

융합연구리뷰

Convergence Research Review

장진우 (연세의료원 신촌세브란스 신경외과학교실 교수)

집속초음파를 이용한 뇌질환 치료의 현재와 미래

이학중 (서울대학교 의과대학 영상의학교실 교수)

기능성 의료영상 조영제: 현황 및 발전현황

CONTENTS

- 01 편집자 주
- 03 집중 초음파를 이용한 뇌질환 치료의 현재와 미래
- 37 기능성 의료영상 조영제: 현황 및 발전현황



융합연구리뷰 | Convergence Research Review
2019 February vol.5 no.2

발행일 2019년 2월 11일

발행인 김주선

편집인 최수영·권영만

발행처 한국과학기술연구원 융합연구정책센터

02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5

Tel. 02-958-4980 | <http://crpc.kist.re.kr>

펴낸곳 주식회사 동진문화사 Tel. 02-2269-4783



● **집속 초음파(Focused Ultrasound)를 이용한 뇌질환 치료의 현재와 미래**

근대에 들어 해부학 및 생리학의 개념이 정립되고 발전되어 인체, 특히 뇌에 대한 구조와 기능의 이해가 확대됨에 따라 뇌를 포함한 신경계 질환의 치료가 속속 가능해지고 있다. 1947년 정위수술장치(stereotactic apparatus)의 사용을 시작으로, 현대 신경과학, 의공학의 발전 및 뇌 자기공명영상, 양성자 방출 단층촬영 등 다양한 신경계영상 기술과 수술 도구의 발전에 힘입어 과거와 비교하여 월등히 안전하고, 치료효과도 극대화된 수술기법으로 기능성 뇌질환의 치료가 가능하게 되었다.

이에, 본 호 1부에서는 최신 뇌질환 치료 방법인 집속 초음파를 이용한 기능성 뇌질환의 수술적 치료법과 이를 이용한 뇌질환 임상치료의 세계 현황, 특히 뇌혈관장벽(Blood Brain Barrier: BBB)의 조절에 대해 알아보고, 집속 초음파 기술 발전의 필요성에 대해 알아보았다. 다른 신체부위와는 달리 뇌의 특이한 구조로 인해 뇌 관련 질환의 치료는 여러 기술적 시도가 수반되어왔고, 최근에는 뇌혈관장벽을 조절하여 뇌실질 내로의 약물전달 등 뇌질환 치료를 보다 용이하게 하고자 하는 노력이 이어져왔다.

본 호를 통해 집속 초음파를 이용한 뇌질환 치료 현황을 살펴봄으로써 의공학분야에서의 끊임없는 기술적 발전이 인간의 뇌질환 극복에 미친 영향을 살펴보았으며, 진보된 영상 기술, 약물/나노 소자 물질의 미세기포 부착 기술 등 여러 기술의 융합을 통해 보다 정확한 진단과 치료를 가능하게 함으로써 초고령사회의 주요 사회경제적 손실인 치매와 파킨슨병 치료에 획기적 전환점이 마련되길 기대해본다.

● **기능성 의료영상 조영제: 현황 및 발전현황**

자기공명영상(MRI), 컴퓨터 단층 촬영(CT), X-선 검사기기, 초음파 등을 통해 인체 내부 조직 및 혈관을 보다 자세히 관찰하려는 시도에 따라 영상의학기술이 점차 발전해왔다. 단순히 기계를 통해 조직과 혈관을 관찰하기에는 다소 한계점이 있으나, 대조도(contrast)를 크게 해주는 조영제의 발전에 힘입어 생체 구조나 병변을 주위 조직과 구별할 수 있게 해주어 진단적 가치를 향상시킨다. 영상기기의 특성에 따라 사용되는 조영제의 주요 성분에는 차이가 발생하며, 최근에는 나노기술의 발전에 힘입어 특정 질환 세포를 타겟팅(targeting)하거나 약물을 전달하는 기술에 대한 연구가 활발해지고 있다.

이에, 본 호 2부에서는 초음파 조영제의 원리와 영상의학에서의 이용현황을 살펴보고, 이제까지 생검 등의 조직 검사를 통하여 알 수 있던 면역 조직의 화학적인 검사를 초음파와 같은 비침습적인 영상 검사를 통하여 알 수 있는 최신 조영제 연구 현황에 대해 알아보았다. 또한, 단순히 대조도를 크게 해주는 조영제를 넘어서 나노기술과의 융합을 통해 약물 전달과 면역치료에 관한 조영제의 기술적 의미와 장점을 통해 앞으로의 조영제 연구가 나아갈 방향에 대해서도 간략히 논의하였다.

본 호를 통해 기능성 의료영상 조영제 현황을 살펴봄으로써 영상의학분야에서의 기술적 발전으로 인한 비침습적 검사의 용이성에 대해 알아볼 수 있었다. 나노기술과의 융합을 통해 진단용 조영제를 넘어서는 약물전달용 및 치료용 조영제로의 발전이 기대된다. 또한, 제도적, 생산-환경적 이슈와 같은 장애를 극복한다면 미래의 조영제들이 의학적인 필요부분(clinical unmet needs)들을 해결할 날도 머지않은 것으로 생각된다.



융합연구리뷰

Convergence Research Review 2019 February vol.5 no.2



01

집속 초음파(Focused Ultrasound)를 이용한 뇌질환 치료의 현재와 미래

장진우 (연세의료원 신촌세브란스 신경외과학교실 교수)

I 서론

1.1 뇌질환 치료에 대한 정위기능신경외과(Stereotactic & Functional Neurosurgery)의 역사

1.1.1 현대 의학 이전의 뇌질환 치료

인류가 최초로 뇌질환에 대해 수술 한 기록은 찾기 어렵지만, 적어도 12,000년 전 두개골에 구멍을 뚫어 치료하는 수술이 시행되었다는 흔적에 미루어 그 역사는 아주 오래 되었을 것으로 추정된다. 고대 이집트 시기에는 두통을 완화하거나 정신 질환을 치료하려는 목적 혹은 두개골 내압을 낮추기 위하여 두부 절개술(두개골에 구멍을 내는 외과술)이 시행되었다. 기원전 18세기의 필사본에 의하면 이집트인이 뇌 손상에 대한 지식을 가지고 있었다. 처음에 이집트인들은 뇌를 단순히 '두개골을 채우는 무언가'로 여기고 있었음이 추정된다. 또한 이집트 시대에 이르러서는 미라를 만들면서 뇌를 제거하는 것이 관례가 되었다. 이후 간헐적으로 뇌에 대한 외과적 수술이 시행되었으나, 중세 시대 이르러 의료의 중심이 성직자에서 이발사로 옮겨가며 발전이 더디지기 시작했다. 동양의 경우에도 삼국지에 따르면 화타가 조조의 두통을 치료하기 위해 도끼로 두개골을 절제하는 것을 권유하는 등 뇌수술에 대한 인식이 있었던 것으로 추정된다. 하지만, 이시기의 뇌수술에 대한 인식은 질병의 치료 성격보다는 주술적 개념의 시술이었고 당연히 안전성 및 유효성 등이 결여된 매우 초보적인 수준에 머물러 있었다.

1.1.2 현대 의학에서의 뇌질환 수술 치료의 발전과 신경외과학의 정립

근대에 들어 해부학 및 생리학의 개념이 정립되고 발전되어 인체, 특히 뇌에 대한 구조와 기능의 이해가 확대되어 감에 따라 뇌를 포함한 신경계 질환의 치료가 속속 가능해지고 의학적 접근 및 뇌질환의 개념이 차츰 정립되었다. 이에 따라 외상 혈압 등에 의한 뇌출혈, 뇌종양 등 생명을 위협하던 많은 뇌질환을 출혈, 뇌종양 등 병변을 제거하는 수술 기법이 급속도로 발전하게 되었고 이를 통하여 신경외과학의 발전은 인류의 건강에 큰 공헌을 하게 되었다.

그림 1 Ernest A. Spiegel and Henry T. Wycis에 의해 개발된 뇌정위 수술기구는 정밀한 뇌치료를 가능하게 하였다.



1.1.3 신경외과학에서 정위기능신경외과의 세분화와 발전

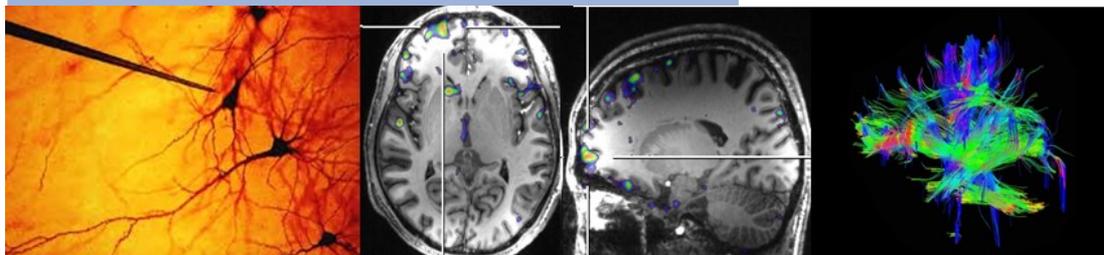
19세기 초반 뇌출혈 등 생명을 위협하던 뇌질환을 수술로 극복이 가능하게 되던 시절, 실제 뇌수술시의 경험과 해부 생리학의 발전에 힘입어 뇌의 생리적 활동 즉, 운동 영역 지도화가 처음으로 이루어지게 되며 이를 근간으로 이상 운동 질환에 대한 운동 피질 절제술 등 다양한 수술이 시행되었다. 동시에 1930년대 들어서 척수의 해부학적 기능에 대한 이해가 증진됨에 따라 척수의 수술 시 척수를 일부 절단하는 소위 부분 척수 절단술등이 개발되어 마침내 뇌출혈, 뇌종양 등 생명에 직접 영향을 주지 않는 뇌와 신경계의 구조적 이상이 아닌 기능상 이상으로 발생하는 질병에 대한 인류의 수술적 치료 도전이 시작되었다. 물론 이러한 새로운 수술의 시도들은 당시로써는 가장 최신 의학과 신경과학의 발전에 따라 시도개발된 뇌 수술 치료법이었으나, 수술 후 심각한 합병증의 빈도가 높아 널리, 보편적으로 수술이 이루어지지는 못하였다.

이에 따라 기능성 뇌질환에 대한 다양한 방안의 안전하고도 효과적인 수술법을 찾으려는 시도가 전 세계에서 꾸준히 있어 왔고, 1947년, 그림 1의 Spiegel 교수와 Wycis 교수가 정위수술장치(stereotactic apparatus)를 이용하여 뇌의 삼차원구조물을 계산하여 보다 정밀하게 그리고 보다 안전하게 기능성 뇌질환의 수술기법을 체계화하게 되었다.

이후에도 보다 안전하고 효과적인 정위기능수술법에 대한 연구가 지속되었고, 20세기 중반에 이르러 대 뇌 피질 뿐 아니라 대뇌의 깊은 부위에 있는 구조물들을 목표로 한 수술치료법들이 지속적으로 개발되었으

며, 현대 신경과학, 의공학의 발전 및 뇌 자기공명영상, 양성자 방출 단층촬영 등 다양한 신경계영상 기술의 발전, 수술 도구의 급속한 발전에 힘입어 이제는 과거와 비교하여 월등히 안전하고 치료효과도 극대화된 수술기법으로 기능성 뇌질환의 치료가 가능하게 되었다(그림 2).

그림 2 미세전극신경신호 모니터링 기법 및 뇌 자기공명영상 기법



이러한 발전 과정에서 알 수 있듯이 임상분야에서의 수술기법 발전은 보다 나은 안전성 및 극대화된 치료 효율성을 목표로 지속적으로 발전하여 왔으며, 현재에도 이러한 목표에 부합하는 새로운 수술법에 대한 연구 개발이 꾸준히 지속되고 있다. 그러한 노력의 가장 최신 결과물이라고 할 수 있는 것이 집속 초음파(focused ultrasound)를 이용한 기능성 뇌질환의 수술적 치료법의 개발이다(그림 3).

그림 3 현재 세브란스병원에 설치되어 있는 고강도(high frequency) 및 저강도(low frequency) 집속 초음파 수술 장비(ExAblate Neuro frequency 220 Hz, 680 Hz, Insightec, Israel)



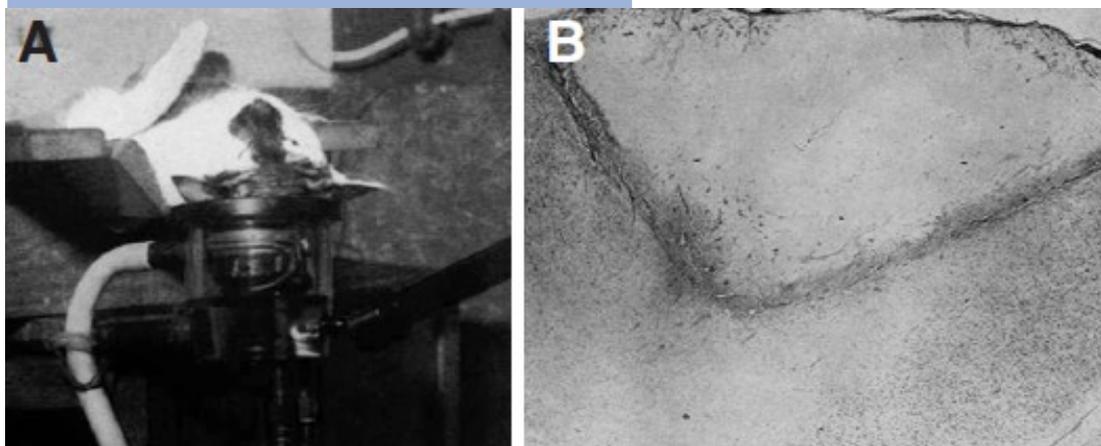
II 뇌질환 치료용 집속 초음파 개발 및 인체에의 적용

2.1 집속 초음파 개발 과정 및 뇌질환 치료 적용 문제점

초음파는 가청 영역 이상의 주파수를 가지는 음파를 말하며, 구체적으로는 20kHz에서 2MHz 사이의 주파수를 가지는 음파를 일컫는다. 초음파는 잠수함 탐색, 비파괴 검사 등 다양한 산업 분야에 응용되고 있으며, 의료 영역에 또한 이용되고 있는데, 주로 조직의 초음파 저항의 차이 및 이에 따른 반사파 차이를 검출하는 것을 이용하여 산부인과 초음파 검사, 복부 초음파 검사 등의 진단 영역에 응용되고 있다. 이러한 진단 영역에서의 초음파는 주로 고주파수를 가지는 초음파를 이용하여 초음파 영상 해상도를 높이는 방향으로 발전되고 있으나, 주파수가 높으면 일반적으로 조직에의 투과도가 낮아져 깊은 부위의 조직까지 초음파가 투과되지 못하는 한계점이 발생한다.

초음파 주파수를 조정하여 생체 조직에의 투과도를 높이고, 초음파 에너지 집속을 통해 국소적으로 고에너지가 집중되게 함으로써 생체 반응을 유도하는 집속 초음파 현상을 뇌치료에 적용하는 연구는 1940년대부터 시도되었다. 초기 연구는 원숭이나 고양이 등 동물을 대상으로 두개골을 제거한 후 집속 초음파를 조사하여 뇌 심부 조직의 열 응고 현상을 유발하는 것에서 시작되었다(그림 4, 5).

그림 4 Lynn 교수와 Putnam교수의 집속 초음파 연구

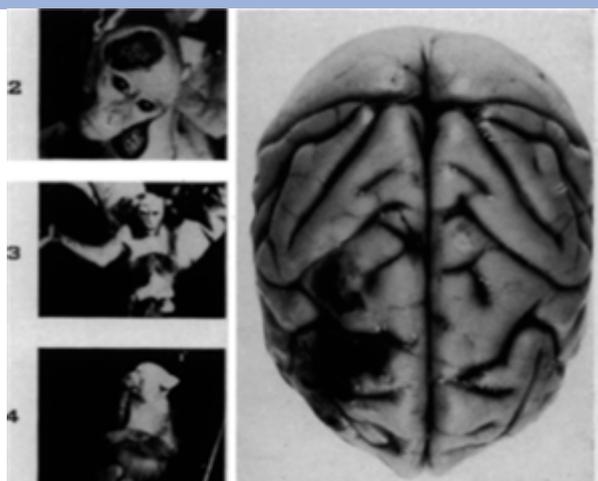


(Lynn et al 1942)

A: 집속초음파장치에 고정된 고양이 두부

B: 집속초음파수술 후 뇌조직소견상 발견된 초음파유도 병소부위

그림 5 집속 초음파 연구 초기의 원숭이 등 동물을 대상으로 뇌에 개두술 후 시행한 집적 초음파 실험



(Lynn et al 1944)

전술하였듯이, 당시 뇌치료의 초점이 뇌 심부 조직 치료에 맞춰져 있었던 점을 고려하면 획기적인 치료 개념이었으며, 초음파라는 비교적 안전한 물리현상을 이용하여 안전성 면에서도 만족할만한 치료법을 제공할 수 있을 것으로 기대되었다. 하지만, 집속 초음파를 이용한 뇌질환의 치료는 두 가지 큰 한계점으로 인하

여 실제로 임상에서 환자에게 제대로 적용되지 못하였다. 그 두 가지 주된 이유는 두개골에 의한 초음파 에너지의 집속 실패와 두개강 내에 집속된 에너지 모니터링이 불가능하다는 점 때문이었다. 초음파 에너지를 원하는 목표에 집적시키지 못한다는 것은 수술적 치료 효과를 낼 수 없다는 근본적인 효율성에 문제를 제기하였으며, 동시에 뇌에 집속된 초음파 에너지양의 모니터링이 불가능하다는 점은 수술 후 안전성에 심각한 문제를 야기할 수 있었기에 이러한 문제점들에 의해 집적 초음파를 이용한 뇌질환 치료는 1980년대까지 답보 상태로 지나게 되었다. 하지만 기술의 발전에 따라 1990년대 들어 초음파 위상 정렬 기법 개발을 통해 뇌에 초음파 에너지를 효율적으로 집적시키는 것이 가능하게 되었고, 동시에 신경계 영상기법의 발전으로 즉, 뇌 자기공명영상이나 초음파 기반 뇌실질 모니터링 기술이 개발됨에 따라 뇌의 집속 초음파 에너지의 계산 및 위치 파악문제가 해결되기 시작하였다(Jolesz et al 2005). 따라서 이후 2000년대 후반 인체를 대상으로 한 집적 초음파 뇌수술치료가 본격적 서막을 알리게 되었다.

