

간질의 자기공명분광법

MR Spectroscopy in Epilepsy

장 기 현

Kee-Hyun Chang, M.D.

자기공명분광법(MRS)의 기본개념

자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)은 MRI에서와 같이 강한 자장 내에서 어떤 원자(예 : 수소 [H-1], 인[P-31])를 여기(excite)시키는 고유한 주파수(frequency)의 전자파를 순간적으로 발사하면 그 원자에서 전자파의 신호가 나오는데 이 신호를 푸리에 변환(Fourier transform)시켜 주파수별로 스펙트럼을 얻는 방법이다. MRS에서는 MR영상을 얻는데 필수적인 공간부호화경사자장(spatial encoding gradients)을 가하지 않는다는 점에서 MRI보다 더 단순하다고 할 수 있다.

화학전이(chemical shift)와 스핀-스핀 커플링(J-coupling) 현상이 MRS의 기본원리를 이룬다. 이 두 가지 기본현상에 의해서 여러 화합물질에서 나오는 신호의 위치와 모양이 각각 다른데 이것을 분석하여 그 물질의 정체를 밝히고 그 농도를 측정할 수 있다. 현재 전세계적으로 H-1 MRS와 P-31 MRS에 대한 연구가 주류를 이루고 있으며, 뇌의 임상 연구에는 특히 H-1 MRS가 더 많이 이용되고 있다."

1. 화학전이(Cheical shift)

같은 원자라도 분자구성 성분에 따라서 원자주위의 전자분포가 다르고, 한 분자 내에서도 그 분자를 구성하는 원자의 핵 주위 전자분포가 달라서 공명주파수가 달라진다. 물과 지방에 있는 수소를 예를 들어 설명하면, 물분자(H₂O)에 있는 수소와 지방의 aliphatic group인 -CH₂에 있는 수소 주위에는 전자분포가 다르다. H₂O에서는 전자친화력이 높은 산소핵 주위에 전자구름(electron cloud)이 둘러

서울대학교 의과대학 방사선과학교실

Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 장기현, 110-744 서울 종로구 연건동 28

서울대학교 의과대학 방사선과학교실

TEL : (02) 760-2516 · Fax : (02) 743-6385

E-mail : changkh@radcom.snu.ac.kr

쌓이고, 수소핵은 전자구름에 둘러 쌓이지 않아 외부자장에 그대로 노출되어 외부자장보다 더 높은 주파수를 갖게 된다. 이에 반하여 지방(-CH₂)의 수소는 외부자장 차단역할을 하는 전자구름에 둘러 쌓여 물보다 약 3.5 ppm 낮은 주파수를 갖게 된다. CH₃OH에서도 CH₃-의 수소는 전자구름에 둘러 쌓여 외부자장보다 약간 낮은 주파수를 갖게 되고 -OH의 수소핵은 인접해 있는 산소에 전자구름을 빼앗겨 외부자장보다 약간 높은 주파수를 갖게 된다. 이것을 화학전이라 한다. 주파수별 신호의 크기와 서로 다른 신호를 구별하는 해상력은 자장의 세기에 의해 좌우된다. 자장의 세기가 클 수록 쉽게 잘 구별할 수 있고, 1.5 Tesla 이하에서는 이러한 차이를 거의 알아낼 수 없다. 따라서 현재 적어도 1.5 Tesla 이상의 MR 장비에서만 in vivo H-1 MRS가 가능하다.

2. 스핀-스핀 커플링(J-coupling)

주위 전자구름의 존재로 인하여 한 분자내의 두 원자핵 사이에 생기는 상호작용(interaction)을 말한다. 주위 전자와 원자핵 사이에 다양한 에너지 수준차 생겨서 결과적으로 한 물질의 peak 신호 내에 약간의 fine-line splitting(doublets, triplet, quartet 등)이 생긴다. 이 split(frequency separation)의 넓이를 스핀-스핀 커플링 상수 혹은 J-커플링 상수라고 하며 Hz로 나타낸다. 이 현상은 화학전이와 달리 외부자장의 세기에 영향을 받지 않는다.

MRS 기법

1. MRS 측정 및 분석 과정

환자를 자기공명영상장치에 눕힌 후 다음과 같은 과정으로 스펙트럼을 측정 분석한다. 1) 관심구역(volume of interest, VOI) 설정을 위한 자기공명영상 촬영, 2) 전체자장의 균일도 보정(global shimming procedure), 3) VOI 설정(보통 1 cm³-8 cm³), 4) 국소자장의 균일도 보정(local

shimming procedure), 5) 펄스 시퀀스 및 parameter 결정, 6) 물신호의 억제(suppression of water signal), 7) 스펙트럼 측정, 8) 스펙트럼 데이터 처리, 9) 스펙트럼 데이터 분석

2. 단일복셀과 다중복셀(분광영상)기법

MRS의 방법에는 크게 나누어 단일부위에서 데이터를 얻는 단일복셀기법(single voxel technique)과 여러 부위에서 동시에 데이터를 수집하는 기법(multi-voxel technique)의 두 가지가 있다. 전자는 높은 주파수 해상력을 보여 각 대사물질의 구별이 용이하고 데이터 분석시간이 짧다는 장점이 있으나, 여러 지역에서 데이터를 수집할 필요가 있을 때는 시간이 너무 오래 걸려 현실적으로 시행하기 어렵다. 다중복셀기법(multi-voxel technique)은 넓은 부위에서 동시에 데이터를 수집할 수 있고 각각의 대사산물의 정보를 영상화할 수 있는 장점이 있다. 뇌의 H-1 MRS에서는 주요대사산물인 NAA 영상, choline 영상, lactate 영상을 얻을 수 있다. 그러나 이 방법은 자화율 효과(susceptibility effect)에 너무 예민하며, eddy currents 발생으로 인한 데이터의 왜곡이 나타날 수 있고 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다.

간질의 MRS

간질환자에서 뇌의 기능적인 정보는 주로 SPECT, PET와 같은 핵의학적인 방법에 의해 얻어져 왔지만, 뇌의 대사과정에 관한 생화학적인 정보를 제공하는 MRS가 등장한 이후, MRS는 뇌종양, 뇌경색, 뇌의 대사성 질환뿐만 아니라 간질 환자에도 최근에 활발히 이용되고 있다. 현재 임상적으로 이용되는 MRS는 수소(H-1) MRS와 인(P-31) MRS의 두 가지가 있다.

