 필요한 문제가 발생된다. 이러한 문제를 극복하기 위해 집속점에서 반사되어 방출되는 음향 공동화 신호를 다수의 초음파 수신 채널을 통해 수집함으로써 3차원 공간 좌표를 획득하는 Passive Acoustic Mapping(PAM)을 바탕으로 MRI나 CT같은 영상가이드 없이 보다 신속하고, 간편한 치료가 가능한 연구가 시도되고 있다.[15,23]

감사의 글

이 연구는 한국연구재단(NRF)(과제번호NRF-2019M3E5D1A02069399)과 한국보건산업진흥원(KHIDI)(과제번호 HU21C0081)으로부터 지원을 받았습니다.

References

1. H. Chen and E. E. Konofagou, “The size of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound is dictated by the acoustic pressure,” J. Cereb. Blood Flow Metab. **34**, 1197-1204 (2014).
2. K. Gandhi, A. Barzegar-Fallah, A. Banstola, S. B. Rizwan, and J. N. Reynolds, “Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for drug delivery: a systematic review of protocols, efficacy, and safety outcomes from preclinical and clinical studies,” Pharmaceutics, **14**, 833 (2022).
3. S. K. Wu, P. C. Chu, W. Y. Chai, S. T. Kang, C. H. Tsai, C. H. Fan, C. K. Yeh, and H. L. Liu, “Characterization of different microbubbles in assisting focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening,” Sci. Rep. **7**, 1-11 (2017).
4. M. Salcman and G. M. Samaras, “Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors,” J. Neuro-Oncol. **1**, 225-236 (1983).
5. N. Vyas, K. Manmi, Q. Wang, A. J. Jadhav, M. Barigou, R. L. Sammons, S. A. Kuehne, and A. D. Walmsley, “Which parameters affect biofilm removal with acoustic cavitation? A review,” Ultrasound Med, Biol. **45**, 1044-1055 (2019).
6. J. Park, Y. Zhang, N. Vykhodtseva, F. A. Jolesz, and N. J. Mcdannold, “The kinetics of blood brain barrier permeability and targeted doxorubicin delivery into brain induced by focused ultrasound,” J. Control. Release, **162**, 134-142 (2012).