2.2 집속 초음파를 이용한 뇌질환 임상치료의 세계 현황

현재 뇌 질환에 대한 집속 초음파 수술치료는 주로 집속 초음파 에너지에 의해 발생한 열에너지를 이용한 뇌조직 열 응고술이 전 세계에서 활발하게 시도·적용되고 있으며, 대상 질환으로는 기능성 뇌질환으로 수전증, 파킨슨병과 같은 이상운동질환, 강박충동 장애, 우울증과 같은 정신질환 및 난치성 통증 환자 등이 주된 대상으로 치료가 이루어지고 있다. 하지만 초기 뇌종양의 치료 목적으로도 집속 초음파 열 응고술이 사용되기도 하였었다.

2.2.1 집속 초음파 뇌종양 열 응고술

악성 뇌종양은 평균 생존 기간이 15개월 정도로 치료가 어려운 질환이며, 병이 진행될수록 뇌기능의 전반적인 저하를 유발하여 사회경제적으로도 큰 어려움을 주는 질환이다. 이의 치료를 위해 수술적 제거가 일차적으로 시행되지만, 뇌 깊은 곳에 종양이 위치하여 수술적 접근이 어렵거나 수술 후 재발한 경우, 환자의 전신 상태가 좋지 않은 경우 등의 상황에서는 수술적 제거가 쉽지 않게 된다. 따라서 다양한 치료법(예. 방사선 수술이나 방사선 치료, 항암 화학약물 요법 등)이 시도되고 있으나, 치료 효과는 만족스럽지 못한 것이 현실이다.

수술적 제거가 어려운 경우 방사선 요법이 우선적으로 고려되나, 방사선 요법의 경우 정상 뇌조직의 손상

이 동반되게 되어 허용 노출 방사선량에 제한이 있어 여러 차례 시행하기 어렵다. 또한, 방사선 괴사라는 종양 특이 반응으로 인하여 치료 적용에 어려움을 유발하기도 한다. 이러한 한계점을 극복하기 위해 집속 초음파 뇌치료의 뇌종양 치료에의 적용이 고려되어 왔다.

초기 뇌종양에 대한 집속 초음파 치료는 1990년대까지 산발적으로 이루어 졌으며, 당시에는 두개골로 집속 초음파 에너지를 효과적으로 투과시킬 기술이 개발되지 않아 두개골을 수술적으로 절제하고, 이후 집적 초음파를 조사하는 방법으로 시도되었다. 일부 연구는 긍정적인 치료 효과를 보고하기도 하였으나, 근본적으로 두개골 절제라는 수술적 치료가 동반되어, 비침습적이고 안전한 치료라는 집속 초음파의 장점을 살리지 못하는 방법일 수밖에 없는 한계가 있었다. 이후 위상 정렬 기법과 두개강 내 뇌 자기공명영상 기반 온도 측정 기법이 개발되어 집적 초음파를 이용한 뇌종양 응고술이 다시 관심을 받기 시작하였으며, 2000년대 후반 3명의 재발된 악성 뇌종양 환자를 대상으로 임상 시험이 진행되었다. 결과적으로는 치료의 유효성 면에서는 성공적이지 못하였으며, 안전성을 입증하는데 국한된 결과를 보였다. 그 이유로는 이전 수술로 인하여 종양 부위가 섬유화 조직, 수술 후 유착 조직 등 다양한 조직으로 구성되어 초음파 에너지의 집중이 쉽지 않았던 것이 하나의 이유로 제시되었으며, 근본적으로는 당시만 해도 임상용 초음파 뇌치료 장비의 초음파 소자 개수가 512개로 현재의 1,024개에 비해 초창기 모델이어서 두 개강 내로 초음파 에너지를 효율적으로 집중시키는데 실패하였던 것으로 추정된다(Ram et al 2006).

하지만, 의학 발전의 큰 가치축이 유효성과 안전성임을 고려하면 비록 유효성 입증에는 실패했지만, 안전성을 입증할 수 있는 결과를 보였다는 점에서 의미 있는 결과라 할 수 있으며, 추후 악성 뇌종양 치료를 위한 집속 초음파 적용의 가능성을 보여주었다는 점에서 그 의미를 찾을 수 있다.

2.2.2 파킨슨병(Parkinson's disease), 본태성 수전증(essential tremor)등 이상운동질환에 대한 집속 초음파 뇌응고술

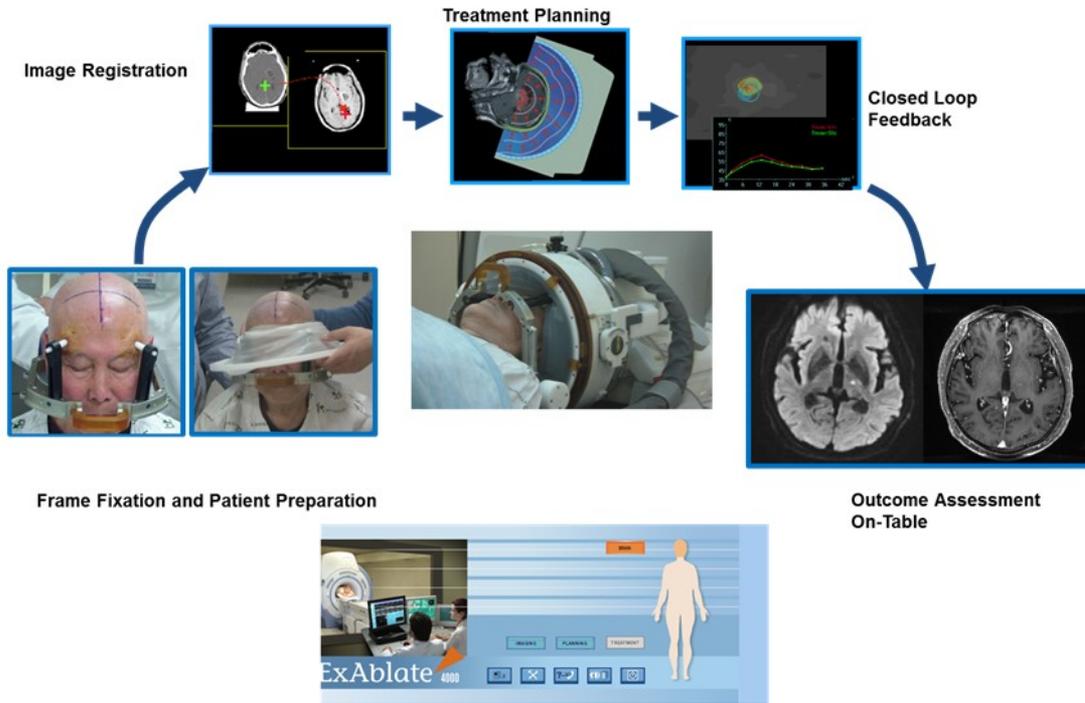
악성 뇌종양에 대한 집속 초음파 응고술이 유효성 입증에 실패한 후, 보다 안정적으로 초음파 에너지를 집중시킬 수 있는 목표 질환을 찾게 되었고, 그 대상으로 신경계질환으로 아주 흔한 이상운동질환이 관심을 받게 되었다. 이상운동질환의 대표적인 질환으로는 본태성 진전 및 파킨슨병을 손꼽을 수 있는데, 이들 질환은 60세 이상에서 유병률이 1% 이상일 정도로 흔한 질환이며, 뇌심부핵 기능 이상이 병의 발생에 중요한 영향을 미치는 질환으로 심부핵에 고주파 응고나 전기 자극에 의해 치료를 시행하였던 풍부한 경험이 있는 질환이다. 이상운동질환의 경우 형태학적으로는 정상 뇌조직을 유지하고 있어, 이상운동질환의 치료를 위해

뇌심부에 집적 초음파 조사 시에는 초음파 에너지 집중 시 문제가 될 수 있는 조직의 이질성 문제가 최소화 될 수 있다. 또한, 목표 부위가 뇌 깊은 부위에 위치하여 두개골에 의한 초음파 에너지의 산란, 반사, 굴절 등 에너지 집중에 영향을 미칠 수 있는 요인이 최소화 될 수 있기에 집중 초음파 뇌응고술의 이상적인 치료 적응증으로 생각되고 있다(Chang et al 2016).

현재 이상운동질환 중 대표적 질환인 본태성 진전에 대한 집중 초음파 뇌응고술은 미국의 버지니아 대학 병원 및 우리나라 세브란스병원에서 2012년 동시에 세계 최초로 시작되었으며, 이후 캐나다 토론토 대학병원 및 일본, 유럽의 우수 병원에서도 시행되기 시작했다. 최근에 발표된 본태성 진전에 대한 치료 및 1년/2년 추적 관찰 국제 공동 연구 결과에 따르면, 치료 후 6개월경과 시 치료 전에 비해 증상이 평균 약 55%의 호전을 보였고, 2년경과 후 관찰하였을 때에는 약 56%의 호전이 유지되는 것으로 보였으며, 추가적인 장기 합병증도 관찰되지 않아 이 치료법이 안전성과 유효성 모두를 만족시키는 치료법임이 입증 되었다(Elias et al 2016, Chang et al 2018). 본태성 진전 이외의 대표적인 이상운동질환인 파킨슨병에 대한 집중 초음파 뇌응고술 또한 시도 되었는데, 파킨슨병에 동반되는 운동이상증이나 진전을 목표 증상으로 하여 시행되었으며, 본태성 진전과 유사한 좋은 치료 결과들이 보고되고 있다(Jung NY et al 2018).

이상의 결과를 종합하면, 이상운동질환에 대한 집중 초음파 뇌응고술은 이미 안정성과 유효성이 확립된 새로운 뇌질환 치료법으로 세계적으로 자리를 잡고 있으며, 이상운동질환 수술적 치료의 한 축을 이미 담당 하고 있다고 할 수 있다(Jung et al, 2018).

그림 6 수전증 환자에 대한 집중 초음파 뇌 수술치료과정



(세브란스병원)

2.2.3 정신질환에 대한 집중 초음파 뇌응고술

과거 정신질환은 마음의 병이라 하여 형이상학적인 해석 하에 치료를 하였으나, 20세기 들어 뇌의 해부생리학에 대한 이해가 넓어지며 정신질환에 대한 뇌수술이 시작되었다. 1930년대 포르투갈 신경학자 에가스 모니츠에 의해 최초로 근대적인 개념의 정신질환에 대한 전두엽 절단술이 시행되었으며, 모니츠는 이러한 공로를 인정받아 1949년 노벨 생리의학상을 수상하기도 하였다. 하지만 초창기 이러한 정신질환에 대한 수술은 일반적인 뇌수술에 수반될 수 있는 합병증뿐만이 아닌 기억손상, 성격 변화, 감정 조절 장애 등 다른 정신질환 증상을 유발하기도 하여 한동안 여러 나라에서 금지되기도 하였다. 이후 1970년대 들어 뇌정위기법 및 뇌영상 기법의 발전에 힘입어 강박충동장애나 주요 우울증에 대한 고주파 응고술, 심부뇌 자극술 및 감마나이프 방사선 수술 등의 치료가 시행되었으며, 비교적 낮은 합병증 발생률과 인정할만한 치료 유효성이 보고되곤 하였다.

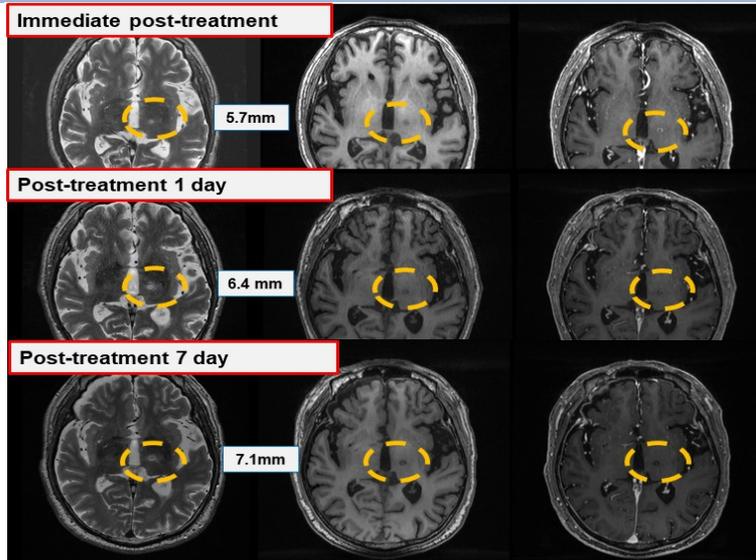
정신질환에 대한 치료 목표 뇌부위는 주로 전대상회(anterior cingulate cortex) 부위로 이 부위 또한 이상운동질환 치료 목표 뇌부위와 유사하게 비교적 깊은 위치에 자리하고 있으며, 뇌조직의 형태학적 이상이 동반되어 있지 않아 집적 초음파 뇌응고술의 좋은 치료 목표 질환으로 생각되었다. 2013년 본 세브란스 병원 신경외과 연구진에 의해 세계 최초로 강박충동장애에 대한 집적 초음파 뇌응고술이 시행되었으며, 강박충동장애 척도가 평균 33% 호전되고 우울증 및 불안증 척도 또한 60% 이상 호전되는 유효한 결과와 함께 주요 합병증이 발생되지 않은 안전성 또한 입증되었다. 이후, 주요 우울증에 대한 집적 초음파 뇌응고술 또한 시행되는 등 정신질환에 대한 집적 초음파 뇌응고술 적용에 대한 새로운 시도가 계속되고 있다(Jung et al 2015, Kim et al 2018).

III 집속 초음파 조사를 통한 뇌혈관장벽 (Blood Brain Barrier: BBB) 조절

3.1 집속 초음파 유발 뇌의 생리조직학적 반응

현재 집속 초음파를 이용한 뇌치료는 주로 대뇌 신경회로의 목표부위에 초음파 에너지를 집중시킴으로써 발생하는 열을 이용한 뇌응고술이 주된 치료법으로 개발되어있다. 하지만, 집속 초음파는 이 열 응고 외에 다양한 뇌에서 생리조직학적 반응을 유발함이 이미 잘 알려져 있다. 실제로 그림 7의 본태성 수전증 환자의 열 응고술 후에도 응고 주변부위의 조직학적 변화에 의하여 일시적으로 뇌혈관장벽이 개통되어 평상시 뇌로 들어갈 수 없는 MR 영상 조영제가 응고 주변부위에서 초음파 수술 직후 관찰되었다.

그림 7 본태성 진전(수전증) 환자에 시행된 집속 초음파 시상응고술 치료 후 영상 소견. 공동화 현상에 의해 치료 직후 치료 부위 주변으로 뇌 자기공명영상 조영제가 누출되었다가 24시간 후에는 누출이 사라진 것이 확인된다.



(세브란스병원)

현재 집중 초음파가 조직에 미치는 기전은 크게 세 가지로 알려져 있는데, 직접 열발생(direct heating)-공동 현상(cavitation)-물리적 자극(mechanical forces)의 세 가지 기전이다. 초음파 에너지가 고에너지로 조사되면 주로 직접 열발생 효과에 의해 조직이 열 응고현상을 보이며 치료 효과를 유발할 수 있지만, 나머지 두 효과를 이용할 경우 뇌조직의 손상 없이 질병의 치료 효과를 보일 수 있다는 장점이 최근 부각되기 시작하였고, 이 두 효과를 이용한 초음파 뇌질환 치료 연구가 최근 전 세계 최고의 뇌 연구소 등에서 초미의 관심사가 되고 있다(그림 8 참조). 이에 여기서는 주로 공동 현상과 관련된 초음파의 생리조직학적 효과를 중심으로 기술하고자 한다.