이중에서 H-1 MRS는 자기공명영상(MRI)에서 사용되는 하드웨어를 그대로 사용할 수 있고, 수소원자가 인체에 풍부하고, 핵자기공명현상에 민감하다는 장점이 있어 P-31 MRS보다 더 많이 이용된다. 이미 MRI 장비에 수소 원자가 'tuning'되어 있기 때문에 H-1 MRS는 하드웨어를 바꾸지 않고 MRI와 함께 통합적으로 시행할 수 있는 반면, P-31 MRS는 추가적인 하드웨어인 RF 코일 등을 교체해야 하는 단점이 있고, P-31 원자가 인체에 소량 존재하며 핵자기공명현상에 덜 민감하기 때문에 관심부위 복셀을 크

게 해야 하는 한계가 있으므로(약 25 cm³) 임상적 유용성이 H-1보다 덜하다.²⁾³⁾

1. 수소(H-1) MRS

1) 정상조건

정상 성인의 뇌 H-1 MRS에서는 N-acetylaspartate (NAA, 2.0 ppm), creatine-phosphocreatine 복합물질 (Cr, 3.0 ppm) 및 choline 화합물(Cho, 3.2 ppm)의 대사산물이 항상 일정한 peak치로 잘 관찰된다. NAA는 특징적으로 살아있는 정상적인 신경세포에 분포되어 있기 때문에 정상적인 살아있는 신경세포의 유무를 나타내는 표지자(marker) 역할을 하며, 지방 및 단백질 합성에 관여하고, aspartate의 storage buffer로 알려져 있다. Cho는 세포막(cell membrane)의 주성분인 인지질(phospholipid)의 성분으로 세포막의 합성에 관여하고, Cr은 에너지대사에 관여한다고 알려져 있다. 이러한 대사산물이외에도 미량의 아미노산 등의 많은 대사산물이 생체 내에 존재하나, 현재의 long echo time(TE) 기법으로는 아직 발견하기 어렵다.²⁾³⁾

H-1 MRS의 결과 해석에서 이상조건이라고 판정하기 전에 꼭 염두에 두어야 할 중요한 점은 NAA, Cho, Cr의 정상 기준치가 뇌의 부위마다 다르고, 연구자마다 다르기 때문에, H-1 MRS를 시행하는 병원에서는 각각 자기들의 방법으로 측정된 정상 측정치를 기준으로 사용하여야 한다. 1.5 T에서 시행한 필자의 연구에 의하면, 정상성인에서 전두엽, 두정엽, 또는 후두엽의 NAA peak치가 Cho나 Cr의 그것보다 대개 2배 이상 높았으나(Fig. 1), 해마부위에서는 NAA peak치가 Cho나 Cr의 그것보다 약간만 높았고(Fig. 2), 정상범위가 넓었다. 즉 정상성인 20명을 대상으로 했을 때 해마부위에서 NAA/Cho비는 평균 1.1이었고, 정상범위는 0.78~2.55로 넓었다(Fig. 3). NAA/Cr비는 평균 1.3이었고, 정상범위는 0.76~2.88로 넓었다(Fig. 4). 한 사람에게서도 양측간에 큰 차이를 보이기도 했으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 관심부위의 복셀 크기를 여러가지로 달리하여 측정했을 때도 결과에는 유의한 차이가 없었으나 1.0×1.0×1.0 cm의 크기에서는 신호대 잡음비(signal to noise ratio)가 낮아 분석이 어려웠다(Fig. 2).

2) 이상소건의 기준

NAA는 신경세포의 표지자이기 때문에 신경세포가 소실

되거나 손상받았을 때에는 그 원인에 관계없이 감소한다. 간질에서도 특히 해마경화증 등의 측두엽간질에서도 NAA는 감소한다. Cho과 Cr은 신경교증(astrocytosis)에서 상승한다는 보고가 있으나, 아직 그 역할과 기능이 분명히 밝혀지지 않았다.

대부분의 연구자들은 NAA의 절대량을 측정하는 것이 기술적으로 어렵고, Cho과 Cr이 개인차는 있으나 비교적 일정하게 나타나기 때문에 NAA/Cho, NAA/Cr, 또는 NAA/Cho+Cr비를 산출하여 정상대조군과 비교하는 반정량적인 방법을 사용한다. 대부분의 연구에서 정상 대조군을 설정하여 정상범위 95% 밖에 있는(± 2 표준편차) 측정치를 이상 소견으로 간주하기도 하고, 양측의 비대칭지수(asymmetry index)((반대측의 측정치 - 동측의 측정치/반대측의 측정치 + 동측의 측정치) $\times 100$)를 구하여 일정한 차이 이상인 경우(약 $\pm 15\%$)를 이상소견으로 정의하기도 한다.

간질 유발병소의 편측화(lateralization) 결정도 이러한 NAA/Cho, NAA/Cr비의 양측간의 유의한 차이, 그리고 대조군과의 유의한 차이를 기준으로 하고 있으며, 이것이 MRI보다 더 예민하고 더 특이적이라고 보고하고 있다. 그러나 일부 연구에서는 대조군이 없고 환자군의 숫자가 적다는 한계점을 보이고 있으며, 다른 일부 연구에서 대상환자 개개인 보다는 대상환자 전체의 평균치를 나타내는 그룹 통계의 결과를 제시하고 있다. 이러한 그룹통계는 질병의 생물학적인 변화와 병리학적인 정보를 분명히 제공하지만 임상 현장에서는 한 개인에서의 이상소견 여부를 결정하는 것

이 더욱 중요하다. 병변의 편측화 결정에 있어서 염두에 두어야 할 중요한 점은 정상 대조군에서도 양측에 정상적으로 큰 차이가 있을 수 있다는 점이다. 한 연구⁴⁾에 의하면 NAA/Cho+Cr비가 0.72 이하로 감소했을 때 이상 소견으로 해석할 수 있고, NAA/Cho+Cr비가 비정상적으로 낮으면서 반대측에 비해 0.05 이상 낮아졌을 때를 편측화의 기준으로 삼고 있다.

필자의 연구결과에 의하면 정상성인의 95% 이상에서 해마부위의 측정치는 NAA/Cho비가 0.8 이상, NAA/Cr비는 1.0 이상이였다(Fig. 3, 4). 따라서 필자들은 해마경화증 환자에서 H-1 MRS를 시행할때 복셀의 크기를 1.5 \times 1.5 \times 1.0 cm로 하여 측정하였고, NAA/Cho비가 0.8 이하, NAA/Cr비는 1.0 이하를 이상소견의 기준치로 정하였었다. 한 연구에 의하면 NAA/Cho+Cr 신호비가 가장 예민하고 간단한 지수(index)로 사용될 수 있다고 보고한 바 있으나,³⁾ 해마경화증 환자 25명을 대상으로 한 필자의 연구결과를 보면 NAA/Cho비가 NAA/Cr비 또는 NAA/Cho+Cr비 보다 더 예민하였다.

