



초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 장치

H-SIGHT-2015-002 | September 2015



Horizon Scanning

September 2015

초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 장치

기본정보	
Identification No.	H-SIGHT-2015-304
보고서 No.	H-SIGHT-2015-002
의료기술 유형	진단검사, 의료기기
의료기술명	원자 자력계 기반의 뇌자도 장치 ¹⁾ (Multi-channel atomic magnetometer for magnetoencephalography)
상품명	연구단계로 해당사항 없음
적용대상	뇌전증, 뇌종양 등으로 뇌 수술을 계획하거나 뇌기능 평가가 필요한 환자
의료기술 사용목적	<ul style="list-style-type: none"> - 뇌의 기능적 활동은 뇌신경 회로에 흐르는 전류에 의해 결정되며, 뇌 속에 전기가 흐르면 자기장이 발생되어 자기장 신호를 머리에서 측정하는 것임 - 뇌 전체에서 발생하는 자기장을 측정해 뇌 상태에 대한 전체적인 지도를 그리는 측정 기술로서 뇌기능을 지도화 한 뒤, 뇌 기능 이상 변화를 비교해 문제가 발생한 위치를 찾아내어 뇌 수술부위를 확인함
혁신성	<ul style="list-style-type: none"> - 고비용의 스쿼드 센서 대신 상용화 가능한 원자 자력계 뇌자도 장치임 <ul style="list-style-type: none"> • 뇌질환 수술위치를 정확하게 확인할 수 있는 뇌자도 검사가 필수적이거나 기존 뇌자도 검사는 센서를 냉각하기 위한 비싼 액체헬륨을 사용해야만 하여 상용화가 어려웠음 - 초고감도 원자 자력계 뇌자도¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • 원자 자력계는 금속원자의 자화 방향에 따라 회전정도를 측정하여 문제가 발생한 위치를 정확히 찾아냄 : 원자 자력계는 지구 자기장 측정, 인공위성 자기장 센서 등에 활용되나 스쿼드 센서에 비해 감도가 낮다는 한계가 있음 → 외부 자기장을 낮추고 원자 증기압을 높이는 방법으로 스쿼드와 비슷한 수준의 초고감도 기술 개발
국내 시장진입 예상 시점	<p style="text-align: right;">시장진입</p>
개발단계	Experimental - pilot or phase I (한국 & 미국 공동 개발 - 한국표준과학연구원, 생체신호센터 김기웅박사팀 프린스턴대학교 로말리스 교수 연구팀)
국내·외 이용현황	<ul style="list-style-type: none"> - 국내·외 기존 뇌자도 장치 CE 승인, FDA-510(K) 승인, 상용화되어 선별급여(본인부담률 80%) 대상임 - 초고감도 원자 자력계 뇌자도 장치 연구 개발 단계임 <ul style="list-style-type: none"> • 기술완성도 3단계이상 (실험실 규모의 기본성능 검증 완료)
이용가능 의료기관	전문 의료인력이 상주하고 있는 상급 종합병원

요약

- 뇌신경의 흥분으로부터 발생하는 전기활동이 두개골의 낮은 전도율로부터 크게 왜곡되는 뇌전도와는 달리, 뇌자도는 인체 자기장에 대해 투영하므로 신경전류 주위로부터 발생하는 자기장을 측정하여 정확한 뇌기능을 측정할 수 있는 진단의료기술임
- 최근 고차 인지기능의 측정, 수술 전 뇌기능 매핑, 간질의 발생부위 추정 등에 뇌자도가 활용되고 있지만, 뇌신경전류로부터 발생하는 자기장 크기가 매우 미약하여 초고감도 자기장 센서로만 측정이 가능함
- 최근 원자 자력계를 이용한 기술의 정밀도를 향상하여 상용 기술화를 위한 연구개발이 지속되고 있으며, 집중적으로 개발되어 온 스쿼드기술에 비해 경제성이 높을 것으로 예상되어 이를 위한 근거 기반 임상연구가 필요함
- 원자 자력계를 이용한 의료 및 생체 자기측정은 스쿼드기술의 대안으로서 효용성이 뛰어나 생체 자기 측정 진단장비 확산에 기여할 것으로 기대됨

1. 질병배경 및 질병부담

1.1. 뇌자도 검사의 적응증

뇌질환으로 뇌수술 시행 전에 수술 계획을 수립하기 위하여 주요 운동기능의 국소화 과정을 통하여 뇌자도 기능적 지도화를 진행하는데 일반적으로 뇌종양과 뇌전증 환자에서 검사를 진행할 수 있다. 뇌수술을 진행할 경우, 수술 후 운동장애, 신경마비, 국소병변의 전위, 뇌변형 등을 예방하기 위하여 기존 검사에 추가하거나 혹은 보완 검사로 적용이 가능하다.