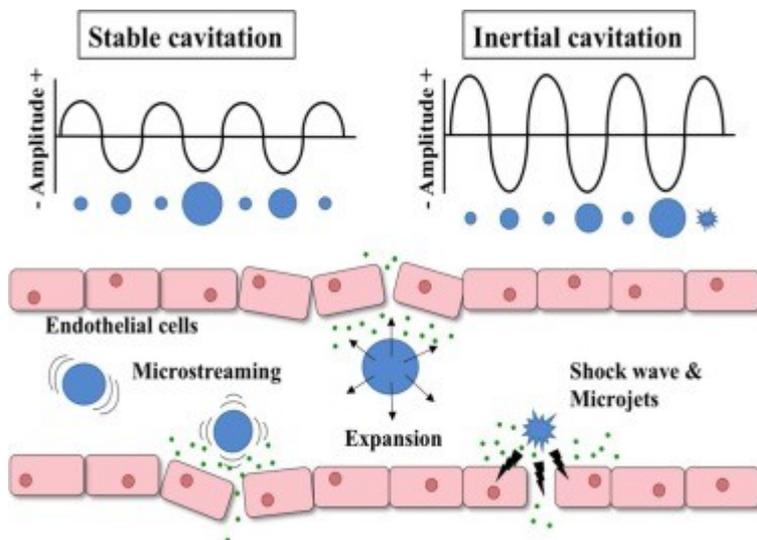
그림 8 세계 최초로 시행된 강박장애 환자 대상 집중 초음파 연구의 소개 및 2018년 11월 캐나다 토론토에서 개최된 세계 최초 연구자 초음파 월드 미팅 안내 책자

3.1.1 집중 초음파의 비열성 효과(non-thermal mechanism)와 공동화 현상

초음파가 액체 물질에 조사되면 진동이 유발되고, 이로 인하여 액체에 녹아있는 기체가 뭉치며 기포를 형성하게 되며, 이를 공동화 현상이라 부른다. 이렇게 형성된 기포는 그 자체가 에너지를 가지게 되는데, 특히 기포가 터질 때 많은 에너지를 방출하게 된다. 이러한 현상은 19세기 유럽과 미국 대륙을 오가는 유람선의 스크루(screw)가 쉽게 손상되는 현상을 연구하던 중 발견된 현상으로 초음파 에너지 조사-기포형성-에너지 방출의 연관성 및 이를 통한 생체 반응을 유추하게 해주는 기본이 된다. 이러한 공동화 현상은 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 하나는 관성 공동화(inertial cavitation)이고 나머지는 비관성 공동화(non-inertial cavitation)이다(그림 9). 두 공동화 모두 액체 내에 기포가 형성된다는 공통점이 있지만, 관성 공동화는 기포가 붕괴됨에 따라 비교적 큰 에너지가 방출되며, 비관성 공동화는 기포가 붕괴되지 않고

단지 진동만 한다는 차이점이 있다. 이러한 차이점은 대부분 액체로 이루어진 생체 내에서도 서로 다른 반응을 유발하게 되는데, 안전성이 무엇보다도 강조되는 의학의 발전 방향 상 의학에서는 주로 비관성 공동화 현상을 이용하여 치료에 이용하고자 하는 연구가 진행되고 있다. 비관성 공동화 현상을 치료에 이용하려면 비교적 작은 에너지를 가진 초음파 에너지가 조사되어 기포의 붕괴를 최소화해야 한다. 하지만, 이러한 작은 에너지를 조사하게 되면 생체 반응을 유발할 수 있을 만큼의 충분한 기포가 형성되지 않고, 따라서 치료의 유효성에 문제가 생길 수 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 초음파 조영제라는 물질을 혈관 내에 주입하여 비관성 공동화 효과를 극대화 하는 방법이 제안되고 있다. 초음파 조영제는 1마이크로미터에서 1밀리미터의 지름을 가지는 기포로 이루어져 있으며, 임상에서는 기포가 초음파 저항 지수가 높다는 점을 이용하여 진단용 심장 초음파 시에 신호 잡음비를 높여 영상의 질을 높이기 위해 사용된다.

그림 9 비관성 공동화(stable cavitation) 및 관성 공동화 (inertial cavitation) 에 의한 혈관 내피세포 반응



(Colloids 2018).

현재 임상영역에서 많이 쓰이고 있는 초음파 조영제는 Definity®, Optison®, 그리고 Sonovue® 등이 상용화되어 사용되고 있으며, 이들 제품은 모두 기포의 껍질 성분 등 구성상의 차이가 있지만, 각국의 식품 의약품안전처의 허가를 취득한 제품으로 생체 내 안전성이 이미 충분히 입증된 제품들이다.

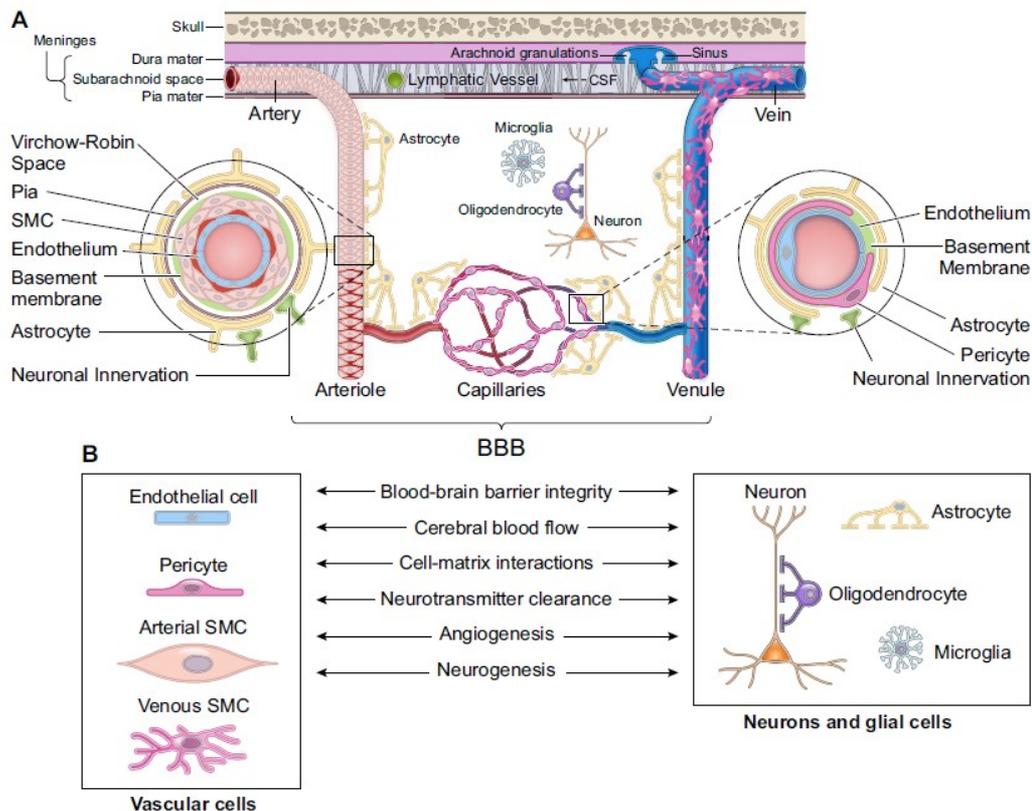
비관성 공동화와 이의 생체 효과를 극대화 하는 초음파 적용제의 공동 적용을 통해 집적 초음파의 비열성

효과를 이용한 뇌치료 적용이 한층 가까워 졌으며, 이를 바탕으로 많은 연구가 진행되었는데, 그중 대표적인 것이 집속 초음파와 초음파 조영제 동시 적용을 통한 뇌혈관장벽 조절이다(Huang et al 2017).

3.1.2 뇌혈관장벽(BBB)의 집속 초음파 조사에 의한 변화

뇌혈관은 신체의 다른 신체부위의 혈관과는 다르게 뇌혈관장벽이라는 특이 구조물이 존재한다. 뇌혈관장벽은 중추 신경계의 혈액과 뇌척수액의 순환을 나누는 중요부위로, 모든 모세 혈관을 끼고 발생하며 정상적 순환에서 존재하지 않는 모세 혈관 주변의 폐쇄막으로 이루어져 있다. 이러한 구조물이 존재함으로 인하여 뇌척수액 내의 친수성 분자나 분자량이 큰 박테리아 같은 미생물체의 확산을 막고 작은 소수성 분자의 확산을 허용하고 있다. 뇌혈관장벽의 세포들은 글루코오스와 같은 대사 작용물질을 특정 단백질의 장벽을 가로질러 운반하는 역할을 담당하고 있으며, 혈액 내의 독성 물질이 뇌실질 내로 침투하는 것을 방지하고, 대사 등의 생리 작용은 유지하게 하는 역할을 하고 있다. 이러한 뇌혈관장벽은 정상 신체에서는 뇌의 항상성을 유지하는 중요한 역할을 하고 있지만, 뇌혈관장벽의 기능이 떨어지는 퇴행성 뇌질환의 경우 혈액 내 독성 물질을 뇌실질 안으로 침착을 촉진시켜 병의 진행을 가속시키게 된다고 알려져 있다. 하지만, 뇌가 병적인 상황에서 뇌혈관장벽이 정상적으로 유지되는 경우, 혈액 내의 약물이나 유전자 등 여러 치료 물질을 뇌실질 안으로 투여함에 장애물로 작용하게 되어 뇌질환의 치료를 어렵게 하게하며, 이는 특히 질병 발생 초기치료를 어렵게 하는 중요 요인으로 작용한다(그림 10, Sweeney et al 2018).

그림 10 뇌혈관장벽



(Sweeney et al 2018)

A: 신경혈관단위(neurovascular unit)의 구조

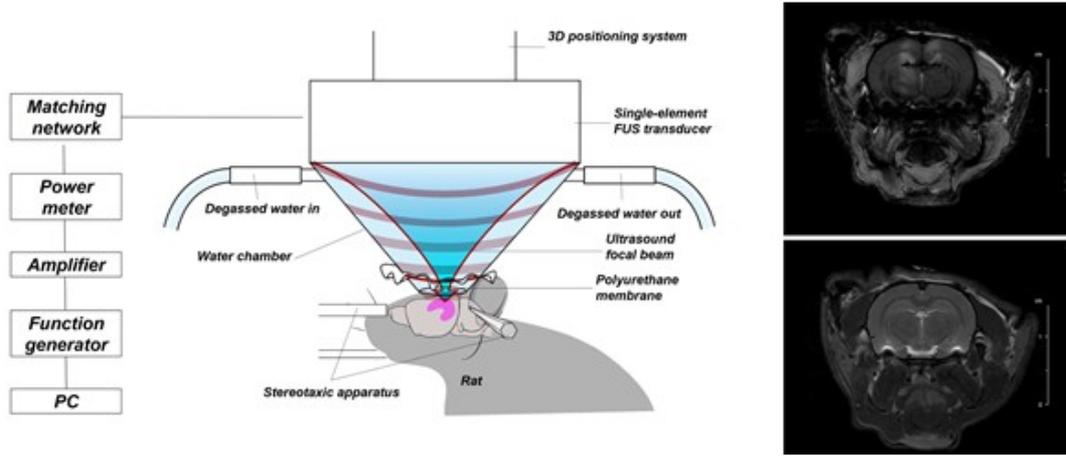
B: 뇌혈관장벽에 관여하는 다양한 세포

뇌혈관장벽을 조절하여 뇌질환의 치료를 용이하게 하고자 하는 노력은 과거로부터 많이 있어 왔으며, 대표적으로 AMT(Absorptive Mediated Transcytosis)를 이용한 방법, 세포내 수용체를 이용한 방법, 유입 펌프 억제 등을 통한 생화학적 방법과 극초단파 조사, 전자기장 등 물리적 방법을 이용한 조절이 연구되고 있으나 아직 효과적으로 뇌혈관장벽을 조절할 수 있는 방법은 개발되지 못한 것이 현실이다. 이러한 한계점을 극복할 수 있는 가능성을 보여주고 있는 기술로 집적 초음파의 비관성 공동화 현상을 이용한 뇌혈관장벽 조절을 꼽을 수 있다(Sweeney et al 2018).

동물 실험을 통해 초음파 조영제를 정맥 주입한 후 집적 초음파를 대뇌에 조사하면 뇌조직의 손상 없이

뇌혈관장벽이 일시 개방되어 혈액 내의 비교적 큰 분자량을 가진 물질도 쉽게 뇌실질로 들어가는 현상이 관찰된 후, 이에 대한 다양한 연구가 진행되었다. 이러한 실험은 주로 정상적으로는 정맥 주입 시 뇌실질 내로 들어가지 않는 염색약을 투여한 후 뇌를 절단하여 시각화 하거나 뇌 자기공명영상 조영제를 투여한 후 뇌 자기공명영상을 촬영함으로써 영상 상 시각화 하는데, 두 물질 모두 뇌조직의 손상 없이 뇌실질에 들어가는 현상이 입증되어 있다(그림 11). 이러한 집중 초음파에 의한 뇌혈관장벽의 개방은 영구적인 것이 아닌 대개 24시간 내에 다시 정상 상태로 회복되며, 이러한 집중 초음파의 뇌혈관장벽에의 생체 작용은 원하는 부위와 시기에 원하는 물질만 안전하게 뇌실질로 전달할 수 있게 한다는 점에서 임상적인 유용성이 클 것으로 생각된다.

그림 11 (좌측)미세기포 주입 및 집중 초음파 뇌치료 동물 실험 모식도, (우측)치료 후 뇌 자기공명영상에서 보이는 초음파 조사 부위 조영제 누출



(Shin et al 2018)

3.1.3 집중 초음파 유발 비관성 공동화에 의한 뇌혈관장벽 생체 반응

전술한 바와 같이 미세 기포를 주입 후 저에너지 집중 초음파를 조사하면 뇌혈관장벽이 일시 개방되는데, 이러한 현상은 일차적으로 미세 기포 진동에 의한 혈관 벽의 물리적 자극에 기인하는 것으로 알려져 있다. 뇌혈관장벽은 혈관내피세포, 성상교세포 및 혈관 주위세포를 중심으로 구성되어 있는데, 이들이 미세기포의 진동에 의해 결합력이 떨어지며 물질의 투과도가 증가한다는 것이다(Timbie et al 2015). 이러한 기전 외에

다양한 다른 반응도 연구되고 있는데, 뇌혈관장벽 관련 단백질의 변화가 그중 하나이다. 현재까지 뇌혈관장벽에 관련한 단백질은 CASK, Mint1, Veli, claudin-1, claudin-5, occludin, ZO-1 등 다양하게 보고되어 왔으며, 이 중 claudin-5, occludin, ZO-1 정도에서 초음파 조사 후에 변화가 있는 것으로 보고되고 있다. 또한, 집속 초음파 조사 후 뇌실질의 당 대사 감소가 보고되고 있는데, 이는 집속 초음파에 의해 GLUT1의 표현이 감소하는 현상에 기인하는 것으로 보이며, GLUT1이 뇌혈관장벽의 구성에도 관계가 있는 만큼 이 또한 집속 초음파 유발 비관성 공동화 현상의 뇌혈관장벽 신체 반응 중 하나로 추정된다(Hynynen et al 2001).

또한 최근 보고된 논문에 의하면, 여러 대사물질의 혈관 내로의 방출을 촉진시켜 악성 종양의 다약제 내성에 관계있는 permeability glycoprotein(P-gp) 표현이 미세기포 주입 초음파 조사 후 감소하는 현상이 관찰되었으며 이러한 현상은 초음파 조사 에너지에 따라 72시간 이상 지속되었다. 이러한 현상은 단순히 집속 초음파 유발 비관성 공동화 효과가 뇌혈관장벽의 투과 등에만 영향을 미치는 것이 아니라 보다 다양한 생물학적 효과를 가질 수 있다는 것을 시사한다는 점에서 의미가 있다(Oberoi et al 2016).

3.2 집속 초음파와 미세기포에 의한 뇌혈관장벽 개방의 질병 생체 적용 연구

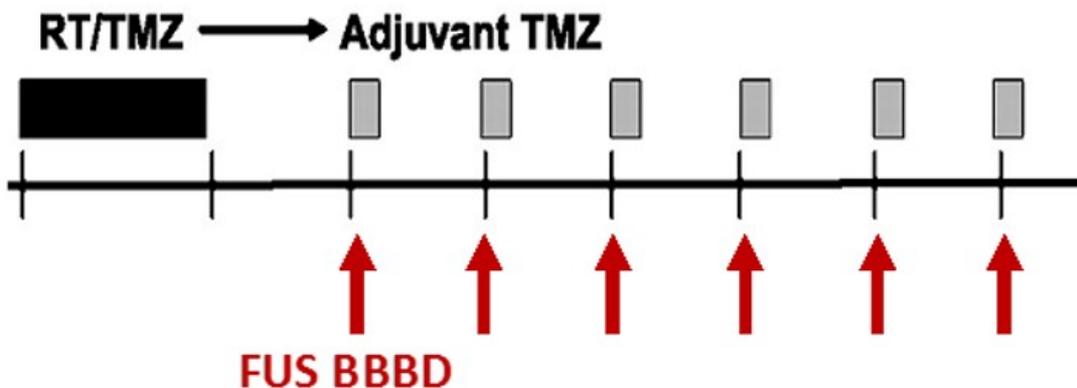
3.2.1 악성 뇌종양

악성 뇌종양에 대한 초기 집속 초음파 적용은 전술하였듯 열 응고 반응을 이용하여 시행되었으며, 시술의 안전성은 입증되었으나 실제 임상적 유효성을 입증하는 데는 실패하였다(Alkins et al 2018). 이후 집속 초음파의 뇌혈관장벽 조절 현상에 대한 연구 결과가 공고해지며, 집적 초음파를 이용한 항암 화학약물의 뇌종양 내 투여에 대한 연구가 진행되었다. 초기 연구는 악성 신경교종에 대한 항암화학요법제인 Temodal이나 Doxorubicin 등을 미세시포 정맥 주사 후 집적 초음파를 조사함으로써 더 효과적인 약물 전달이 가능한지에 대한 연구가 진행되었다. 결과들에 따르면, 약 3배 이상의 약물이 종양 내로 더 전달됨을 확인할 수 있었으며, 이에 의해 종양의 크기 또한 줄어드는 등 고무적인 결과가 나타났다. 물론 이러한 결과는 악성 신경교종의 치료가 단회의 항암약물치료에 끝나지 않고 수차례 반복해야 하는 등 실제 인체에 바로 적용하기에는 무리가 있었으나, 집적 초음파 뇌치료가 악성 뇌종양의 치료에 적용될 수 있다는 점을 증명한 결과로 의미가 있었다. 이후 전이성 뇌종양 모델에서 이 방법을 적용하여 생존율 향상의 결과가 보고되는 등 악성

뇌종양의 치료에 집적 초음파 적용의 유효성은 다양한 전임상 실험을 바탕으로 그 근거가 넓어지게 되었다.