3) 병변의 이상소견

대부분의 H-1 MRS에 대한 연구는 측두엽간질 환자에서 가장 많이 이루어져 있다. 거의 모든 H-1 MRS의 연구에 의하면 측두엽 간질에서 NAA 신호가 의미있게 감소하고 따라서 NAA/Cho, NAA/Cr비가 감소한다고 알려져 있다(Fig. 5). Cho과 Cr은 반대측 측두엽과 대조군의 측두엽에

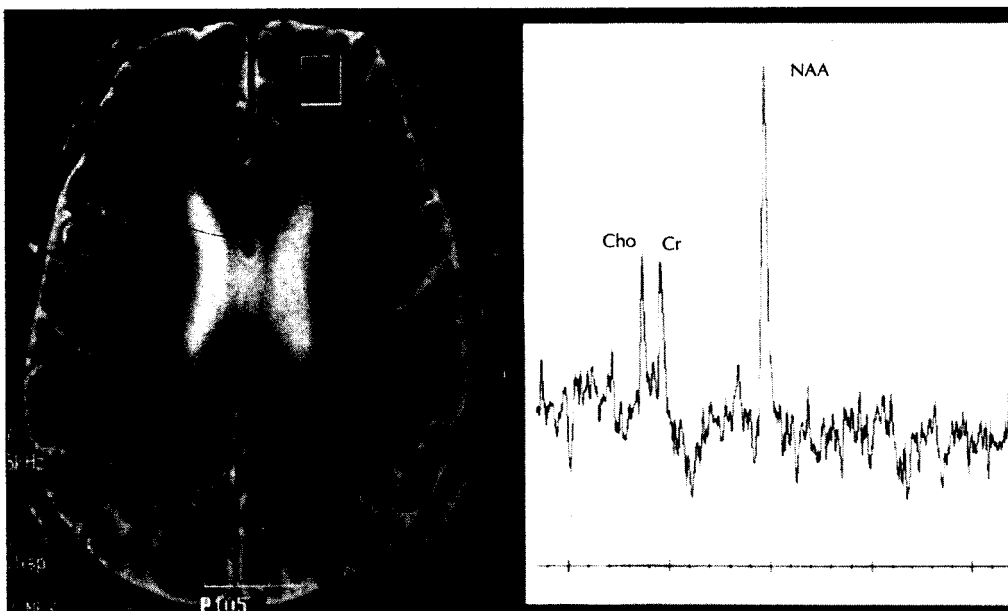


Fig. 1. MR spectrum from left frontal lobe in a normal volunteer. Axial T2-weighted MR image (left) shows no abnormality with a 2 \times 2 \times 1.5 cm voxel placed in left frontal lobe. MR spectrum from normal left frontal lobe (right) shows NAA/Cho and NAA/Cr ratios greater than 2.0.

비해서 약간 상승한다는 보고가 있으나 이에 대해서는 논란의 여지가 많다.

측두엽간질 환자 25명을 대상으로 한 연구⁴⁾에 의하면

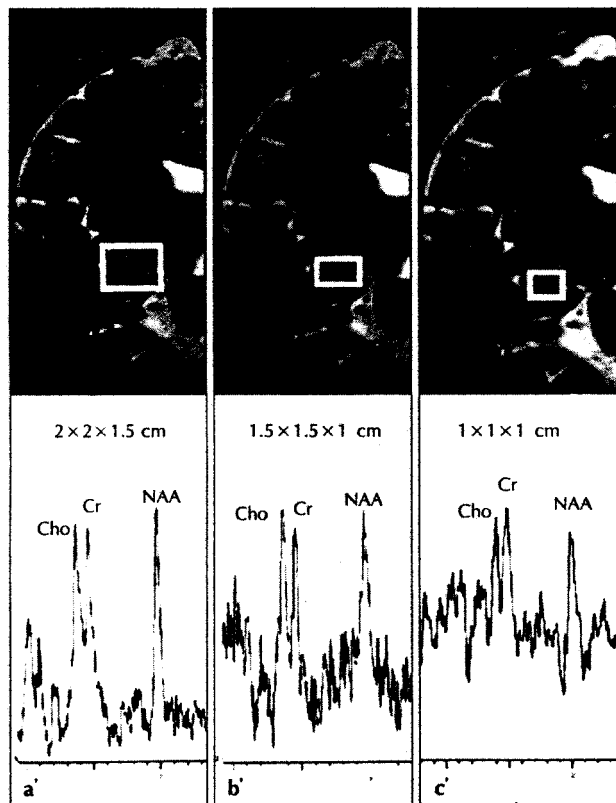
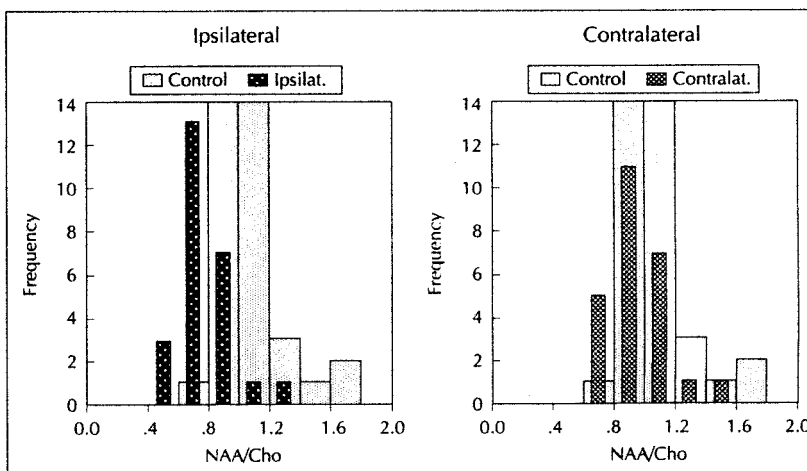


Fig. 2. Three MR spectra obtained with different voxel size from right temporal lobe in a normal volunteer. Coronal T2-weighted MR images with different voxel sizes placed in normal right hippocampus in upper row (a : 2×2×1.5 cm, b : 1.5×1.5×1.0 cm, c : 1.0×1.0×1.0 cm) and corresponding 3 MR spectra (a', b', c'). All the MR spectra show that NAA/Cho and NAA/Cr ratios are equal to or slightly greater than 1.0. Compare the ratios with that of frontal lobe in Fig. 1. Note that NAA/Cho and NAA/Cr ratios are not significantly different among different voxel sizes, and that the smaller voxel size, the lower signal to noise ratio.