7. P. C. Chu, W. Y. Chai, C. H. Tsai, S. T. Kang, C. K. Yeh, and H. L. Liu, "Focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening: association with mechanical index and cavitation index analyzed by dynamic contrast-enhanced magnetic-resonance imaging," Sci. Rep. **6**, 1-13 (2016).
8. L. Bakay, T. F. Hueter, H. T. Ballantine Jr, and D. Sosa, "Ultrasonically produced changes in the blood-brain barrier," A.M.A. archives of neurology **76**, 457-467 (1956).
9. K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, and F. A. Jolesz, "Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits," Radiology, **220**, 640-646 (2001).
10. A. Abrahao, Y. Meng, M. Llinas, Y. Huang, C. Hamani, T. Mainprize, I. Aubert, C. Heyn, S. E. Black, K. Hynynen, N. Lipsman, and L. Zinman, "First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound," Nat. Commun. **10**, 1-9 (2019).
11. A. Idbaih, M. Canney, L. Belin, C. Desseaux, A. Vignot, G. Bouchoux, N. Asquier, B. Law-Ye, D. Leclercq, A. Bissery, Y. De Rycke, C. Trosch, L. Capelle, M. Sanson, K. Hoang-Xuan, C. Dehais, C. Houillier, F. Laigle-Donadey, B. Mathon, A. André, C. Lafon, J. Y. Chapelon, J. Y. Delattre, and A. Carpentier, "Safety and feasibility of repeated and transient blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound in patients with recurrent glioblastomablood-brain barrier disruption by ultrasound in GBM," Clin. Cancer Res. **25**, 3793-3801 (2019).
12. N. Lipsman, Y. Meng, A. J. Bethune, Y. Huang, B. Lam, M. Masellis, N. Herrmann, C. Heyn, I. Aubert, A. Boutet, G. S. Smith, K. Hynynen, and S. E. Black, "Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound," Nat. Commun. **9**, 1-8 (2018).
13. T. Mainprize, N. Lipsman, Y. Huang, Y. Meng, A. Bethune, S. Ironside, C. Heyn, R. Alkins, M. Trudeau, A. Sahgal, J. Perry, and K. Hynynen, "Blood-brain barrier opening in primary brain tumors with non-invasive MR-guided focused ultrasound: a clinical safety and feasibility study," Sci. Rep. **9**, 1-7 (2019).
14. C. Gasca-Salas, B. Fernández-Rodríguez, J. A. Pineda-Pardo, R. Rodríguez-Rojas, I. Obeso, F. Hernández-Fernández, M. del Álamo, D. Mata, P. Guida, C. Ordás-Bandera, J. I. Montero-Roblas, R. Martínez-Fernández, G. Foffani, I. Rachmilevitch, and J. A. Obeso, "Blood-brain barrier opening with focused ultrasound in Parkinson's disease dementia," Nat. Commun. **12**, 1-7 (2021).
15. K. T. Chen, W. Y. Chai, Y. J. Lin, C. J. Lin, P. Y, Chen, H. C. Tsai, C. Y, Huang, J. S. Kuo, H. L. Liu, and K. C. Wei, "Neuronavigation-guided focused ultrasound for transcranial blood-brain barrier opening and immunostimulation in brain tumors," Sci. Adv. **7**, 1-13 (2021).
16. M. Aryal, C. D. Arvanitis, P. M. Alexander, and N. McDannold, "Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system," Adv. Drug Deliv. Rev. **72**, 94-109 (2014).
17. J. W. Shin, C. H. Kong, J. S. Cho, J. Y. Lee, C. S. Koh, M. S. Yoon, Y. C. Na, W. S. Chang, and J. W. Chang, "Focused ultrasound-mediated noninvasive blood-brain barrier modulation: Preclinical examination of efficacy and safety in various sonication parameters," Neurosurg. Focus, **44**, 1-15 (2018).
18. D. McMahon and K. Hynynen, "Acute inflammatory response following increased blood-brain barrier permeability induced by focused ultrasound is dependent on microbubble dose," Theranostics, **7**, 3989-4000 (2017).
19. K. Hynynen, N. McDannold, N. A. Sheikov, F. A. Jolesz, and N. Vykhodtseva, "Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications," Neuroimage, **24**, 12-20 (2005).
20. K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, S. Raymond, R. Wissleder, F. A. Jolesz, and N. Shikov, "Focal disruption of the blood-brain barrier due to 260-kHz ultrasound bursts: A method for molecular imaging and targeted drug delivery," J. Neurosurg. **105**, 445-454 (2006).
21. M. Kinoshita, N. McDannold, F. A. Jolesz, and K. Hynynen, "Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption," Proc. Natl. Acad. Sci. **103**, 11719-11723 (2006).
22. L. Somaglino, G. Bouchoux, J. L. Mestas, and C. Lafon, "Validation of an acoustic cavitation dose with hydroxyl radical production generated by inertial cavitation in pulsed mode: Application to in vitro drug release from liposomes," Ultrason. Sonochem. **18**, 577-588 (2011).
23. S. Y. Wu, C. Aurup, C. S. Sanchez, J. Grondin, W. Zheng, H. Kamimura, V. P. Ferrera, and E. E. Konofagou, "Efficient blood-brain barrier opening in primates with neuronavigation-guided ultrasound and real-time acoustic mapping," Sci. Rep. **8**, 1-11 (2018).

저자 약력

▸ 박 주 영 (Juyoung Park)

2000년 2월 : 건국대학교 기계공학사
2005년 4월 : 신시내티대학교 기계공학과 석사
2007년 8월 : 신시내티대학교 기계공학과 박사
2010년 4월 : 미시간대학교 Biomedical Engineering Post-Doc
2013년 1월 : 하버드대학교 Medical School Radiology 연구원
2021년 6월 : DGMIF 첨단의료기기개발지원센터 책임연구원
2021년 6월 ~ 현재 : 가천대학교 바이오의료기기학과 교수