이러한 전임상 실험 결과를 바탕으로 인체의 악성 뇌종양에 대한 미세기포 주입 후 집적 초음파 조사 뇌 치료 임상 시험이 계획되었으며, 세계 최초 임상 연구는 세브란스병원 신경외과 연구진에 의해 2018년 9월 처음으로 시행되었고, 현재 임상 연구의 대상은 뇌종양 절제술 후 조직학적으로 판명된 악성 신경교종(교모세포종, glioblastoma) 환자에 표준 치료법인 항암방사선 동시요법 시행 후 총 6회의 부가항암 화학요법시행 중 추가로 집중 초음파 조사를 통해 항암화학요법제의 투여율을 증진시키는 목적으로 시행하고 있다(그림 12).

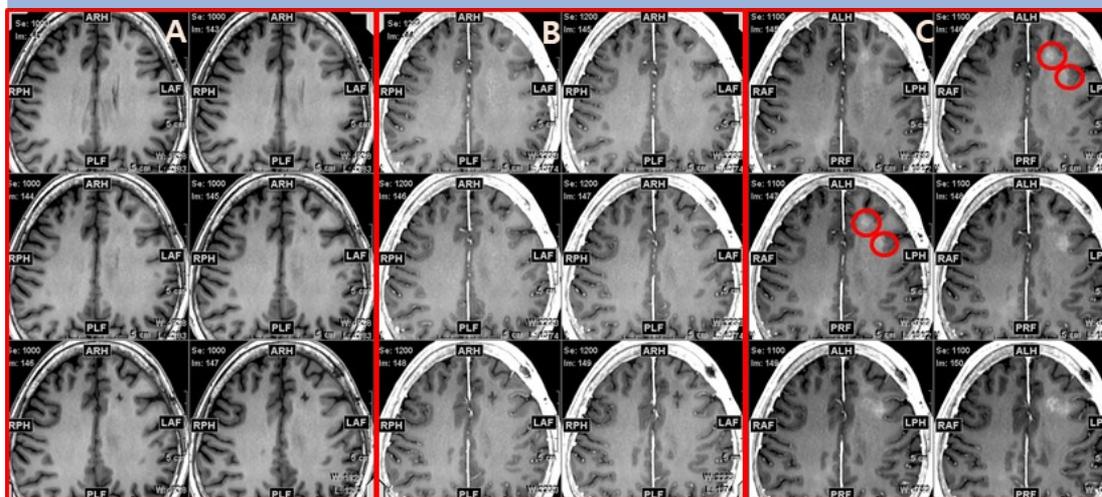
그림 12 교모세포종 환자에게 계획된 부가 항암화학요법 시행중 뇌혈관장벽 개통을 위한 집중초음파 임상 연구: 식약처 승인 사항



RT/TMZ: 표준 항암제 투여 및 방사선 수술
 Adjuvant TMZ: 부가 항암 화학요법
 FUS BBBD: 집중초음파조사를 이용한 뇌혈관장벽 개통

현재 총 6명의 환자를 대상으로 임상 연구를 계획하였으며, 첫 번째 환자의 6회 연속 부가항암화학요법을 성공적으로 마친 상태로 아직 치료의 유효성은 확인되지 않았지만 환자에게 한 달 간격 총 6회의 연속적 뇌혈관장벽 개통이 신경학적으로 특별한 부작용이나 문제없이 진행됨을 확인하였고, 동시에 뇌 자기공명영상 조영제 투여를 통해 뇌혈관장벽이 안전하고 효과적으로 개방되었음을 확인한 바 있다. 따라서 이러한 뇌혈관개통과 항암요법의 병행 치료방법이 추후 악성 뇌종양 치료에 있어 새로운 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다(그림 13).

그림 13 악성 뇌종양 환자에서 부가항암화학요법 중 시행한 미세기포 주입 집속 초음파를 이용한 뇌혈관장벽 개방



(세브란스병원)

A: 집속 초음파 치료 전 T1 강조 영상

B: 집속 초음파 치료 전 T1 강조 조영증강 영상

C: 집속 초음파 치료 후 T1 강조 조영증강 영상. 치료 후 미세 기포 및 집속 초음파 조사 부위에서 조영증강 소견이 관찰 된다. (붉은 원: 뇌혈관장벽 개통에 의한 조영증강 부위)

3.2.2 알츠하이머병(Alzheimer's disease)

치매는 뇌기능을 유지하고 있던 사람이 후천적으로 인지기능의 저하가 발생하며 일상생활의 저하 및 행동 심리 증상이 발생하게 되는 질환을 일컫는다. 대표적으로 알츠하이머병이 있으며 이외에 혈관성 치매, 뇌종양에 의한 치매, 뇌 외상에 의한 치매, 루이소체치매 등 다양한 원인에 의해 발병하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 치매는 퇴행성 노인질환과 연관되어 생기는 점을 감안하면, 고령화 되고 있는 현대 사회에서 가장 심각한 사회·경제적 문제를 야기할 것으로 추정되는 질환으로, 우리나라의 경우, 2020년에 노인 치매 환자의 수가 약 84만 명으로 추정되나 이는 2050년에는 약 271만 명에 이를 것으로 예상되어 이에 대한 충분한 대비가 절실하다.

치매의 대표적인 원인 질환인 알츠하이머병의 경우 그 발병 기전이 명확히 밝혀지지는 않았으며, 아밀로이드 베타 소체의 침착이 대표적인 현상으로 알려져 있으며 이외에 타우 단백질 침착, 뇌혈관장벽 변성, 면역 체계 이상 등 다양한 원인이 제시되고 있다. 병의 원인으로 다양한 치료법이 개발되고 있는데, 항콜린 억제제가 대표적으로 사용되고 있으나, 질병의 진행을 늦추는 정도의 효과를 보이는 것이 일반적이며, 이외

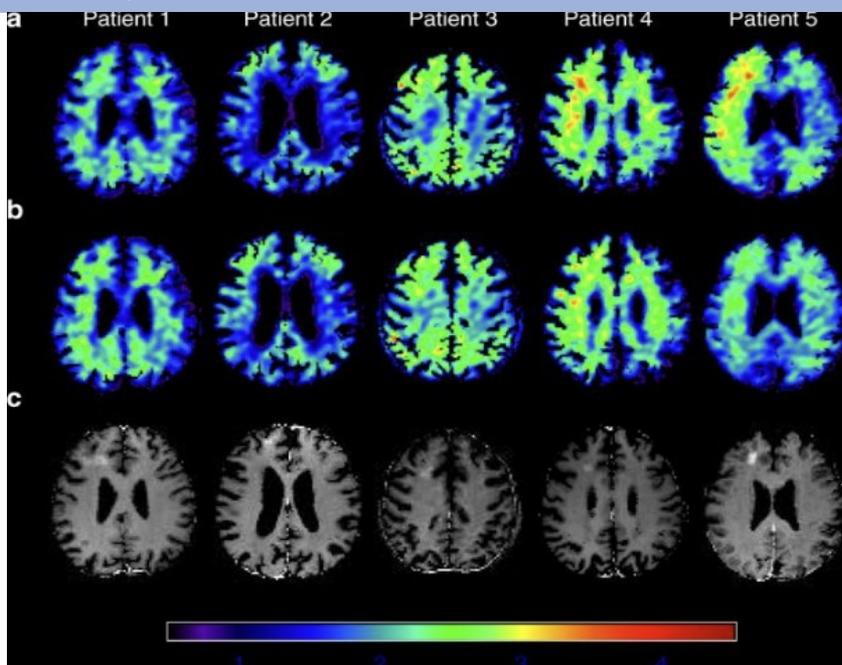
에 심부뇌자극술, 유전자 치료, 줄기세포치료, 면역 치료 등 다양한 치료법이 시도되고 있지만 아직까지 명확한 효과를 보이는 치료법이 개발되지 못하였다(Lane et al 2018).

현재 미세기포 주입 집속 초음파 치료는 뇌혈관장벽을 일시적으로 개방시키는 효과를 가지고 있어, 뇌혈관장벽의 손상 및 이로 인한 독성 물질의 뇌실질 내 유입으로 유발된 신경 사멸이 하나의 병인으로 생각되는 알츠하이머병에 있어서는 질병을 악화시킬 수 있는 치료법으로 생각되어질 수 있으나, 동물 실험 결과는 이와 전혀 상반된 결과를 보여주었다(Jordão et al 2013). 즉, 알츠하이머병 모델 형질전환 쥐 모델에서 미세기포 주입 후 집속 초음파를 조사한 후 행동 검사를 통해 인지기능을 평가하였으며, 조직학적 검사를 통해 뇌 내의 아밀로이드 베타 소체 침착 정도를 비교하였는데, 인지기능의 호전 및 아밀로이드베타 소체의 감소가 관찰되었다. 이는 미세기포 집속 초음파 치료가 알츠하이머병의 치료에도 도움이 될 수 있다는 것을 보여주는 결과였으며, 그 기전으로는 뇌혈관장벽의 일시적인 개방으로 인한 아밀로이드 베타 소체의 제거 또는 면역반응 유발을 통한 면역세포의 아밀로이드 소체 포식이 제시되었다. 이러한 연구 결과와 유사한 소견은 다른 여러 연구팀에 의하여 역시 확인 및 재현되었다(Jolesz, Radiology 2014; Hsu et al 2018).

이러한 기초 동물 연구 결과를 바탕으로 알츠하이머병 환자에게 미세기포 집속 초음파 치료의 안전성과 유효성을 검증하기 위한 임상 시험이 최근 캐나다 Sunnybrook 연구소에서 시행되었으며, 총 5명의 환자를 대상으로 하여 최종적으로 4명의 환자가 2회의 집속 초음파 수술치료를 마쳤다(Lipsman et al 2018). 이 연구를 통하여 4명의 치매환자를 대상으로 뇌 자기공명영상, 양성자방출단층촬영 및 신경인지검사를 시행하였는데, 비록 뚜렷한 임상적 호전이 관찰되지는 않았지만, 뇌혈관장벽이 성공적으로 열림을 확인하였으며 여타의 합병증이 관찰되지 않은 것으로 보고되어 추후 이 치료가 알츠하이머병 환자에게도 안전하게 적용될 가능성을 제시하였다.

결론적으로, 아직 인체에서 명확히 유효성을 보여주지는 못하였지만, 미세기포 주입 집속 초음파 뇌치료가 뇌혈관장벽에 작용하여 알츠하이머병의 치료에 이용될 수 있다는 증거는 확보되어 있으며, 임상 실험을 통해 안전성 또한 확인된 만큼 멀리 않은 미래에 유효성까지 보이는 치료 기술이 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

그림 14 캐나다 Sunnybrook 연구소에서 시행한 알츠하이머환자에 대한 미세기포 주입 집적 초음파 치료



(Lipsman et al 2018)

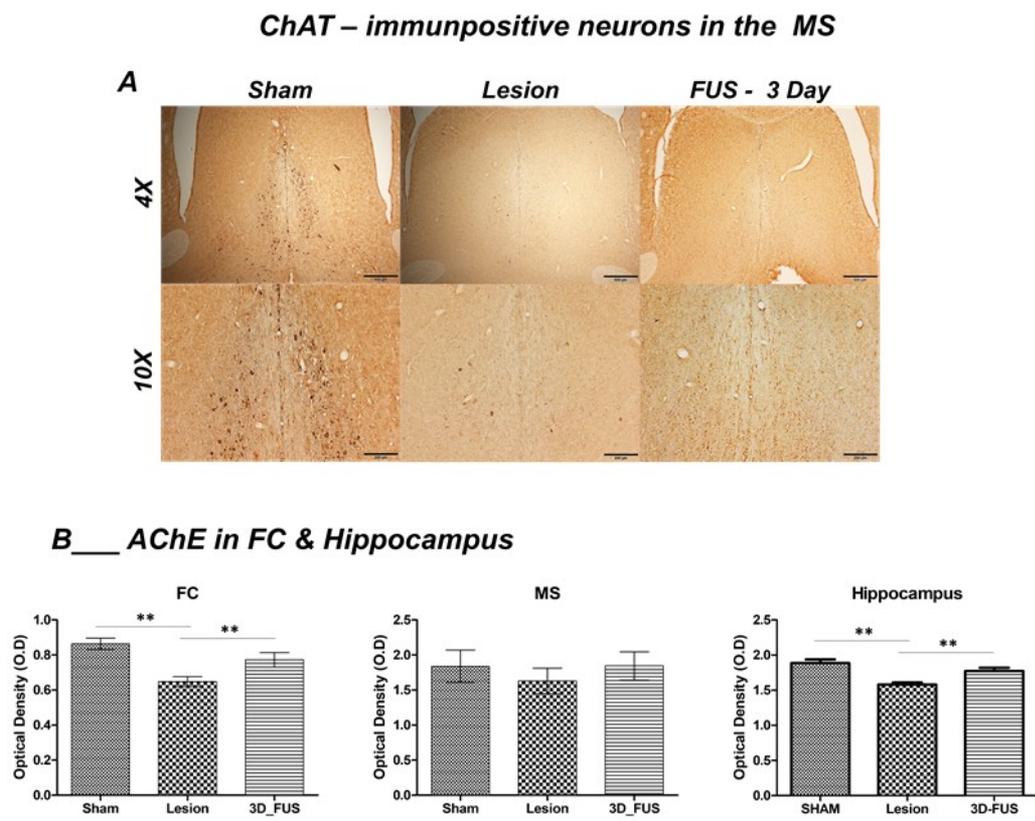
3.2.3 신경재생(Neural regeneration)

알츠하이머병에 대한 미세기포 주입 집적 초음파 치료의 효과가 연구되며 알츠하이머병 외의 퇴행성 신경 질환에 대한 치료효과에 대한 연구가 시작되었다. 집적 초음파를 이용한 신경계 치료 가능성은 이미 1950년 대부터 제시되어 왔으나, 미세기포 주입 집적 초음파 치료가 각광을 받으며 이를 이용한 연구가 진행되고 있으며, 주로 정상 소형동물에서 신경재생 및 발생에 관한 연구들이 이루어져 왔다. 최근에는 질병 모델에서의 미세기포 집적 초음파 치료의 효과에 대한 연구가 시작되었으며 그 주된 목표 질환으로는 퇴행성 뇌질환이 대두되고 있다.

이러한 사실을 바탕으로 본 연구팀에 의하여 진행된 연구 결과에서 콜린성 신경세포 부분손상 모델에 이 초음파 치료를 적용한 결과에 따르면, 행동 실험상에서 인지행동의 유의미한 호전이 관찰되었으며, 이는 아세틸콜린 분해효소의 활성도 증가가 관찰됨에 따라 아세틸콜린의 활성도 증가와 관계있을 것으로 추정되었다. 흥미로운 점은 아세틸콜린의 활성도 외에 Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF) 같은 신경 재

생 인자들도 같이 증가하였다는 점인데, 이는 미세기포 집적 초음파 치료가 신경재생에도 효과가 있음을 입증하는 결과로, 추후 여러 원인에 의한 신경손상이 발생 하였을 경우 미세기포 주입 집적 초음파 치료가 신경의 회복에 도움을 줄 수 있음을 추정할 수 있게 한다(그림 15).

그림 15 (A) 192 IgG-saporin에 의한 치매 유발 동물 모델에서 집적 초음파 조사 후 콜린성 신경세포의 변화 및 (B) 항콜린분해 효소 활성도 변화. 미세기포 주입 집적 초음파 치료 후 정상 수준에 근접하게 회복되는 현상이 관찰된다



(shin et al Paper submitted, 세브란스병원).