간질을 일으키는 같은 쪽의 측두엽이 대조군의 측두엽에 비해 NAA 신호감소가 평균 22%만큼 감소하고, Cr 신호는 15% 증가하고, Cho 신호는 25% 증가하였다고 보고하였다. NAA/Cr+Cho비는 88%에서 비정상적으로 낮았다. Thompson 등⁵⁾은 측두엽 간질환자 12명과 10명의 대조군에서 H-1 MRS를 시행한 결과, 12명 모두에서 NAA의 비대칭지수가 평균 51%(범위 24~93%)로서 NAA의 감소를 보고하였다. Cendes 등⁶⁾은 10명의 TLE 환자중 8명(80%)에서 NAA/Cr비가 감소하였고 MRI상의 해마 및 편도 위축소견과 일치함을 보고하였다. Breiter 등⁷⁾은 간질환자 13명과 정상자원자 14명을 대상으로 단일복셀, STEAM 기법으로 시행한 연구에서 NAA, Cho, Cr의 절대량을 측정된 결과, 모든 환자의 간질병소에서 NAA가 감소되어 있고, 간질발작 직후에 시행한 1명에서 lactate가 상승한 것을 관찰하였다. lactate는 대개 정상인과 발작간기(interictal)의 간질환자에서는 발견되지 않으나 발작기 또는 발작직후에는 일시적으로 상승한다. Hugg 등⁸⁾은 해마경화증으로 확진된 TLE 환자 8명에서 수술전에 MRSI를 시행하였는데, 반대측에 비해 동측의 해마에서 평균 21±5%만큼 NAA 신호가 감소하였음을 보고하였다. lactate, Cho, Cr은 모두 정상 범위였다. 또한 Hugg 등⁹⁾은 10명의 TLE 환자에서 Cr/NAA비를 측정된 결과, 8명(80%)에서 일측성 Cr/NAA비의 상승을 보고하였다. 필자의 연구에 의하면 해마경화증 환자에서 간질 유발병소와 같은 쪽의 NAA/Cho비와 NAA/Cr비의 평균치는 모두 정상 대조군에 비해 유의하게 낮았으나, 대조군의 정상범위 내에 포함되는 경우도 많았다. 또한 측두엽 간질환자에서 간질 유발병소의 반대측 NAA/Cho비와 NAA/Cr비도 정상대조군에 비해

Fig. 3. Distribution of NAA/Cho ratios in normal control group and patients with hippocampal sclerosis. NAA/Cho ratios of ipsilateral hippocampus in hippocampal sclerosis patients (black bars) are significantly lower than those of normal control group (lightly shaded bars) ($p < 0.05$). Contralateral hippocampus in hippocampal sclerosis patients (heavily shaded bars) has a tendency for slightly lower NAA/Cho ratios than those of normal control group, but there are no significant differences between them. Note that there are wide ranges of NAA/Cho ratios in both normal control group and ipsilateral and contralateral hippocampi in hippocampal sclerosis patients with wide overlap.



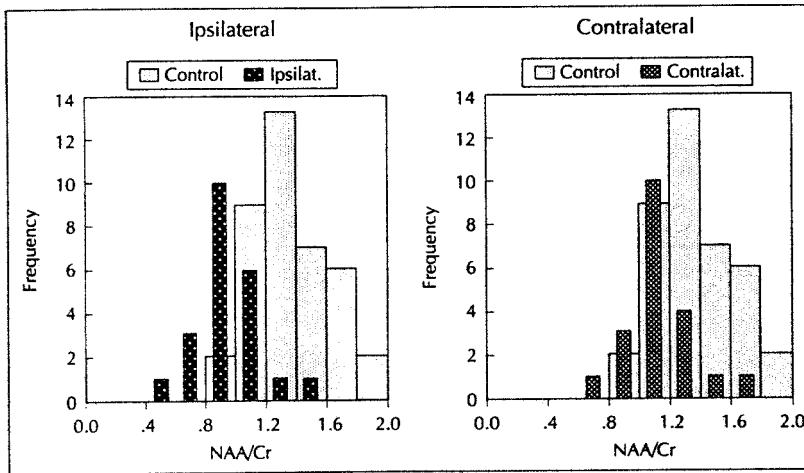


Fig. 4. Distribution of NAA/Cr ratios in normal control group and patients with hippocampal sclerosis. NAA/Cr ratios of ipsilateral hippocampus in hippocampal sclerosis patients (black bars) are significantly lower than those of normal control group (lightly shaded bars) ($p < 0.05$). Contralateral hippocampus in hippocampal sclerosis patients (heavily shaded bars) has a tendency for slightly lower NAA/Cr ratios than those of normal control group, but there are no significant differences between them. Note that there are wide ranges of NAA/Cr ratios in both normal control group and ipsilateral and contralateral hippocampi in hippocampal sclerosis patients with wide overlap.

낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Fig. 3, 4).

신피질성 간질(neocortical epilepsy)에 대한 연구는 Vermathen 등¹⁰에 의해 시행되었는데, 그들은 내측두엽성 간질(mesial temporal lobe epilepsy, mTLE)과 신피질성 간질의 감별에 H-1 MRS가 도움이 될 수 있다고 하였다. 그들은 23명의 일측성 mTLE 환자와 10명의 신피질성 간질환자, 16명의 정상대조군을 대상으로 H-1 MRS를 시행하여 해마에서 NAA의 절대량과 NAA/Cr+Cho비, NAA 비대칭지수를 구한 결과, mTLE 환자에서는 간질병소의 동측에서 NAA가 유의하게 감소되어 있는 반면, 신피질성 간질에서는 양측 해마에서 NAA가 감소되어 있지 않음을 관찰했다.

Stanley 등¹¹은 측두엽외간질(extratemporal epilepsy) 환자(대부분 전두엽간질) 20명과 정상대조군 16명을 대상으로 H-1 MRS를 시행한 결과, 간질환자군의 평균 NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/Cr+Cho비는 정상대조군의 그것보다 의미있게 감소되었고, 간질환자에서 간질 병소의 평균 NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/Cr+Cho비는 비간질병소의 그것보다 더 많이 감소되어 있었다고 보고하였다. Garcia 등¹²은 전두엽간질 환자 8명에서 반대측에 비하여 간질 병소측에서 NAA/Cr비가 평균 27%만큼(적어도 5%) 감소하였다고 보고하였다.

피질발달기형(malformation of cortical development) 환자 11명과 정상인 10명을 대상으로 4.1 T에서 연구한 한 보고에 의하면, 초점성 피질이형성(focal cortical dysplasia)에서는 Cr/NAA가 상승하였으나, 이소성 회색질(heterotopia)과 다미세뇌회증(polymicrogyria)에서는 이상소

견이 나타나지 않는다.¹³

DNET 등의 뇌종양에서는 Cho이 증가하고 NAA가 감소하는데 이것은 비특이적인 종양의 일반적 소견이다.

4) 간질 병소의 편측화(lateralization)와 민감도

한 연구⁴에 의하면 총 25명의 측두엽간질 환자 중 72% (18명)에서 편측화를 보였는데 그중 15명(60%)에서 간질 유발 병소와 일치하였다. 12%에서 위편측화(false lateralization)를 보였다. Thompson 등⁵은 측두엽 간질환자 12명 중 NAA의 비대칭지수를 이용할 때는 100%에서 정확한 편측화를 보였으며, NAA/Cr+Cho비의 비대칭지수로서는 92%(11/12)에서 정확한 편측화가 가능하였다. Hetherington 등¹⁴은 4.1 T에서 10명의 TLE 환자와 10명의 정상대조군을 대상으로 H-1 MRS를 시행한 결과, Cho/NAA비는 80%(8/10)에서 의미있게 높았고, Cr/NAA비는 100%의 민감도를 보였다(MRI에서는 70%에서만 병변을 보였다). Cendes 등⁶은 10명의 TLE 환자중 8명(80%)에서 MRI상의 해마위축소견과 일치함을 보고하였다. Hugg 등⁸은 수술후 동측 해마의 신경세포 소실과 교증이 확인된 TLE 환자 8명에서 100%의 정확한 편측화가 가능하였다(MRI에서는 88%(7/8)에서만 편측화가 정확했다). 필자의 연구결과에 의하면 해마경화증 환자에서 MRI를 gold standard로 정했을 때 H-1 MRS의 민감도(sensitivity)는 72%(18/25)로 다른 연구자들의 결과보다 낮았다. EEG, MRI, PET, 그리고 병리소견 등을 이용한 종합한 결과를 gold standard로 했을 때는 민감도가 59%(13/23)에 불과하였다. NAA/Cho비가 NAA/Cr비나 NAA/Cho+Cr비보다 더 높은 민감도를 보였다.

필자들의 연구결과가 다른 연구자들의 결과에 비해 위음성율(false negative rate)(Fig. 6)이 더 높은 이유는 분명치 않다. 측정기술상의 차이 때문일 수도 있고, 동서양의 정상측정치의 차이 때문일 수도 있다고 생각된다.

5) 병변의 양측성과 수술후의 변화

많은 연구에 의하면 측두엽 간질환자에서 반대측 측두엽에도 의미있는 스펙트럼의 변화를 보고하고 있다. 반대측의 변화는 동측에서 발견되는 변화보다 덜 심하다. 이러한 반대측에 나타나는 이상 소견은 간질의 빈도 혹은 기간, 항경련제의 효과, 또는 대상 선정의 bias 등으로 단순히 해석할 수는 없고 아마도 병리학적인 이상소견이 있을 것으로 대부

분의 연구자들은 추정하고 있다. 앞서 기술한 바와 같이 한 연구⁴⁾에서는 이러한 양측성 이상 소견을 40%에서 보고하고 있다. 4.1 T 하에서 H-1 MRSI를 시행한 다른 연구¹⁴⁾에서도 40%(4명/10명)의 양측성 병변을 보고하였다. 또한 Hugg 등⁹⁾은 10명의 정상인과 10명의 TLE 환자에서 4.1 T하에서 MRSI를 시행하여 Cr/NAA비를 측정한 결과, 2명(20%)에서 양측성 Cr/NAA비의 상승을 관찰하였다. 측두엽 간질환자의 병리조직검사서 양측 측두엽에 이상 소견이 있는 경우는 약 50%까지도 보고하는 것이 이것을 뒷받침하고 있다. 필자의 연구에서는 양측성 병변은 해마경화증 환자 25명 중 6명(24%)에서 발견되었다(Fig. 7).

양측성 병변이 있는 간질 환자에서 반대측 이상소견의 유무가 측두엽 간질환자 수술 후의 결과와 어떤 상관성이 있는지에 대한 연구는 Cendes 등¹⁵⁾에 의해 보고된 바 있다.

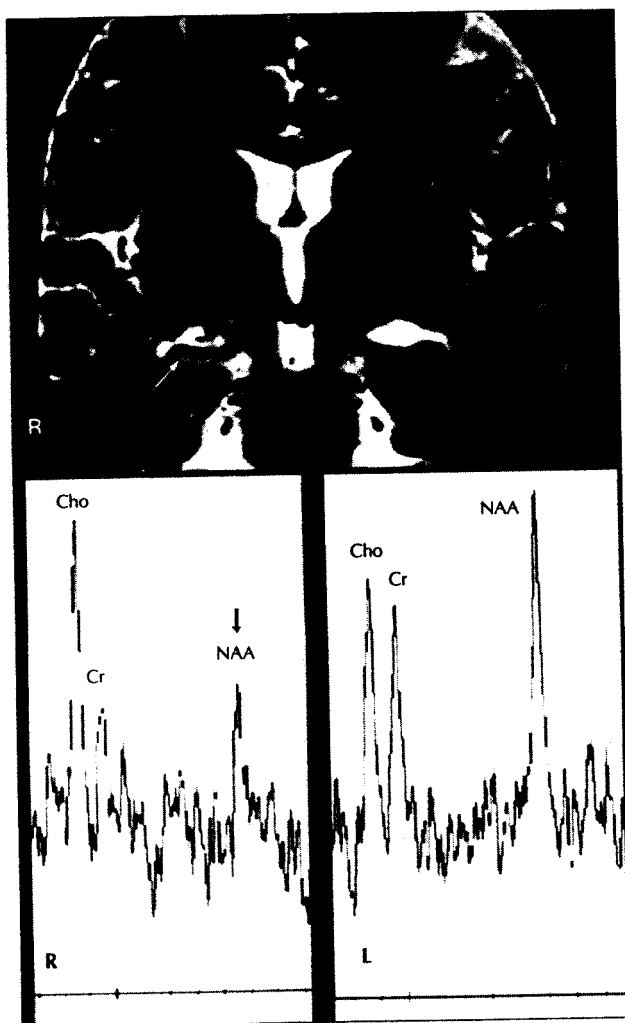


Fig. 5. Typical abnormal MR spectrum of hippocampal sclerosis in a patient with right TLE. Coronal T2-weighted MR image (upper row) shows atrophy and high signal intensity of right hippocampus (arrow). MR spectrum from right hippocampus of 1.5×1.5×1.0 cm voxel (R) shows marked decrease of NAA/Cho ratio. MR spectrum from left hippocampus (L) is normal.