3.2.4 줄기세포치료

줄기세포치료는 신체의 손상된 세포를 대체하여 재생시킬 수 있는 주요한 치료법으로 대두되었다. 이러한 치료 개념이 가장 잘 맞는 것으로 1형 당뇨병 환자에서 췌장을 재생시켜 질병을 치료하는 것과 손상된 신경

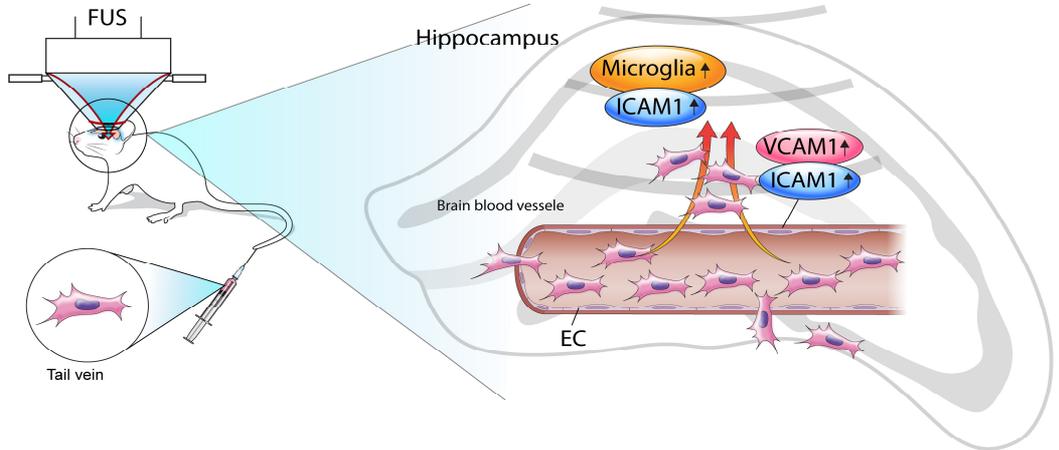
세포를 재생시켜 뇌기능을 복원시키는 것이 대두되었고, 따라서 신경계 질환에 대한 줄기세포 치료는 많은 연구가 이루어져 있다. 가장 많이 이루어진 신경계 질환 중 하나로 파킨슨병을 꼽을 수 있다. 파킨슨병은 도파민 분비 신경세포의 사멸에 의해 생긴다고 알려져 있어 신경 줄기세포를 이식하여 도파민 분비 신경세포를 대체하여 병을 치료 할 수 있을 거라는 개념 하에 연구가 진행되었으며, 이미 20세기 말 미국과 유럽에서 인체를 대상으로 한 임상 시험이 진행되었다. 그 결과 비록 유효성 입증이나 안전성 입증에는 실패하였지만, 보다 개량된 줄기세포를 개발하여 뇌에 침투 또는 이식함으로써 뇌질환을 치료하려는 노력은 지속되고 있고 최근 본 연구팀도 그러한 동물연구 결과를 발표한 바 있다(Cho et al 2018).

줄기세포를 이용한 신경계 질환의 치료에서 큰 걸림돌 중 하나는 줄기세포를 이식하는 방법이다. 줄기세포를 이식하는 방법은 크게 혈관 내 주입, 뇌척수액을 통한 이식, 수술을 통한 뇌 내 직접 이식이 있는데, 혈관 내 주입하는 방법은 뇌혈관장벽이라는 구조물로 인하여 이식 효율이 타 장기에 비해 현저히 떨어지는 문제점이 있으며, 수술을 통한 이식은 수술에 따른 합병증의 위험과 국한된 부위에만 이식이 가능하다는 한계가 있어 인체에 적용하기에 장애가 된다. 이를 극복하기 위해 최근에는 뇌에 삽입용 카테터를 이식하고 그곳을 통하여 주기적으로 줄기세포를 이식하는 시도가 있으나 유효성 검증에는 아직 성공하지 못한 상태이다.

실제로 손상된 심장이나 콩팥 조직에 적용하면 줄기세포가 모이는 현상이 관찰되기도 하였고, 치아 조직에 이식하면 줄기세포가 치아 세포로 분화하는 현상이 관찰되기도 하였으며, 이러한 결과를 바탕으로 대뇌에도 줄기세포 이식의 가능성이 대두되었다. 최근 미세기포 주입을 집속 초음파 치료가 줄기세포 전달에 영향을 줄 수 있다는 연구는 2000년대 들어 보고되기 시작하였고, 미세기포 주입을 통한 집속 초음파 조사 치료를 한 상태에서 줄기세포를 혈관 내에 주입하면 줄기세포가 뇌 내로 들어가는 현상이 관찰되었는데, 초기 이 연구들은 집속 초음파에 의해 혈관이 손상된 것이 발견되어 손상된 혈관을 통해 줄기세포가 이식되었을 가능성이 제기되어 큰 주목을 받지 못하였다. 하지만 이후 미세기포 주입 집속 초음파 조사에 의해 여러 줄기세포 유도 관련 인자가 분비됨이 밝혀지고, 이러한 줄기세포 유도 물질에 잘 반응하는 중간엽 줄기세포가 손상된 신경계의 염증반응 조절 및 신경 재생 증진에 도움을 준다는 결과가 보고됨에 따라 이 치료법을 이용한 중간엽 줄기세포 등 다양한 줄기세포의 대뇌이식에 관한 연구가 진행되고 있다.

본 세브란스 신경외과 연구팀에서도 정상 쥐의 대뇌에 미세기포 집속 초음파 노사 처치를 한 후 중간엽 줄기세포를 이식해본 결과, 그렇지 않은 대조군에 비해 약 3배 이상 줄기세포 이식 효율이 증가함을 관찰하였으며, 이는 세포 유도 물질인 세포 간 부착물질의 활성화와의 연관성이 있음이 관찰되었다(그림 16).

그림 16 미세기포 주입 집적 초음파 조사에 의한 세포부착물질 활성화 및 줄기세포 혈관 외 이동 모식도



(Lee et al Paper in preparation)

현재 줄기세포의 이식 효율이 증가됨은 미세기포 주입 집적 초음파 조사에 의해 일시적 염증반응이 유발되고 이에 의한 줄기세포 이식 효율 증대, 다른 줄기세포 유도 관련 물질의 표현 증가 등 다양한 기전이 보고되고 있으며, 이러한 사실들을 종합해 볼 때 미세기포 주입 집적 초음파 조사가 줄기세포의 뇌 신경계 이식의 효율 향상에 큰 도움이 될 수 있을 것이라고 추정된다(O'Reilly et al 2018).

3.2.5 면역 치료 및 유전자 치료

뇌신경계의 면역 기능에 대해서는 많이 알려진 바가 없으며, 일반적으로 미세아교세포(microglia)라는 면역 세포가 존재하며, 이 세포에 의해 뇌신경계의 면역 반응이 조절되고 있다고만 추정되었다. 하지만 최근 들어 뇌에도 림프계와 같은 면역계가 존재한다는 주장이 나오고 있으며, 혈관 순환계에 존재하는 면역 세포가(특히 병적인 상황에서) 뇌질환의 면역 반응에 주요한 역할을 한다는 연구들이 속속 보고되고 있다. 이러한 근거를 바탕으로 퇴행성 신경질환에 대한 면역 치료에 관한 연구가 시행되고 있는데, 대표적인 방법으로는 특정 병원 물질에 대한 항체를 주입하여 병원 물질을 제거하는 방법들이 연구되고 있다(Sevigny et al 2016). 최근 발표된 기초 동물 연구에 의하면 시신경 신경염 소형동물 모델을 만들기 위해 AQP4-IgG을 미세기포 주입 집적 초음파 조사를 적용하여 효율적인 동물 모델을 만드는데 사용하였음을 보고하였는데 (Yao et al 2019), 이는 알츠하이머병 모델에서의 타우 단백질 항체 주입과 같은 다른 신경계 질환의 치료

를 위한 면역 치료의 효율성 증대를 목적으로 미세기포 주입 집적 초음파 적용의 가능성이 조금씩 높아지고 있는 것으로 사료된다.

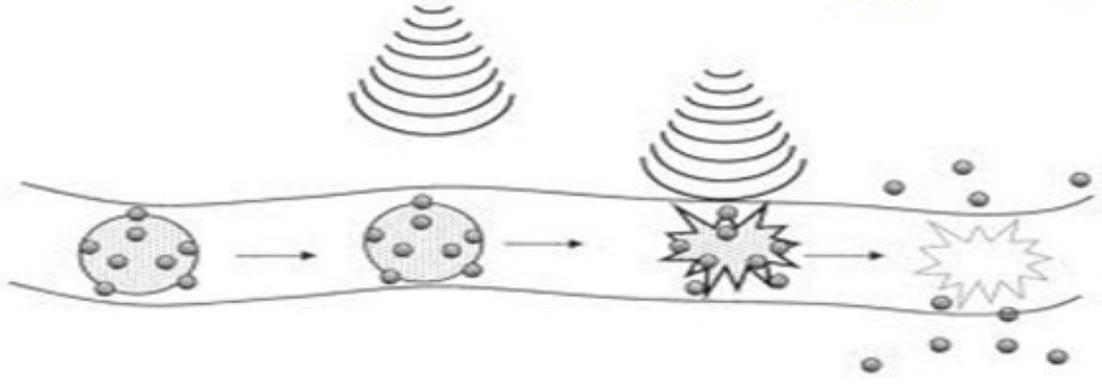
유전자 치료 또한 신경계 질환의 유망한 치료법 중 하나로 대두되고 있는데, 특히 최근 유전자 가위 기법이 도입되면서 이전에 비해 보다 정확하고 유효성 높은 유전자 치료제 개발이 가능해 짐에 따라 많은 관심을 받고 있다. 유전자 치료를 위해서는 특이 유전자를 목표부위로 전달해야 하는데, 그 방법으로 바이러스성 전달체를 이용하거나 플라스미드 등 비(非)바이러스성 전달체를 이용하는 방법 등이 알려져 있다. 하지만 이러한 방법들을 이용한 뇌신경계 치료의 문제점은 역시 이러한 전달체가 대뇌 조직으로 쉽게 침투하지 못한다는 점에 있다. 이러한 뇌신경계 질환에 대한 유전자 치료의 한계점을 극복하기 위해 미세기포 주입 집적 초음파 뇌치료가 유전자 전달 증진에 효과가 있을지에 대한 연구가 시작되었으며, 최근 시행된 뇌종양 모델에 폴리머 부착 바이러스 전달체를 이용한 유전자 치료 예비 실험 결과를 보면 정맥 주입한 경우에 비해 약 2배 이상 유전자 전달이 잘 됨을 관찰할 수 있어서, 앞으로 유전자 치료의 뇌신경계 치료 적용에 미세기포 주입 집속 초음파 치료가 역할을 할 수 있을 것으로도 기대된다(Xhima et al 2018).

3.3 집속 초음파 뇌질환치료의 향후 발전 방향

3.3.1 미세기포(microbubble) 내 물질 전달

집속 초음파를 이용하여 원하는 신경계 부위에 물질을 전달하기 위해서는 비관성 공동화 현상을 이용한 뇌혈관장벽 개방 현상을 이용하게 된다. 관성 공동화 현상은 기포가 터지면서 발생하는 에너지가 혈관 손상 등 조직 손상을 유발할 수 있다는 걱정에서 관성 공동화 현상이 생기지 않는 정도의 에너지만을 조사해서 이를 조절하였는데, 만약 관성 공동화 현상의 안전성을 유지할 수 있게 된다면, 미세기포 내 특정 물질을 삽입하여 원하는 부위에 전달하는 기술을 생각할 수 있을 것이다. 일반적으로, 미세 기포는 지질단층 또는 지질이중층 구조로 되어있는데, 이러한 기포의 껍질에 특정 물질을 부착시킬 수 있다면 보다 적은 용량의 주입을 통해서도 큰 효과를 유발할 수 있을 것으로 기대되며, 이는 전신 독성이 큰 물질이거나 생산 가격이 비싼 물질을 뇌신경계로 전달해야 할 때 보다 빛을 발할 것으로 생각된다. 이를 위해서는 미세기포 제작 기술, 특히 약물이나 나노 소자 등의 물질의 미세기포 부착 기술, 집적 초음파 조사 기술 등 여러 기술이 융합하여 연구될 때 가능할 것으로, 앞으로 이에 대한 융합 연구가 필요할 것으로 보인다(그림 17).

그림 17 미세기포에 특정 물질을 부착 시킨 후 목표 부위에 전달하는 모식도



(세브란스병원)

3.3.2 집속 초음파 조사 기술의 발전

현재 일반적으로 사용되고 있는 집적 초음파 조사는 주로 단초점 변환기(transducer)를 이용하여 이루어지고 있다. 인체용으로 사용되고 있는 집적 초음파 기기도 1,024개의 transducer를 가지고 있지만, 주로 고에너지 집중에 의한 열 응고 현상을 유발해야하기 때문에 초점은 한부위로 모아져 있다. 하지만, 뇌혈관장벽 개방을 위한 집적 초음파 조사는 이와 다르게 적은 에너지만으로도 치료 효과를 거둘 수 있기 때문에 한곳으로 집중된 고에너지가 필요 없으며, 여러 부위를 목표부위로 하여 치료를 해야 할 경우가 많아 고에너지 단초점 transducer 보다는 저에너지 다초점 transducer가 더 유용할 수 있다. 현재 이러한 다초점 transducer 개발에 대한 연구가 진행되고 있지만 인체에 적용하기 위해서는 다초점 다중 부위 모니터 기술 개발이 선행되어야하므로 이에 대한 연구 개발이 필요할 것으로 보이며, 이러한 기술이 개발된다면 집속 초음파의 비열성 효과를 이용한 뇌치료 기술 적용이 한층 더 수월해 질 수 있을 것으로 기대된다.

3.3.3 집속 초음파용 뇌 영상 모니터링 기술 및 영상 기반 두부 위치 모니터링 기술 개발

모든 치료에는 안전성을 담보할 수 있는 장치가 필요하듯, 집속 초음파 뇌치료 또한 안전성 모니터 기술이 필요하다. 현재 집적 초음파 뇌치료에 사용되는 생체 반응은 열성 반응을 이용한 것으로 뇌 자기공명영상 온도 측정기술의 개발에 힘입어 이 치료가 가능하게 되었다. 하지만, 뇌혈관장벽 조절을 위한 집속 초음파 조사는 비열성 생체반응을 이용한 치료법으로 열 영상 기법을 안전성 모니터링을 위해 사용할 수 없으며 다른 방법이 사용되어야 한다. 현재에는 미세기포의 초음파 조사에 의한 공진 현상을 측정함으로써 간접적

으로 생체반응을 모니터링하고 있으나 이러한 방법만으로는 정확한 생체 반응을 모니터링 할 수 없으며, 보다 진보된 영상 기술의 개발이 필요할 것으로 사료된다.

또한, 단회 치료만 필요로 하는 열성 생체반응을 이용한 집속 초음파 치료와는 다르게 뇌혈관장벽 조절을 위한 집속 초음파는 그 적응증에 따라 횟수의 차이는 있을 수 있으나, 단회 치료로 끝나는 경우는 드물 것으로 추정된다. 현재 뇌응고술의 경우 정밀한 부위를 단회 치료로 끝내기 때문에 두부를 틀로 고정하고 치료를 시행, 정확도 면에서는 큰 장점이 있으나 시술 받는 환자가 심한 고통을 느끼게 되어 다회 치료를 시행할 때에는 좋은 방법이라 할 수 없다. 유사하게 다회 치료를 시행해야 하는 방사선 치료나 감마나이프 방사선 수술의 경우 환자 머리를 틀로 고정하지 않고 환자 맞춤형 마스크만 쓰고 시술 중 영상 기반 위치 모니터링을 시행하며 위치 보정을 하고 치료하는 방법을 채택하고 있다. 또한 뇌수술 시에 신경 내비게이션 시스템의 도움을 받아 수술하는 것이 일상화 된 현실을 생각하면, 이러한 두부위치 모니터링 기술 및 보정 알고리즘 개발은 집적 초음파의 비열성 생체반응을 이용한 치료법을 적용하는데 큰 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다(그림 18).

그림 18 현재 임상에서 쓰이고 있는 최신행 감마나이프 방사선 뇌수술 장비 (Gamma knife ICON®, Elekta, Sweden) 치료 장비에 Cone beam CT 및 위치 추적 레이저 장치가 부착되어 있어 실시간으로 환자 두부 위치를 추적 보정할 수 있다



(세브란스병원 설치 장비).

IV 결론

현대 의학의 발전은 치료의 유효성과 더불어 환자의 안전성을 최고 가치로 여기며 발전하여 왔다. 최근 전 세계가 초고령화 사회에 접어들면서 신경계 질환도 뇌출혈, 뇌종양과 같은 뇌 자체의 심각한 기질적 병변의 치료에 매달린 과거와 달리 이제는 생명을 위협하는 심각한 기질적 병변이 아닌 만성적인 그리고 진행성 신경계 질환, 즉, 눈으로 보이지 않는 마이크로세계의 미세한 뇌의 신경 생리적 변화에 의하여 발생하는 수많은 난치성 신경계 질환에 관심을 가지게 되었다. 그러한 질환을 다루는 신경외과의 주요 영역인 기능신경외과학의 발전이 최대 급선무이자 가장 중요한 연구 분야로, 전 세계의 뇌 연구소가 경쟁적으로 발전하고 있는 것이 국외의 현실이다. 하지만 아직 우리나라는 이러한 난치성 기능성 뇌질환의 수술법 연구는 차치하고 뇌의 임상과 관련된 기본적 융합 연구에 대한 정부의 지원과 기업의 관심도 매우 부족한 상황이다.

무엇보다도 인류의 소망인 장수와 건강한 삶의 유지에 현재 기능신경외과 영역의 역할은 날로 커져가고 있고, 이를 통한 새로운 치료법 및 기술을 위한 새로운 치료 장비의 개발이 전 세계의 과학자와 의학자들이 불철주야로 연구를 진행하고 있는 실정이다.