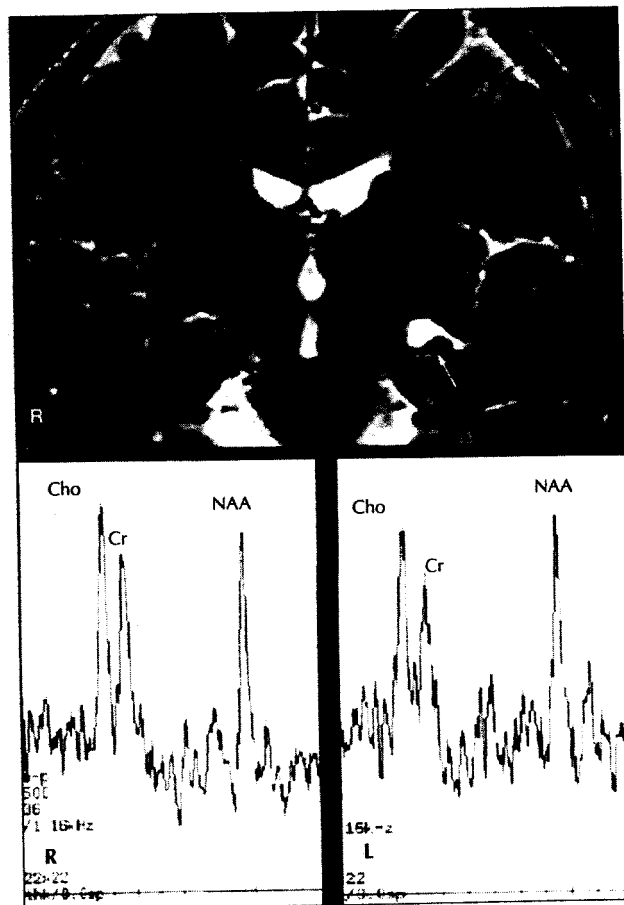


Fig. 6. False negative spectrum of hippocampal sclerosis in a patient with left TLE. Coronal T2-weighted MR image (upper row) shows atrophy and high signal intensity of left hippocampus (arrow). MR spectrum from left hippocampus of 1.5×1.5×1.0 cm voxel (L) appears to be within normal range, probably mainly due to partial volume effect. MR spectrum from right hippocampus (R) shows NAA/Cho ratio less than 1.0 which is within normal range.

그들은 14명의 TLE 환자에서 MRS를 시행하여 수술 전 후의 NAA/Cr비를 비교한 결과, 수술후 간질이 사라진 환자군에서는 수술전 MRS상 동측의 NAA/Cr비만 낮은 반면, 수술후에도 간질이 지속된 환자군에서는 수술전 MRS에서 양측의 NAA/Cr비가 모두 낮았다고 보고하였다. 수술후의 MRS에서는 간질이 사라진 환자군에서는 MRS상 동측 남아 있는 측두엽의 NAA/Cr비가 정상범위로 증가된 반면, 수술후에도 간질이 지속된 환자군에서는 NAA/Cr비가 변화하지 않았다. 수술전에 뇌간에 비해 측두엽에서 상대적으로 Cr 강도가 7명에서 높았다. 수술 후에 2명에서는 Cr이 지속적으로 높았는데 이 2명 모두 간질이 사라지지 않은 환자들이었다. 이들은 NAA, Cr의 이상소견은 신경세

포 소실과 교증(gliosis) 때문으로만 생기는 것이 아니고, 수술 후에 회복가능하며, 간질과 관련하여 간질의 국소병소 뿐만 아니라 먼 부위에까지도 생리적 기능이상을 반영하는 역동적 표지자일 수 있다는 것을 시사하였다. 또한 Hugg 등⁹⁾은 10명의 TLE 환자에서 수술전에 Cr/NAA비를 측정하여 2명에서 양측성 Cr/NAA비의 상승을 관찰하였다. 이중 5명에서 수술 1년 후 MRS를 다시 시행하였는데, 양측성 Cr/NAA 상승 환자 2명에서 수술받지 않은 반대측 Cr/NAA비가 정상 수준으로 회복됨을 보고하였다.

간질병소는 대부분의 경우에 있어서 병리 소견이 가장 심한 부위와 일치하나, 간질유발 병소와 뇌의 이상부위와는 반드시 일치하지 않는 경우도 있다. MRS는 조직의 병적인 이상소견에 대한 정보를 제공하지만, 간질 그 자체 또는 간질을 일으키는 병변 그 자체를 나타내는 것은 아니다. 즉 간질 후에 2차적인 뇌손상이 관찰의 결과로 나타날 수도 있으며, 간질을 일으키게 한 원발 뇌 손상부위가 실제 간질유발 초점 병변보다는 더 광범위할 수가 있다.

6) 측정부위(voxel)의 크기

대부분의 연구자들은 1.5 T 장치를 이용하여 측두엽 내에서 측정부위(voxel, 복셀)의 크기를 2×2×2 cm로 하여 측정하였다. 이 크기는 해마뿐만 아니라 주위의 인접한 측두엽 일부도 포함되는 크기이다. 해마경화증 환자 특히 해마위축이 심한 환자에서는 부분용적효과(partial volume effect)로 인해 정확한 결과를 기대하기 어려우나 복셀을 이처럼 크게 하는 것은 신호대 잡음비를 적당하게 유지하기 위함이다. 많은 MRS 연구자들은 해마 이외에 편도(amygdala) 등의 측두엽 내측 부위에도 병리학적인 이상소견을 보이는 경우가 많기 때문에 이러한 부위가 포함되는 복셀의 크기로 MRS를 시행하는 데에 무리가 없다고 주장한다. 즉 많은 H-1 MRS 연구에서 나타난 이상 소견은 복셀의 크기가 2×2×2 cm로 얻은 것이므로 해마경화증의 병변이 해마에 국한되지 않고 측두엽에 광범위하게 산재되어 있다는 것을 시사한다는 견해가 지배적이다. 필자의 1.5 T를 이용한 연구에서는 앞서서도 기술한 바와 같이 복셀의 크기를 양측 해마의 두부와 체부를 포함하는 2.0×2.0×1.5 cm, 1.5×1.5×1.0 cm, 그리고 1.0×1.0×1.0 cm의 세 가지 크기로 하여 측정한 결과, 1.0×1.0×1.0 cm 크기에서는 분석이 어려울 정도로 신호대 잡음비가 낮았으나, 2.0×2.0×1.5 cm와 1.5×1.5×1.0 cm 사이에는 신호크기에 유의한 차