현재 집속 초음파 뇌수술은 이러한 새로운 기능성 뇌질환의 새로운 수술적 치료로서의 안정성과 효율성, 그리고 과거 해결할 수 없었던 뇌암, 치매 등 새로운 영역에까지 뇌혈관장벽의 제어 등을 통하여 질병 극복 치료의 가능성에 도전하는 혁신적 수술 방법이자 새로운 대안으로 여겨지고 있다. 장차 현재 임상에서 응용되고 있는 집속 초음파의 열성 생체반응을 이용한 수술치료법 외에 뇌혈관장벽 제어와 같은 비열성 반응을 이용한 치료법에 대한 연구가 활발히 진행되리라 기대되며, 이러한 혁신적 집속 초음파 뇌수술법은 초고령 사회와 더불어 인류가 가장 고통 받고 있는 치매와 파킨슨병 뿐 아니라 현재 불치의 병인 뇌암에 이르기까지 수많은 난치성 신경계 질환 치료에 획기적 전환점을 마련해주는 발판을 제공할 가능성이 높다 저자는 판단한다.

저자_ 장진우 (Jin Woo Chang)

• 학력

연세대학교 신경외과학 박사
연세대학교 신경외과학 석사
연세대학교 의학 학사

• 경력

現) 연세의료원 신촌세브란스 신경외과학교실 교수
現) 아시아 태평양 정위기능신경외과학회 상임이사
現) 국제복원신경외과학회 상임이사
現) 세계정위기능신경외과학회 부회장 겸 차기회장
前) 대한뇌신경장애연구학회 회장
前) 대한치료초음파학회 초대회장
前) 대한신경외과학회 이사장

참고문헌

- 1) Alkins RD, & Mainprize TG. (2018). High-intensity focused ultrasound ablation therapy of gliomas, *Progress in Neurological Surgery* 32, 39-47.
- 2) Burgess A, Ayala-Grosso CA, Ganguly M, Jordao JF, Aubert I, & Hynynen K. (2011). Targeted delivery of neural stem cells to the brain using MRI-guided focused ultrasound to disrupt the blood brain barrier, *PLoS One* 6(11), e27877.
- 3) Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, Gwinn R, Witt J, Tierney TS, Cosgrove GR, Shah BB, Abe K, Taira T, Lozano AM, Eisenberg HM, Fishman PS, & Elias WJ. (2018). A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up, *Annals of Neurology*, Jan 83(1), 107-114.
- 4) Chang WS, Jung HH, Zadicario E, Rachmilevitch RI, Tlusty T, Vitek S, & Chang JW. (2016). Factors associated with successful magnetic resonance guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull, *Journal of Neurosurgery* 124, 411-416.
- 5) Cho JS, Lee J, Jeong DU, Kim HW, Chang WS, Moon J, & Chang JW. (2018). Effect of placenta derived mesenchymal stem cells in a dementia rat model via microglial mediation: a comparison between stem cell transplant methods, *Yonsei Medical Journal* 59(3), 406-415.
- 6) Colloids Surf B. (2018). *Biointerfaces*. Aug 1, 168, 83-93.
- 7) Cooper I. (1954). Surgical alleviation of parkinsonism: effects of occlusion of the anterior choroidal artery, *Journal of the American Geriatrics Society* 11, 691-718.
- 8) Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, & Chang JW. (2016). A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor, *The New England Journal of Medicine*, Aug 25, 375(8), 730-9.
- 9) Hsu PH, Lin YT, Chung YH, Lin KJ, Yang LY, Yen TC, & Liu HL. (2018). Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening Enhances GSK-3 Inhibitor Delivery for Amyloid-Beta Plaque Reduction, *Scientific Reports* 8(1), 12882.

- 10) Huang Y, Alkins R, Schwartz ML, & Hynynen K. (2017). Blood brain barrier opening by MR guided focused ultrasound: preclinical testing on a trans-human skull porcine model, *Radiology* 282, 123-130.
- 11) Hynynen, K., McDannold, N., Vykhodtseva, N. & Jolesz, F.A. (2001). Non-invasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits, *Radiology* 220, 640-646.
- 12) Jolesz FA, Hynynen K, McDannold N, & Tempny C. (2005). MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: A noninvasive image-guided surgery, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 13, 545-560.
- 13) Jordão JF, Thévenot E, Markham-Coultes K, Scarcelli T, Weng YQ, Xhima K, O'Reilly M, Huang Y, McLaurin J, Hynynen K, & Aubert I. (2013). Amyloid- β plaque reduction, endogenous antibody delivery and glial activation by brain-targeted, transcranial focused ultrasound, *Experimental Neurology* 248, 16-29.
- 14) Jung HH, Kim SJ, Roh D, Chang JG, Chang WS, Kweon EJ, Kim CH, & Chang JW. (2015). Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a proof-of-concept study, *Molecular Psychiatry*, Oct, 20(10), 1205-1211.
- 15) Jung NY, & Chang JW. (2018). Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Neurosurgery: Taking Lessons from the Past to Inform the Future, *Journal of Korean Medical Science* 33(44), e279.
- 16) Jung NY, Park CK, Kim M, Lee PH, Sohn YH, & Chang JW. (2018). The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a Phase I clinical trial, *Journal of Neurosurgery* 1, 1-9.
- 17) Kim SJ, Roh D, Jung HH, Chang WS, Kim CH, & Chang JW. (2018). A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up, *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, Aug, 43(5), 327-337.
- 18) Lane CA, Hardy J, & Schott JM. (2018). Alzheimer's disease, *European Journal of Neurology* 25, 59-70.
- 19) Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, Huang Y, Lam B, Masellis M, Herrmann N, Heyn C, Aubert I, Boutet A, Smith GS, Hynynen K, & Black SE. (2018).: Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound, *Nature Communications*, Jul 25, 9(1), 2336.

- 20) Lynn JG, & Putnam TJ. (1944). Histological and cerebral lesions produced by focused ultrasound, *The American Journal of Pathology* 20(3), 637-649.
- 21) Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, & Miller AG. (1942). A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology, *Journal of General Physiology* 26(2), 179-193.
- 22) Oberoi RK, Parrish KE, Sio RR, Mittapalli RK, Elmquist WF, & Sarkaria JN. (2016). Strategies to improve delivery of anticancer drugs across the blood brain barrier to treat glioblastoma, *Neuro-oncology* 18(1), 27-36.
- 23) O'Reilly MA, & Hynynen K. (2018). Ultrasound and Microbubble-Mediated Blood-Brain Barrier Disruption for Targeted Delivery of Therapeutics to the Brain, *Methods in Molecular Biology* 1831, 111-119.
- 24) Ram Z, Cohen ZR, Harnof S, Tal S, Faibel M, Nass D, Maier SE, Hadani M & Mardor Y. (2006). Magnetic resonance imaging-guided, high intensity focused ultrasound for brain tumor therapy, *Neurosurgery* 59(5), 949-955.
- 25) Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold M, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, & Sandrock A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease, *Nature* 537(7618), 50-56.
- 26) Shen W, Anastasiadis P, Nguyen B, Yarnell D, Yarowsky PJ, Frenkel V, & Fishman PS. (2017). Magnetic enhancement of stem cell targeted delivery into the brain following MR guided focused ultrasound for opening the blood brain barrier, *Cell Transplantation* 26(7), 1235-1246.
- 27) Shin J, Kong C, Cho JS, Lee J, Koh CS, Yoon MS, Na YC, Chang WS, & Chang JW. (2018). Focused ultrasound-mediated noninvasive blood-brain barrier modulation: preclinical examination of efficacy and safety in various sonication parameters, *Neurosurgical Focus* 44(2), E15.
- 28) Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, & Zlokovic BV. (2019). Blood brain barrier: from physiology to disease and back, *Physiological Reviews* 99(1), 21-78.
- 29) Timbie KF, Mead BP, Price RJ. (2015). Drug and gene delivery across the blood brain barrier with focused ultrasound, *Journal of Controlled Release* 219, 61-75.

- 30) Xhima K, Nabbouh F, Hynynen K, Aubert I, & Tandon A. (2018). Noninvasive delivery of an α -synuclein gene silencing vector with magnetic resonance-guided focused ultrasound, *Movement Disorders* 33(10), 1567-1579.
- 31) Yao X, Adams MS, Jones PD, Diederich CJ, & Verkman AS. (2019). Noninvasive, Targeted Creation of Neuromyelitis Optica Pathology in AQP4-IgG Seropositive Rats by Pulsed Focused Ultrasound, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 78(1), 47-56.



02

기능성 의료영상 조영제 : 현황 및 발전현황

이학종 (서울대학교 의과대학 영상의학교실 교수)

I 서론

조영제란 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging: MRI), 컴퓨터 단층 촬영(Computer Tomography: CT), X-선 검사기기, 초음파 등 영상 진단기기에서 위, 장관, 혈관, 뇌척수강, 관절강 등에 투입하여 영상기기에서 조직이나 혈관을 잘 볼 수 있도록 각 조직 영상의 대조도를 크게 해주는 약품이다. 따라서 조영제를 사용함으로써 생체 구조나 병변을 주위와 잘 구별할 수 있게 해주어 진단적 가치를 향상시켜준다.

조영제의 구비조건은 주위조직과의 적절한 대조도를 형성해야 하고, 인체에 무해·무자극이어야 하며, 불쾌한 맛·냄새·빛깔이 없는 생화학적으로 안정된 물질이어야 한다.

또한 가능한 소량만으로 조영에 필요한 농도를 얻을 수 있어야 하고, 적절한 지속성을 가지며, 목적장기에 신속하고 쉽게 주입될 수 있어야 하고, 목적장기의 조영에 적절한 점도를 가져야 하며, 검사 후 신속히 체외로 배설 또는 제거되기 쉬운 물질이어야 한다.

각 조영제의 주요 성분은 사용되는 영상기기의 특성에 따라 다른데, 컴퓨터 단층 촬영이나 X-선 발생장치의 경우에는 요오드 성분 혹은 바륨이 주요 성분이고 자기공명영상의 경우에는 가돌리늄(gadolinium) 조영제가 사용된다. 초음파의 경우에는 육불화황(SF₆) 혹은 과불화프로판(C₃F₈) 등의 기체가 포함된 미세기포(micro-bubble)가 조영제의 역할을 하게 된다.

최근에는 나노기술의 발전에 힘입어 특정 영상의 대조도를 높이는 조영제의 기능 외에 특정 질환 세포를 타겟팅(targeting) 하거나 혹은 약물을 전달하는 기술에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 본고에서는 기존의 진단 목적의 조영제의 기능뿐만 아니라 약물전달, 혹은 종양 선택적 조영제의 연구 현황에 대해서 논하고자 한다.

II 본론

1 초음파 조영제

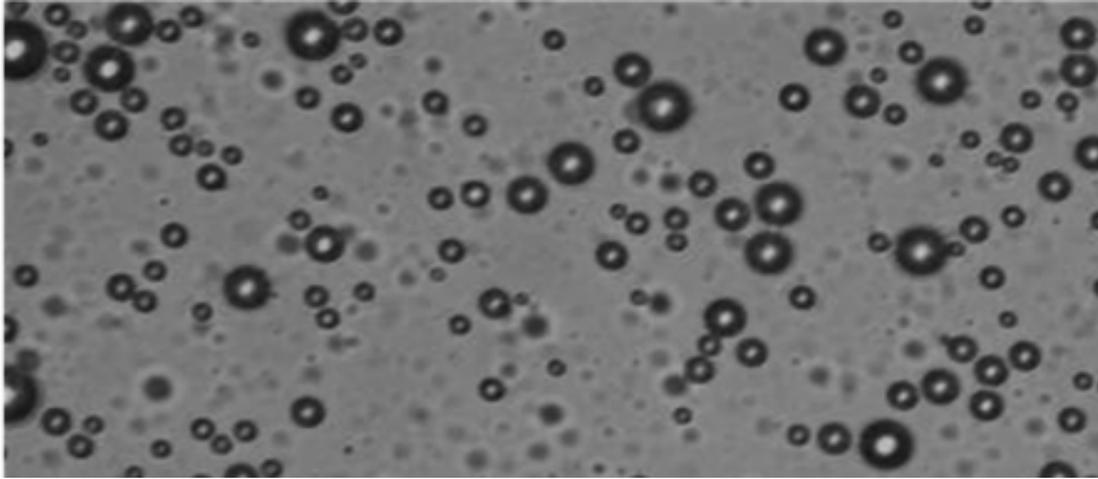
1.1 초음파 조영제란?

초음파 영상의 원리는 초음파 탐촉자를 이용하여 초음파를 발생시켜서 반사되어 나오는 초음파를 수신하여 영상으로 재구성하는 원리이다. 초음파 영상 검사가 다른 분자영상 검사에 비해서 가지는 장점은 높은 시간적, 공간적 해상력을 보이며, 비침습적이고, 실시간으로 검사가 가능하며, 상대적으로 저렴한 비용 및 방사선이 없다는 점 등이다. 이러한 장점 때문에 초음파 영상 검사법은 앞으로 종양의 영상화나 새로운 약물의 개발 등에서 전임상 연구에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 기대되고, 앞으로 미래의 임상적인 활용도도 높아질 것으로 기대하고 있다.

한편, 초음파 영상에서 사용되는 조영제는 일명 미세기포(micro-bubble)라고도 이야기하는데, 미세기포를 이용한 초음파 조영 영상 기법은 초음파로 미세기포 사이의 비선형적 에코를 이용하여 영상을 생성하는 기법을 이야기하며, 미세혈관 구조물의 혈관, 부피, 혈류 등을 정성적으로 분석할 수 있고 또한 인체에 무해하다는 장점이 있다.

현재 임상적으로 사용되고 있는 미세기포의 크기는 약 1~10마이크로미터(μm) 정도의 크기를 가지고 외부 껍질과 내부의 기체로 구성된다. 외부 껍질 부분은 인지질 혹은 변성된 알부민으로 구성되며 그 내부는 약 20~200나노미터(nm) 두께의 변성된 알부민 혹은 인지질로 구성되고, 그 내부의 기체는 육불화황(sulfur hexafluoride) 혹은 퍼플루오로프로페인(perfluoropropane) 가스 등이 사용된다(그림 1).

그림 1 초음파조영제인 미세기포의 현미경 사진. 미세기포는 약 1~10마이크로미터 크기를 가지는 가스를 포함하는 인지질 구조체이다.



미세기포의 크기는 적혈구와 거의 유사하기 때문에 혈관 내에서만 존재하게 된다. 미세기포의 반감기는 약 20분 정도로 알려져 있어서 비교적 짧은 시간에 분해된다. 분해된 후 가스는 마치 우리 몸의 이산화탄소가 빠져나가듯이 폐를 통하여 빠져나가게 되고, 미세기포의 껍질을 이루는 인지질 성분들은 우리 몸의 중요한 배출 시스템 중의 하나인 세망내피계(reticuloendothelial system: RES)를 통하여 배출되게 된다.

1.2 기계지수(Mechanical Index: MI)의 정의와 의미

기계지수는 초음파 주파수의 제곱근으로 나눈 최대 희박 압력(Peak Rarefactional Pressure)으로 정의된다. 즉, $MI = p - / \sqrt{fc}$ ($p -$: 최대 희박 압력, fc : 펄스의 중심 주파수)로 표현 될 수 있다.

임상에서 사용되는 초음파기기에서 기계지수는 대개 0.1에서 2.0 사이를 보이게 되는데, 이러한 기계지수의 설계 계산은 상당히 복잡하고 영상 모드나 초음파기기 제조회사에 따라 그 값이 달라질 수 있다.

0.2 이하의 낮은 기계지수에서 미세기포는 선형 진동(linear oscillation)을 보이게 되는데, 이 경우에는 특별히 초음파 조영제에 의한 신호의 증가를 보이지는 않는다. 기계지수가 0.2~0.5 사이인 경우에 미세기포는 비선형 진동(nonlinear oscillation)을 보이게 되고, 이때 생기는 조화성 후방산란(harmonic back-scattering)에 의해서 초음파 조영제에 의한 산란을 보이게 된다. 대개 기계지수가 0.5 이상인 경우에는 미세기포가 파괴됨에 따라 혈관 내 기존의 초음파 조영제를 없애고 새로운 미세기포를 채우고자 하는 파열-재저류(disruption-replenishment) 영상에서 사용된다.

1.3 초음파 조영제의 분자영상에서의 이용

미세기포 초음파 조영제는 생체 내(in vivo) 연구를 하기에 좋은 몇 가지 장점을 가지고 있다. 우선 미세기포 초음파 조영제는 생체에 안전하며 특정 부위나 병변을 보여주는 데에 높은 민감도를 보이고, 미세기포의 내부에 항암제 등의 약물이나 유전인자를 포함할 수 있으므로 진단뿐만 아니라 약물 혹은 유전자의 전달에 사용될 수 있다는 잠재력이 있다. 또한, 초음파천공법(sonoporation)이라는 현상에 의해서 세포막의 투과도를 변화시켜 세포 바깥의 염색체나 약물, 혹은 다른 치료적인 물질을 세포 내로의 전달을 향상시킬 수가 있다.

미세기포 초음파 조영제는 크기가 약 1~10마이크로미터로 그 크기가 적혈구와 유사한 크기이다. 따라서 미세기포 자체는 혈관 내에서 존재하므로 혈관 내 조영제(intravascular contrast agent)의 역할을 하게 된다. 이에 미세기포 초음파 조영제는 혈관 신생 정도를 파악하는 데에 도움을 줄 수 있다(그림 2).



좌측사진: 37세 남성 환자의 CT에서 우측 신장에 양성종괴가 보인다.
 중간사진: 이 양성 종괴는 일반적인 초음파 사진으로는 격벽을 가지고 있는 양성종괴로서 이 양성종괴가 악성인지 양성인지 추측하기가 쉽지 않다.
 우측사진: 초음파 조영증강 모드에서 양성종괴 내의 격벽이 조영증강 됨을 알 수 있다. 따라서 이 양성종괴는 단순한 낭종이 아니라 악성종양의 가능성이 높은 양성종괴로서 실제로 이 환자는 수술 후 양성 신장 세포 암으로 진단되었다.