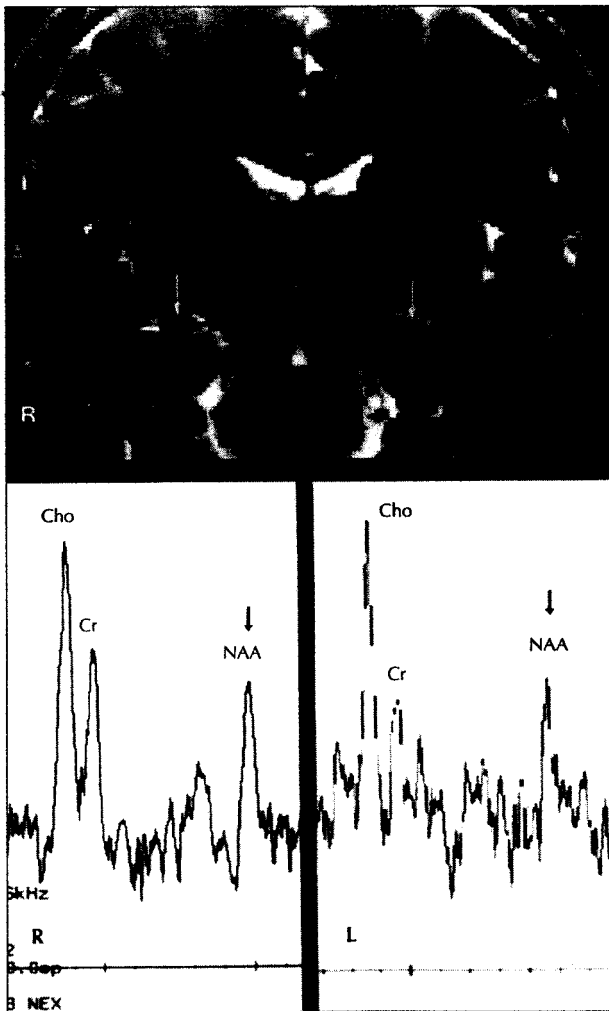


Fig. 7. Bilateral abnormalities in a patient with right TLE. Coronal T2-weighted MR image (upper row) shows suspicious slight high signal intensity of right hippocampus, but its size appears symmetrical (arrows). MR spectra from both hippocampi of 1.5×1.5×1.0 cm voxel show significant decrease of NAA/Cho ratio.

이가 없었다. 4.1 T에서 시행한 MRS에서도 1.5 T에서 시행한 MRS와 비슷한 결과를 보이지만 신호대 잡음비가 높아 VOI를 1 cm³ 이하로 줄일 수 있으며, 스펙트럼의 해상력이 좋아 더 정확한 정보를 얻을 수 있다.⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾

7) 단일복셀기법과 다중복셀기법(분광영상[MRSI])

단일 복셀(single voxel)기법은 마치 넓은 부위 중 한 부위에서 조직절편을 얻는 조직 생검과 비슷한 의미를 갖는다. 즉 조직을 어느 한 부위에서 얻기 때문에 다른 부위에 대한 변화를 알 수가 없는 단점이 있다. 반면에 다중복셀(multivoxel)기법 또는 MRSI(chemical shift image)는 여러 복셀에서 동시에 데이터를 얻는 방법으로서 뇌의 넓은 부위를 동시에 검사할 수 있고(Fig. 8). 각 대사산물의 농도를 영상으로 구성된 대사영상(metabolic imaging)을 얻을 수 있다. 그러나 여기에는 많은 기술상의 어려움이 있다.

특히 측두엽 간질의 경우에는 해마가 측두엽 깊숙히 위치하고 추체골(petrous bone)과 접형동(sphenoid sinus)의 공기 그리고 지방조직에 가까이 인접해 있기 때문에 자장의 자화율(susceptibility)에 큰 영향을 받는다. 따라서 이 부위는 뇌의 여러 부위 중에서 자장의 균질성을 유지하기 위한 shimming이 가장 어려운 부분이다. 커다란 물 신호가 잘 억제되지도 않을 뿐만 아니라 각종 대사 산물의 line width가 넓어진다. 측정하고자 하는 복셀 내에 지방조직 또는

공기 등이 조금이라도 포함되면 각 대사산물의 peak 신호에 영향을 주어 정확한 정량화가 어렵다. 즉 MRS에서는 여러 복셀 중 어느 한 복셀이라도 지방조직을 포함하고 있으면 다른 복셀에 이 신호가 오염되어 오염된 신호강도로 나타난다. 따라서 위 양성의 결과를 초래하기 쉽다. 또한 eddy currents가 발생하여 phase distortion을 초래할 수 있다.⁹⁾

8) GABA(gamma-aminobutyric acid) 측정

GABA는 인체 뇌피질에서 중요한 억제신경전달물질(inhibitory neurotransmitter)이며 이는 간질의 기원과 간질의 확산에 주요한 역할을 한다. H-1 MRS로 이 GABA의 농도를 비침습적으로 측정하여 항경련제의 효과를 판정하는데 유용하게 사용될 수 있다. Rothman 등¹⁶⁾은 vigabatrin을 투약받은 환자에서 GABA 농도가 상승한 것을 보고한 바 있다. 이것이 GABA 농도를 생체 내에서 H-1 MRS로 측정 한 첫 연구이며, 앞으로 더 많은 연구가 기대된다.

2. 인(P-31) MRS

P-31 MRS는 고 에너지 인(P) 대사물질(주로 ATP)과 인지질(phospholipid) 대사산물에 관한 정보를 제공한다. P-31 MRS는 phosphomonoester(PME), inorganic phosphate(Pi), phosphodiester(PDE), phosphocreatine(PCr), 그리고 세 개의 adenosine triphosphate(ATP)를 생체내

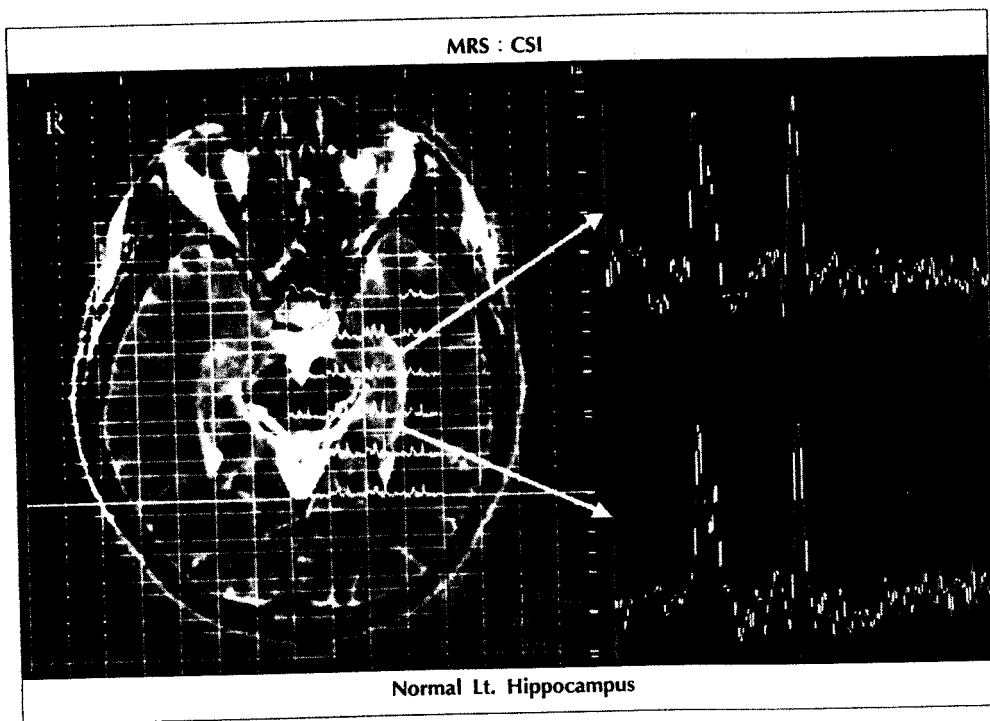


Fig. 8. MR spectra from left temporal lobe and brainstem obtained using multivoxel technique in a normal volunteer. Two MR spectra from normal left hippocampus appear similar to that of single voxel technique.