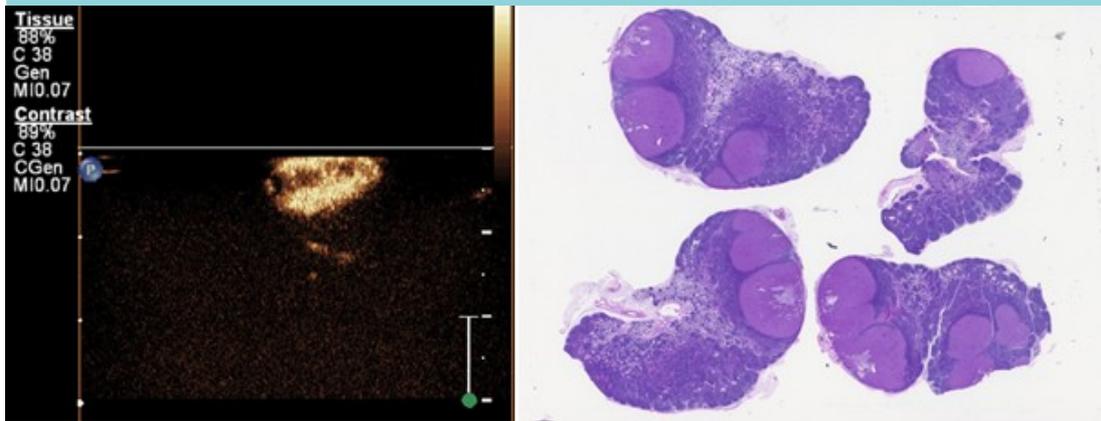
1.4 초음파 조영제를 이용한 감시 임파절(sentinel lymph node) 영상

기본적으로 미세기포 초음파 조영제는 정맥주사를 통하여 5~10분에 걸쳐서 주입을 하게 되지만 몇몇 동물을 대상으로 한 연구에는 초음파 조영제를 피하로 주사하여 림프관을 통해 흘러들게(drain) 하여 림프그래피(lymphography) 및 임파절의 조영에 사용한 연구들이 있다.

임파절의 영상 분석은 임상적으로 매우 중요한데, 특히 유방암이나 고환암 등의 종양에 있어서는 악성 종양 세포들이 전이하는 경우 종양 부위의 림프액을 drain 하고 그 림프액이 처음으로 도달하는 감시 임파절(sentinel lymph node)의 평가가 매우 중요하다. 특히 임상적으로 유방암의 감시 임파절의 평가는 매우 중요한데, 감시 임파절에 암세포가 있는지 없는지에 따라 유방암의 종괴만 제거할지(lumpectomy), 단순한 유방절제술(simple mastectomy)만 시행할지, 아니면 유방뿐만 아니라 그 부위의 근육 및 기타 조직들도 다 제거하는 근치적 유방절제술(radical mastectomy)을 시행할지가 결정되며, 수술 종류에 따라 수술 후 후유증 및 수술 부위의 deformity(변형) 등이 확연하게 차이 나게 된다.

저자의 연구실에서는 VX2라는 종양세포를 토끼의 다리에 피하 주사하여 VX2 종양 및 전이성 모델을 만들고 초음파 조영제를 뒷다리에 주입한 후, 약 5분 정도 마사지를 하여 초음파 조영제인 미세기포가 림프관 및 임파절을 조영하게 하였다(그림 3).

그림 3 VX2 토끼 암 모델에서의 전이성 임파절의 초음파 조영제 및 병리 소견



좌측사진: 초음파 조영제를 토끼의 뒷발에 피하 주사한 뒤의 초음파 조영 영상에서 정상적인 임파절 조직은 정상으로 조영 증가되지만 임파절 내부에 몇 개의 관류결손이 보인다.

우측사진: 그 임파절의 병리소견에서 초음파 조영 영상과 동일하게 몇 개의 전이 조직이 관찰된다.

임파절에 퍼진 종양들은 임파절에서 조영증강이 되지 않는 관류결손(perfusion defect)의 소견을 보였다. 앞으로의 전반적인 의학 패러다임이 최소 침습 수술 혹은 치료임을 고려해 볼 때 이러한 감시 임파절에 대한 영상의학적인 평가는 더욱 더 중요해질 것으로 사료된다.

1.5 표적 지향성 초음파 조영제

일반적인 혈관성을 보기 위한 초음파 조영제와는 달리 미세기포의 표면에 특정 탐색자를 부착하여 표적화 영상 기법에 표적 선택적 초음파가 사용될 수 있다. 미세기포를 염증이 있는 부위의 백혈구에 부착을 활성화 시킬 수도 있고, 혈전의 platelet IIb/IIIa에 부착할 수도 있다. 또한 최근에는 VEGFR2를 추적할 수 있는 항체를 부착한 미세기포를 이용하여 표적 선택적인 연구들이 진행되어, 실제로 임상 연구를 통해 양성 난소 종양과 악성 난소 종양, 그리고 양성 유방 종양과 악성 유방 종양에서의 KDR(kinase domain receptor) 발현 정도의 차이를 KDR targeting 미세기포를 이용하여 조영증강에서의 차이를 밝혔다. 이러한 연구는 이제까지 생검 등의 조직 검사를 통하여 알 수 있던 면역 조직의 화학적인 검사를 초음파와 같은 비침습적인 영상 검사를 통하여 알 수 있다는 점에서 큰 의미를 가진다고 할 수 있다.

하지만 이러한 표적 지향성 조영제는 상업화 되는데 많은 어려움이 있을 것으로 예상된다. 우선, 1) 긴 반감기를 가지고 있어야 하고, 2) 선택적으로 부착하고자 하는 항원 결정기에 부착되어야 하며, 3) 높은 대조잡음비(contrast-to-noise ratio)를 보여야 하며, 4) 독성이 없어야 하고, 5) 대량생산이 용이하고 임상적으로 사용 가능하여야 하며, 6) 현재 사용되는 의료장비에 쉽게 적용 가능하여야 하며, 7) 치료에까지 사용될 수 있어야 한다.

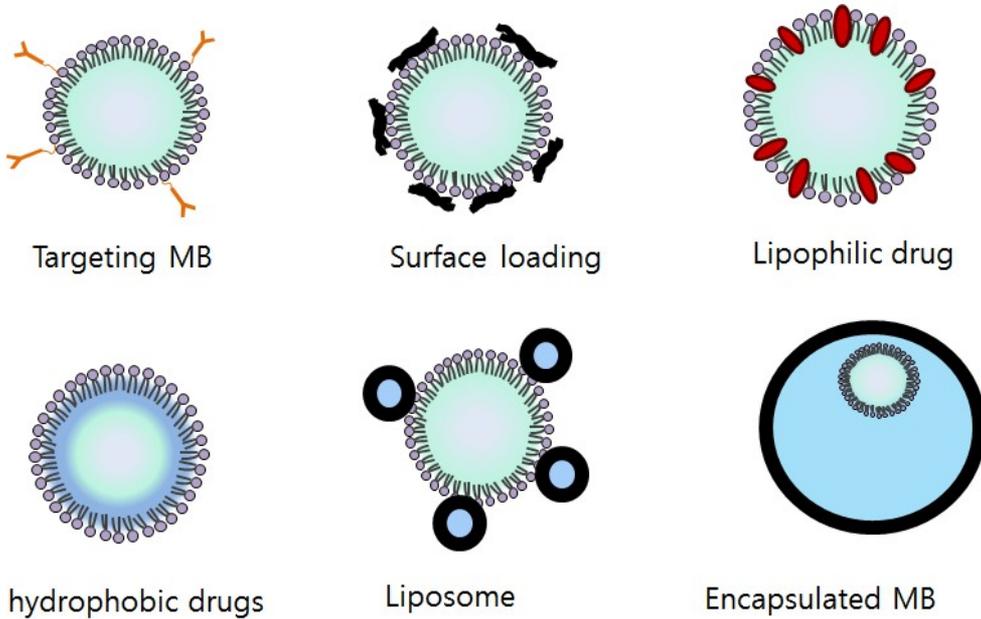
현재 표적 지향성 초음파 조영제의 임상 적용 가능성이 보이는 부분은 1) 심근, 동맥, 정맥 등에서의 혈전, 2) 근염 등의 염증성 변화, 3) 심장, 간, 신장 등의 이식 거부, 4) 심근 경색, 5) 대장암, 유방암, 전립선암 등의 표적 항원을 가진 종양, 6) 관절염, 감염 등의 염증성 변화, 7) 혈관 내 세포성장인자, 세포 간 접촉분자(Intracellular Cell Adhesion: ICAM) 등의 혈관 증식과 관련된 평가 등이다.

1.6 초음파 조영제를 이용한 약물 전달

미세기포 초음파 조영제는 앞에서 언급한 초음파의 에너지에 따라서 다른 반응을 보이게 된다. 낮은 기계 지수에서 초음파 조영제는 비선형 진동에 의한 안정공동화(stable cavitation)를 보이게 되는데, 이때에는 초음파 조영제의 역할을 하게 되지만 세포의 입장에서는 약간의 세포막을 자극하게 된다. 반면에 어느 정도 에너지가 높은 경우에는 관성공동화(inertial cavitation) 현상이 일어나서 강한 세포막의 방해(disturbance)를 일으키게 되고 깊은 침투(deep penetration)가 일어나게 된다. 이러한 안정공동화와 관성공동화에 의해 약물의 전달 효과가 증가된다.

약물을 전달시키기 위해서는 미세기포에 우리가 원하는 약물을 효과적으로 전달하기 위한 전략들이 필요하게 된다(그림 4).

그림 4 다양한 형태의 미세기포 모식도



상단 좌측: 타겟팅이 가능한 미세기포. 미세기포의 표면에 특정 바이오마커를 추적할 수 있는 리간드(ligand)를 붙여서 원하는 부위를 표적 할 수 있다.
 상단 중간: 음양 전하에 의한 전기적 결합을 한 미세기포 복합체. 음전하를 띄는 플라스미드(plasmid) 등은 양전하를 띄는 미세기포와 결합하면 효과적인 유전자치료를 전달할 수 있는 복합체가 될 수 있다.
 상단 우측: 지방친화성 약물을 담지하는 미세기포. 지방친화성 약물인 경우, 인지질과 함께 미세기포의 껍질을 이루는 복합체로 만들 수 있다.
 하단 좌측: 소수성 약물을 담지하는 미세기포 복합체. 소수성 약물인 경우 미세기포의 안쪽에 담지 할 수 있다.
 하단 중간: 리포솜(liposome)이 부착된 미세기포 복합체. 리포솜의 경우 미세기포의 표면에 부착될 수 있다.
 하단 우측: 액체상태의 작은 물방울 형태의 복합체. 이 복합체는 초음파 에너지를 받으면 기화 및 미세기포화 되어 초음파 조영제의 역할을 하게 된다.

예를 들어, 플라스미드(plasmid)의 경우에는 그 전하가 음전하 이므로 양전하의 미세기포는 자연스럽게 전기적 결합에 의해 미세기포의 표면에 치료제가 붙어있는 형태의 미세기포 복합체가 형성된다. 만약 지방 친화성인 약물인 경우에는 미세기포의 껍질의 성분인 인지질에 통합(integration) 시켜서 복합체를 형성할 수 있다. 반면에 소수성(hydrophobic)인 약물의 경우에는 미세기포의 내부에 위치시킬 수 있다. 그 외에도 리포솜(liposome) 형태의 약물이나 나노입자에 약물이 로딩(loading)되어 있는 경우에는 미세기포의 바깥 쪽에서 미세기포와 결합하는 형태의 약물 복합체를 만들 수 있다. 최근에는 보통의 경우 액체 상태로 있다가 초음파 에너지를 받으면 미세기포가 되는 작은 나노 물방울(nano-droplet)에 대한 연구들이 진행된 바 있다. 이들은 정맥 주입 시에는 액체 상태로 주입되어 온몸을 떠돌다가 초음파가 전달된 부위에는 초음파에

의해 자극되어, 기체인 미세기포 형태가 되고 액체 상태에서 우리가 원하는 치료제를 함유한 형태의 물방울을 만들 수 있다.

2016년에 Dimcevski 등은 매우 의미 있는 연구를 발표한 바 있다. 그들은 현재 임상적으로 허가받은 초음파 장비와 미세기포 초음파 조영제를 이용하여 뇌종양 환자들을 대상으로 겐시타빈(gemcitabin)이라고 하는 항암제의 전달을 증가시켜서 그 생존율이 의미 있는 차이가 있음을 보고한 바 있다.

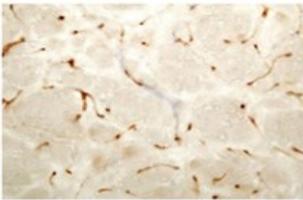
1.7 초음파 조영제를 이용한 뇌혈관 장벽(BBB)의 오픈닝

뇌혈관 장벽(Blood-Brain Barrier: BBB)은 뇌를 둘러싸는 환경이 일정하게 유지되어야 하고 이를 위해서 혈관과 뇌 사이에는 여러 생체 분자 및 이온의 통과를 엄격하게 제한하는 기능적 구조가 발달되어 있는데, 이를 BBB라고 한다. 뇌혈관 장벽을 이루는 요소는 혈관의 내피 세포, 혈관 기저막, 그리고 혈관을 둘러싸고 있는 성상세포(astrocyte)들이다. 뇌혈관을 이루는 내피세포는 다른 내피세포들의 형태구조와는 달라서, 밀착연접(tight junction)이 매우 발달되어 있다. 정상인 뇌세포에 있어서는 뇌혈관 장벽이 뇌를 보호하는데 도움이 되지만 뇌에 이상이 있는 경우에는 그를 치료할 수 있는 치료제가 뇌혈관 장벽에 의하여 충분히 도달할 수 없다는 점이 오히려 치료에 방해가 될 수 있다. 따라서 뇌혈관 장벽을 원할 때 열어주고 또 어느 정도 지나면 별다른 훼손 없이 닫을 수 있는 방법이 있다면 효과적인 뇌질환의 치료에 도움이 될 것이다. 미세기포와 집중 초음파를 효과적으로 이용하면 이처럼 뇌혈관 장벽을 효과적으로 열수 있다는 연구들이 지속적으로 발표되고 있다(그림 5).

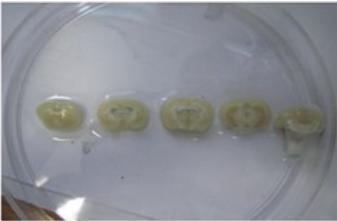
그림 5 초음파 조영제를 이용한 뇌혈관 장벽의 오픈닝

▶ MB : Sonovue

▶ US machine : Sonidel SP100



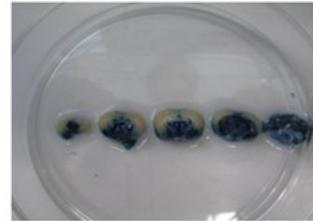
EBA, X 400



MB, no US



MB, 1 MHz 2W/cm2, for 6min



MB, 1 MHz 3W/cm2, for 10min

상단 우측: 실험용 쥐를 대상으로 하여 초음파를 조사하고 있는 사진.

하단 좌측: 미세기포는 주입하였지만 아무런 초음파를 조사하지 않은 쥐의 뇌는 에반스 블루 염색이 전혀 되지않아 뇌혈관 장벽이 열리지 않았음을 알 수 있다.

하단 중간: 미세기포를 주입하고 약한 정도의 초음파 에너지를 준 경우에는 쥐의 뇌가 약간의 푸른색을 띄어서 약간의 뇌혈관 장벽이 열렸음을 알 수 있다.

하단 우측: 미세기포를 주입하고 강한 정도의 초음파 에너지를 준 경우에는 쥐의 뇌에 매우 강한 푸른색 염색이 있어서 뇌혈관 장벽이 매우 열렸음을 추정할 수 있다.

정맥주사로 들어간 미세기포들이 뇌혈관에 도달해 있으면 외부에서 전해진 초음파 에너지에 의하여 안정공동화(stable cavitation)를 보이고, 이러한 안정공동화에 의하여 뇌혈관 장벽이 열려서, 뇌혈관 투과성이 증가한다. 만약 이런 기술들이 임상현장에 사용될 수 있다면 그야말로 혁신적인 뇌질환의 치료방법이 될 수 있을 것이다. 현재도 많은 학자들이 초음파기술을 이용한 뇌혈관 장벽 연구를 활발하게 진행하고 있다.

1.8 초음파 조영제를 이용한 면역치료

초음파 기술의 하나인 집속 초음파를 이용하면 면역치료의 효과를 높일 수 있다는 연구들이 꾸준히 발표되고 있다. 집속 초음파수술 재단(Focused Ultrasound Foundation: FUS)의 발표 자료에 의하면 초음파에 의해서 발생하는 열치료 효과에 의하여 응고괴사나 초음파의 기계적 효과(mechanical effect)에 의하여 충격파에 의한 조직의 파괴 등에 의하여 파괴된 세포에서의 종양 항원의 분비가 활성화 되어서 면역세포를 더욱 활성화하게 되고, 따라서 면역치료의 효과가 증가된다는 것이다. 거기에 미세기포가 혈관의 투과성을

증가시켜서 면역치료제 혹은 면역 세포의 종양 부위로의 침투를 증가시키게 된다. 최근 제약업계에서도 2024년에는 면역치료제의 연간 시장 규모가 약 170조원이 될 것이라는 전망과 함께 매우 화려한 각광을 받을 것으로 생각되며, 이러한 면역치료제의 효과를 초음파 및 미세기포가 시너지 효과를 낼 수 있을 것으로 기대한다.

1.9 광음향 초음파

‘광음향’은 번개가 치면 주변 물질이 빛을 흡수해 빛에너지가 열로 변하는 단계에서 물질이 팽창하며 음향을 발생시키는, 즉 결과적으로 빛이 음향으로 바뀌는 현상을 말한다. 이러한 현상은 이미 1880년에 Alexander Graham Bell에 의해 소개되었다. 어떤 조직이 레이저와 같은 고에너지 및 짧은 펄스를 가진 전자기광선에 노출되면 optical한 흡수를 일으키게 되고, 이러한 현상이 국소적인 가열현상 및 열팽창을 유도하게 되고, 결과적으로 일시적인 초음파를 일으키게 된다. 이러한 빛에 의한 조직의 반응을 초음파로 신호를 받아서 영상을 재구성한 것이 광음향 영상이다. 이러한 광음향 영상의 장점은 초음파에 의하여 신호를 수신하게 되므로 일반적인 레이저 영상보다도 더 깊은 조직영상이 가능하고 높은 공간 해상력을 가진다. 또한 영상은 산란에 의한 원리 보다는 조직의 흡수에 의한 영상이기 때문에 잡음 없이 영상 합성이 가능하다. 광음향 초음파는 우리 몸 안의 자연적인 물질, 즉 멜라닌이나 헤모글로빈 등과 같은 물질들은 이러한 레이저의 에너지를 흡수하여 광음향 초음파의 자연적인 조영 역할을 하게 된다. 또한 외인성 물질들, 사이아닌(cyanine)이나 포르피린(porphyrin) 등의 소분자(small molecule), 혹은 반도체 폴리머 나노물질들, 혹은 메탈이나 카본 베이스의 나노입자들이 이러한 조영제의 역할을 하게 되며 이러한 물질들은 레이저의 에너지를 흡수하여 열을 내게 되므로 광열치료(photothermal therapy)의 매개체로도 사용할 수 있다.

2 나노입자와 미세기포의 복합체

위에서 다양한 형태의 미세기포의 복합체에 대한 소개를 하였지만, 여러 가지 면에서 나노입자가 표면에 부착된 미세기포가 가장 보편적인데 약물이 포함된 나노입자를 이용하는 경우에는 다음과 같은 면에서 도움이 된다.

기능성 조영제의 경우 그 기법이 다양하기는 하지만 기본적으로는 나노기술이 사용되는데, 일반 화합물에 비하여 나노물질은 다음과 같은 장점이 있다.

2.1 나노입자는 소수성 물질을 전달할 수 있다.

나노입자는 잘 녹지 않는 약물에 바인딩(binding)하여 혈액 내의 전달자 역할을 한다.

2.2 나노입자는 다기능성이다.

나노입자는 다양한 분자들을 이용하여 하나 혹은 그 이상의 약물을 로딩(loading) 할 수 있고, 영상 조영제를 포함할 수 있고, 항체 혹은 펩타이드(peptide) 등의 타겟팅 물질을 붙일 수도 있다.

2.3 나노입자는 능동적 혹은 수동적으로 특정 세포를 표적할 수 있다.

20~400나노미터 사이즈의 나노물질은 EPR(Enhanced Permeability and Retention) 효과에 따라 수동적으로 종양을 표적할 수 있다. 그 외에도 타겟팅 일부분(moiety)을 나노입자에 붙임으로서 특정 세포를 능동적으로 표적 할 수 있다. 예를 들어서 Folate Receptor alpha(FR α)는 특정 상피세포에서만 발현되고 정상세포에서는 보이지 않는다. 종양세포에서 발현되는 인자는 Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR), erbB2, $\alpha v \beta 3$, CD20, and CD25 등이다.

2.4 나노입자는 약물의 순환시간(circulation time)을 증가 시킨다.

나노입자에 PEGylation 시키거나 약물을 나노입자내부에 캡슐화 시킴으로서 간의 효소에 의하여 대사됨을 막아준다. 나노입자의 크기가 크면 신장을 통한 clearance가 감소하여 체내에 머무는 시간이 길어진다.

2.5 나노입자는 약물의 내성을 감소시킨다.

나노입자에 한 가지 이상의 약물을 로딩 시킬 수 있기 때문에 약물의 내성을 감소시킬 수 있다. 또 다른 기전은 능동적 타겟팅 혹은 나노입자의 크기 등에 의하여 약물 배출 펌프(drug efflux pump)의 기능을 피할 수 있기 때문이다.

2.6 나노입자는 담지 약물의 안전성을 증가시킨다.

약물이 나노입자에 로딩 됨으로써 혈액에서 노출되거나 종양세포가 아닌 다른 세포에 노출되는 것을 막을 수 있다. 수동적 혹은 능동적 타겟팅은 약물의 부작용을 막을 수 있다. 한편, 나노입자 그 자체가 독성이 있을 수 있기 때문에 생체적합성(bio-compatibility) 혹은 나노입자의 배출에 대한 연구가 필수적이다.

2.7 다른 기술과의 시너지를 증가시킨다.

유전자 치료제 등의 기술과 나노기술이 결합하여 유전자치료제의 전달에 사용될 수 있다. 특히 지방 나노입자와 폴리머는 RNAi의 전달을 증가시킨다.

그러나 이러한 장점 외에도 극복해야 할 단점들이 있으며, 특히 나노입자들의 안전성 이슈나 인허가 이슈는 기존의 임상에 사용되는 물질들이 아니면 그 임상 허가에 있어서 상당한 난제가 될 가능성이 크다. 또한 나노입자의 특성상 대량생산이나 대부분의 나노물질의 합성에서의 여러 단계의 합성 공정에 있어서의 품질 관리 등도 중요한 이슈이다.

3 MR 조영제

3.1 MR의 기본 원리

MRI는 magnetic resonance imaging의 약자로 우리말로는 '자기공명영상'이라 일컬어지며 MR로 줄여서 표현하기도 한다. 그 기본 원리는 자석의 자기력을 이용하여 수소원자의 공명을 일으킨 후 이를 영상으로 보여주는 원리이다. 즉, 자석 안에서 인체의 자기장을 일정하게 정렬시키면 일정한 전자파가 발생하게 되는데, 이 전자파에 대해 외부에서 특정한 라디오파수의 전자파(radio frequency: RF pulse)를 조사하여 공명을 통해 증폭시킨 후, 이때 증폭되어 반사되는 전자파를 수학적으로 변환하여 영상으로 만드는 검사 기법이다.

이러한 MR 영상은 영상획득의 방법에 따라 고전적으로는 T1 강조 영상, T2 강조 영상 등이 있으며 최근에는 조직 내의 확산 정도를 반영하는 확산강조 영상이 활발하게 사용된다.

확산 강조 영상법은 생체 내 물 분자의 확산운동을 이용한 원리이다. 물 분자의 확산운동이 조직마다 서로 다를 뿐 아니라 병적인 조직에서는 그 정도가 변화한다는 원리를 이용하여 영상을 획득하며 조직의 확산 정도는 현상확산계수(Apparent Diffusion Coefficient: ADC)로 표시한다. 확산 강조 영상은 악성과 양성 종양의 구별, 종양의 치료반응 및 뇌경색 여부를 조기에 평가할 수 있다. 한편, 이러한 확산영상법에서 좀 더 진화한 확산텐서(diffusion tensor)영상을 이용하면 뇌백질의 3차원적 확산정보를 표시할 수 있기에 통상적인 MR영상으로는 알 수 없는 백질의 미세한 구조적 손상도 평가할 수 있다.

3.2 MR과 분자영상

최근 신약 개발을 포함하여 다양한 부분의 연구에서 MR 영상이 많이 사용된다. 특히 분자영상 등에 많이 사용되는데, 생체 분자영상 연구에 MR 영상이 주목받는 이유는 핵의학 검사, 광학영상 등 타 영상법에 비해 해상도 및 대조도가 높고 심부장기영상과 3차원 정보제공이 실시간으로 가능하다는 장점이 있기 때문이다. MR은 고유한 조직신호 차이를 다양한 기법으로 생체 영상화 할 수 있지만, 특히 조영제를 사용하면 조직 내 양성자의 변화로 조직 대조도를 더욱 증가시킬 수 있다. 최근에는 극미량의 생체 신호도 감지할 수 있는 표적(targeted) 조영제나 목표물과 반응하는 경우에만 신호를 발생하는 활성화(activatable) 조영제에 대한 연구가 활발하다.

3.3 MR 조영제의 원리와 미래

현재 존재하는 MR 조영제는 상자성체(paramagnetic) 조영제와 초상자성체(super-paramagnetic) 조영제의 두 군으로 나누어 볼 수 있다. 상자성체 조영제군에는 가돌리늄(gadolinium) 킬레이트(chelate)기반의 조영제들이 속하며 T1 증강효과가 있으며 산화철(iron oxide)을 이용하는 초상자성체 조영제들은 강한 T2 감소효과가 있다. 작용기전에 따라 비특이조영제, 표적 조영제, 활성화 조영제로 나눌 수 있다.

비특이조영제란 현재 임상에서 사용되고 있는 가돌리늄 DTPA 등의 조영제를 말하며 분자량이 작아 세포 외 공간에 분포하게 되므로 비특이적이며 인체 외로 신속히 배출된다.

초상자성체조영제로는 MION(Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticle), SPIO(Super-paramagnetic Iron Oxide Particle), USPIO(Ultra-small Super-paramagnetic Iron Oxide Particle), CLIO(Cross-linked Iron Oxide) 등이 개발되고 있는데, 이들 고분자 조영제들은 인체 내에 오래 머물 수 있으며 표적 조영제 및 활성화 조영제 합성의 기반(platform)으로 이용될 수 있는 장점이 있다.

표적 MR 조영제는 분자영상 기술을 이용하여 분자 표지자가 발현된 특정세포만 영상화 하려고 하는 연구가 진행 중이다. 나노물질 기반의 MR 조영제에 암세포에 대한 단일 항체를 이용하여 표지자가 발현된 특정 종양의 생체 영상화를 할 수 있는 것이 대표적인 예라고 할 수 있다. 이러한 표적 MR 조영제는 목표로 하는 장소까지 그 MR 조영제를 전달하는 것이 표적 영상의 성공을 좌우하는 중요한 요소이며, 세포 내로 USPIO 등 초상자성체를 효율적으로 전달하는 방법의 개발이 중요하다고 하겠다.

이러한 나노물질 기반의 추적 MR 조영제를 이용하면 암세포, 면역세포 등 세포의 이동, 분포, 증식을 생체에서 영상화할 수 있고 치료 효과를 비침습적으로 관찰할 수 있어 항암치료, 세포면역치료 및 면역학

연구에 중요 도구로서 사용될 전망이다.

활성화 MR 조영제는 상자성체와 초상자성체 조영제를 기반으로 목표물과 반응하는 경우에만 신호를 발생하는 조영제로서 칼슘이나 산성도, 혹은 산소분압, 단백질 결합에 따라 신호강도가 변하는 조영제를 이야기 한다. 최근에는 외부에서 가하는 고주파에 따라 작동이 조절되는 화학교환포화전이(CHEST) 제제도 새로운 활성화 MR 조영제로 주목받고 있다.

III 결론

지금까지 대표적인 영상 기법인 초음파 및 MR 영상의 원리 및 조영제에 대한 소개, 그리고 앞으로의 조영제의 발전 방향 등에 대하여 고찰해 보았다. 단순히 영상을 좀 더 강조해서 볼 수 있다는 현재의 조영제에서 특정 치료제를 함유하여 전달하거나, 특정 세포를 표적하여 보여 줄 수 있는 미래의 조영제는 그 치료제의 함유를 위해서, 혹은 특정 리간드(ligand)를 포함하기 위해서라도 나노기술의 배경에서 발전될 전망이다.

현재 많은 연구자들에 의하여 특정 질환을 조기 진단, 혹은 효율적으로 치료하기 위한 다양한 나노물질이 연구되고 있다. 안타깝게도, 나노입자들이 가진 많은 장점에도 불구하고 대량공정 이슈, 혹은 인허가 이슈 등으로 많은 좋은 연구의 결과들이 아직은 임상으로의 진입을 하지 못하고 있는 것이 현실이라고 할 수 있다. 하지만 이런 장애를 극복한다면 나노입자라고 하는 장점을 최대한으로 살린 미래의 조영제들이 현재까지 구현하지 못하였던 의학적인 필요부분(clinical unmet needs)들을 해결할 날도 머지않을 것으로 생각한다.

특히 진단뿐만 아니라, 치료를 할 수 있는 조영제는 MR, 초음파 등 영상기기의 눈부신 발전과 함께 더욱 발전할 것으로 기대한다.

저자_ 이학종 (Hak Jong Lee)

• 학력

서울대학교 의과대학원 영상의학 박사
서울대학교 의과대학원 영상의학 석사
서울대학교 의학 학사

• 경력

現) 서울대학교 의과대학 영상의학교실 교수
現) 분당서울대학교병원 의료기기연구개발센터 센터장
現) 분당서울대학교병원 연구부문 연구기획지원부 부장
現) 서울대학교 의과대학 HIP융합과정개발단장

참고문헌

1. 문우경. (2004). MR조영제와 분자영상. 대한핵의학회지, 33(2), 205-208.
2. 이상철. (2016). 임상 의사를 위해 풀어 쓴 임상가의 단순화한 Magnetic Resonance Imaging Physics. International Journal of Arrhythmia, 17(3), 135-143.
3. 이학중, 정진행, 황성일. (2009). 초음파 조영제의 분자영상에의 응용. 대한초음파의학회지, 28(3), 139-145.
4. 이학중, 윤태종, 윤영일. (2013). 초음파 조영제의 합성 및 합성된 초음파 조영제의 특성 분석. 대한초음파의학회지, 32(1), 59-65.
5. 장미정, 윤영일, 권용수, 윤태종, 이학중, 황성일, 윤보라, 김선미. (2014) Trastuzumab-Conjugated Liposome-Coated FluorescentMagnetic Nanoparticles to Target Breast Cancer. Korean J Radiol, 15(4):411-422.
7. Bae YJ, Yoon YI, Yoon TJ, Lee HJ. (2016) Ultrasound-Guided Delivery of siRNA and a Chemotherapeutic Drug by Using Microbubble Complexes: In Vitro and In Vivo Evaluations in a Prostate Cancer Model. Korean J Radiol, 17(4):497-508.
8. Dimceviski G, Kotopoulis S, Bjånes T, Hoem D, Schjøtt J, Gjertsen J, Biermann M, Molven A, Sorbye H, McCormack E, Postema M, Gilja OH. (2016). A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer. J Control Release, 243(10), 172-181.
9. Lee HJ, Hwang SI, Chung JH, Joen JJ, Choi JH, Jung HS. (2012). Evaluation of Tumor angiogenesis in a mouse PC-3 prostate cancer model using dynamic contrast-enhanced sonography. J Ultrasound Med, 31:1223-1231.
10. Moon HW, Kang J, Lee H, Lee MJ, Chang JH, Lee HJ, Kim HC. (2017) Theragnostic Nanodroplets for Photoacoustic and Ultrasound Signal Amplification and Optically Triggered Vaporization-Induced Drug Release. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 8: 7978-7985.
11. Valluru KS, Willmann JK. (2016). Clinical photoacoustic imaging of cancer. Ultrasonography, 35(4), 267-280.
12. Willmann JK, Bonomo L, Carla Testa A, Rinaldi P, Rindi G, Valluru KS, Petrone G, Martini M, Lutz AM, Gambhir SS. (2017). Ultrasound Molecular Imaging With BR55 in Patients With Breast and Ovarian Lesions: First-in-Human Results. J Clin Oncol, ;35(19):2133-2140.

13. Yoon YI, Kwon YS, Cho HS, Heo SH, Park KS, Park SG, Lee SH, Hwang SI, Kim YI, Jae HJ, Ahn GJ, Cho YS, Lee H, Lee HJ, Yoon TJ. (2014) Ultrasound-mediated gene and drug delivery using a microbubble-liposome particle system. *Theranostics*, 4(11):1133-44
14. Yoon YI, Yoon TJ, Lee HJ. (2015) Optimization of ultrasound parameters for microbubble-nanoliposome complex-mediated delivery. *Ultrasonography*, 34(4):297-303.
15. Yoon YI, Ha SW, Lee HJ. An Ultrasound-Responsive Dual-Modal US/T1-MRI Contrast Agent for Potential Diagnosis of Prostate Cancer. (2018). *Mag. Reson, Imaging*, 48:1610-1616.
16. Zeineldin R, Syoufijy J. (2017). Cancer Nanotechnology: Opportunities for Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Methods Mol Biol*, 1530, 3-12.
17. [네이버 지식백과] 조영제 [contrast media, 造影劑] <https://terms.naver.com/entry.nhn?docId=1141971&cid=40942&categoryId=32820>



융합연구리뷰

Convergence Research Review 2019 February vol.5 no.2



융합연구정책센터

Convergence Research Policy Center

02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
TEL. 02.958.4980