에서 비침습적으로 측정한다. 또한 Pi의 화학전이(chemical shift)정도를 수소이온농도에 영향을 받지 않는 내부 표준물질(PCr 등)의 shift와 비교함으로써, 조직의 pH를 알아낼 수 있다.

측두엽간질 환자의 간질유발병소의 동측 측두엽에서 반대측 측두엽에 비해 Pi와 pH가 높으며 PME가 낮다는 것이 연구자들의 공통된 결과이다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 한 연구에 의하면 측두엽간질 환자에서 대조군과 비교할때, 간질유발의 동측 측두엽의 Pi와 pH는 높고 PME는 낮으나, 반대측 측두엽의 Pi와 pH는 오히려 낮으며 PME는 높다고 보고하면서 이러한 반대측의 변화는 동측의 변화에 대한 보상적인 반응 또는 항경련제의 효과로 추정하였다.¹⁷⁾ Hugg 등²⁰⁾의 연구에 의하면 측두엽 간질환자의 동측 측두엽에서 Pi, pH와 함께 PME도 증가하고, PDE와 PCr 그리고 ATP 농도에 변화가 없었다고 하였다. Garcia 등²¹⁾은 전두엽간질 환자에서 P-31 MRS를 시행하여 간질유발 부위에서 pH가 상승하고(알카리증), PME가 감소하나 Pi는 상승하지 않는다고 보고하였다.

대부분의 MRS에 대한 연구는 기존의 1.5 T MR 장치에서 시행하였으나 1.5 T에서는 신호 대 잡음비(signal to noise ratio)를 충분히 높이기 위해서 복셀 크기를 크게 해야 하고, 신호의 line width가 넓기 때문에 PDE, Pi, PME 등이 서로 중복되는 단점이 있다. 자장의 크기가 높을수록 스펙트럼의 해상력이 좋아지기 때문에, 4.1 T 등의 고자장에서 복셀 크기를 줄여서 시행한 연구에 의하면 PCr/ATP비가 간질을 일으키는 측두엽에서 감소한다.

그 동안의 연구결과를 요약하면 측두엽이나 전두엽 간질

에서 인(P-31)대사과정에 이상이 있다는 것은 분명한 사실로 인정된다. 그러나 인의 농도가 적고, 인의 자기공명 민감도가 낮기 때문에 1.5 T에서는 해상력에 큰 한계가 있어서 실제적인 임상이용이 매우 어렵다. 앞으로 더 많은 기술적인 개발이 요구되는데 특히 고자장의 장비가 요구된다.

요 약

MRS는 병리적인 변화에 대한 유용하고 독특한 대사물질에 관한 정보를 제공한다. H-1 MRS는 P-31 MRS에 비해서 유리한 점이 많아 P-31 MRS보다 더 광범위하게 이용되고 있다. 간질환자에서 H-1 MRS의 이상소견은 NAA의 감소가 주소견이다. NAA의 절대량 측정이 어려우므로 많은 연구에서 NAA/Cho, NAA/Cr, NAA/Cho+Cr비의 감소로 나타낸다. H-1 MRS는 양측병변을 발견하는데 매우 예민하고(20~40%에서 양측성 이상소견이 발견됨), 편측화를 시도하는 과정에서 임상소견, 뇌파검사, MRI, SPECT 등이 일치하지 않을 때 유용하게 이용될 수 있다. 또한 대사산물의 정량적인 측정이 가능하기 때문에 미만성 병리변화의 발견에도 이용될 수 있다. 양측성 이상소견을 가진 환자에서 수술후의 결과가 어떠한 영향을 미치는가에 대한 것은 앞으로 더 연구할 과제로 생각된다. 기술적인 면에서 더 발전이 되면 GABA, glutamine, glutamate 등을 쉽게 측정할 수 있게 될 것이다.

중심 단어 : 자기공명분광법 · 간질.

- 논문접수일 : 1998년 12월 22일
- 심사통과일 : 1999년 1월 25일

REFERENCES

- 1) Bottomley PA. Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: Clinical tool or research probe. *Radiology* 1989;170:1-15.
- 2) Garcia PA, Laxer KD. Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy. *Neuroimaging Clin North Am* 1995;5:675-82.
- 3) Kuzniecky RI, Jackson GD. Magnetic resonance in epilepsy. 1st ed. New York: Raven Press, 1995:289-314.
- 4) Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994;44:1411-7.
- 5) Thompson JE, Castillo M, Kwock L, et al. Usefulness of proton MR spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy. *AJR* 1998;170:771-6.
- 6) Cendes F, Andermann F, Preul MC, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994;35:211-6.
- 7) Breiter SN, Arroyo S, Mathews VP, Lesser RP, Bryan RN, Barker PB. Proton MR spectroscopy in patients with seizure disorders. *AJNR* 1994;15:373-84.
- 8) Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993;34:788-94.
- 9) Hugg JW, Kuzniecky R, Gilliam FG, et al. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by H-1 magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1996;40:236-9.
- 10) Vermathen P, Ende G, Laxer KD, et al. Hippocampal N-acetylaspartate in neocortical and mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:194-9.
- 11) Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:267-73.
- 12) Garcia PA, Laxer KD, van der Ground, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995;37:279-81.
- 13) Kuzniecky R, Hetherington H, Pan J, et al.

- Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy. *Neurology* 1997; 48:1018-24.
- 14) Hetherington H, Kuzniecky R, Pan J, *et al.* Proton nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging of human temporal lobe epilepsy at 4.1 T. *Ann Neurol* 1995;38:396-404.
 - 15) Cendes F, Andermann F, Dubeau F, *et al.* Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;49:1525-33.
 - 16) Rothman DL, Petroff O, Behar K, *et al.* Localized H-1 NMR measurements of GABA levels in human brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5662-6.
 - 17) Ground J, Gerson JR, Laxer KD, *et al.* Regional distribution of interictal P-31 metabolic changes in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:527-36.
 - 18) Laxer KD, Hubsch B, Sappey-Marinié D, *et al.* Increased pH and inorganic phosphate in temporal seizure foci demonstrated by P-31 MRS. *Epilepsia* 1992;38:618.
 - 19) Kuzniecky R, Elgavish GA, Hetherington H, *et al.* In vivo P-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy of human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1992;42:1586.
 - 20) Hugg JW, Matson GB, Duyn JH, *et al.* Lateralization of human focal epilepsy by 31P magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1992;42:2011-8.
 - 21) Garcia PA, Laxer KD, van der Ground J, *et al.* Phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994;35:217.