뇌종양은 두개골 내에 발생한 모든 종양을 말하며, 종양 때문에 뇌압이 올라가고, 두통·구토 등의 증상이 나타나거나, 발생 부위에 따라 실어, 실인, 운동장애, 성격변화 등의 증상이 나타난다.

뇌전증은 뇌신경세포가 일시적으로 비정상적인 과도한 흥분상태(신경방전)를 나타냄으로써 의식이 없어지거나, 팔다리가 굳고 떨게 되는 경련발작, 행동의 변화 등 뇌기능의 일시적인 마비를 나타내는 상태이다.

<표 1> 해외 전문학회에서 제시하는 뇌자도 검사의 적응증²⁾

No	전문 학회 (발표시기)	뇌자도(MEG) 검사의 적응증
1	American Academy of Neurology, AAN (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - 병변의 국소화를 위해서 난치성 운동중추손상 간질환자의 수술 전 평가 (다른 검사 방법으로 병변부위를 확인했음에도 불일치되거나 의문이 남을 경우, 뇌자도가 도움이 될 수 있음) - 뇌 절제술 시 주요 기능피질을 보존하고 국소화 부위를 명확히 할 목적으로 뇌종양과 뇌혈관 기형에서 수술 전 평가로 활용
2	American College of Radiology, ACR (2011)	<ul style="list-style-type: none"> - 뇌전증에서 방사선 진단검사의 스코어링 기준을 개발함 ; 1~3점 적절하지 않음, 4~6점 다소 적절, 7점~9점 흔히 적절히 적용 - 난치성 뇌전증의 수술 가능여부를 판단하거나 수술 계획을 수립할 경우, 뇌자도 검사가 적절할 수 있음 (4점) 단, 알콜 혹은 약물에 기인하여 새롭게 발생한 간질을 포함한 외상, 안면신경계 손상 등은 적절하지 않음 (2점)
3	The American Clinical Magnetoencephalography Society, ACMEGS (2011)	<ul style="list-style-type: none"> - 임상적으로 비교적 치료가 어려운 간질 환자의 수술 전 비침습적 평가 - 일반적인 뇌전도 (electroencephalograms, EEG) 검사가 실패하거나 뇌병변의 국소화가 부족할 경우, 수술 중재 혹은 침습적 모니터링 진행 전에 검사 적용 - 2009년 이후 업데이트 사항 (Bagic, et al., 2009) <ul style="list-style-type: none"> • 임상적으로 난치성 뇌전증의 치료 전 평가로서 정기검사로 활용가능 • 간질 전문의로부터 뇌자도/자기근원영상 검사 대상 결정을 받은 개별 환자 • 뇌전도 혹은 자기공명영상 검사로 병변의 국소화 정보가 불충분한 환자에서 정기검사로 활용 가능
4	United HealthCare Services (2015)	<ul style="list-style-type: none"> - 난치성 운동중추 손상 간질 환자의 수술 전 평가 - 뇌종양과 혈관 기형의 수술 전 평가 - 다른 방법으로는 간질부위가 국소화가 되지 않는 불응성 뇌전증을 위한 수술 전 계획 - 뇌손상, 뇌졸중, 인지장애, 기타 다른 신경학적 질환, 조현병과 같은 정신과적 질환에는 뇌 기능 평가에 대한 근거가 부족하고 증명되지 않음

1.2. 뇌병변질환의 질병부담

고령화 사회진입으로 뇌신경질환이 증가하고 있으며, 뇌신경질환 치료제의 세계시장 규모는 2005년에는 923억 달러에서 2010년에는 1,500억 달러로 상회하고 국내 생체 자기측정 시스템의 시장규모는 2012년은 22억원 수준이나, 응용분야가 확대됨에 따라 시장성장과 잠재력은 커질 것으로 전망하고 있다.³⁾

건강보험심사평가원의 질병통계자료(2015)에 따르면, 국내 뇌질환과 관련된 전체 환자수와 진료비는 3년동안 지속적으로 증가추세를 보이며(표 2), 뇌자도 검사를 진행한 환자과 검사비용 등과 관련된 세부자료는 확인할 수 없었다.

〈표 2〉 국내 뇌질환 관련 환자수 및 진료비 추정치⁴⁾

(단위 : 명, 천원)

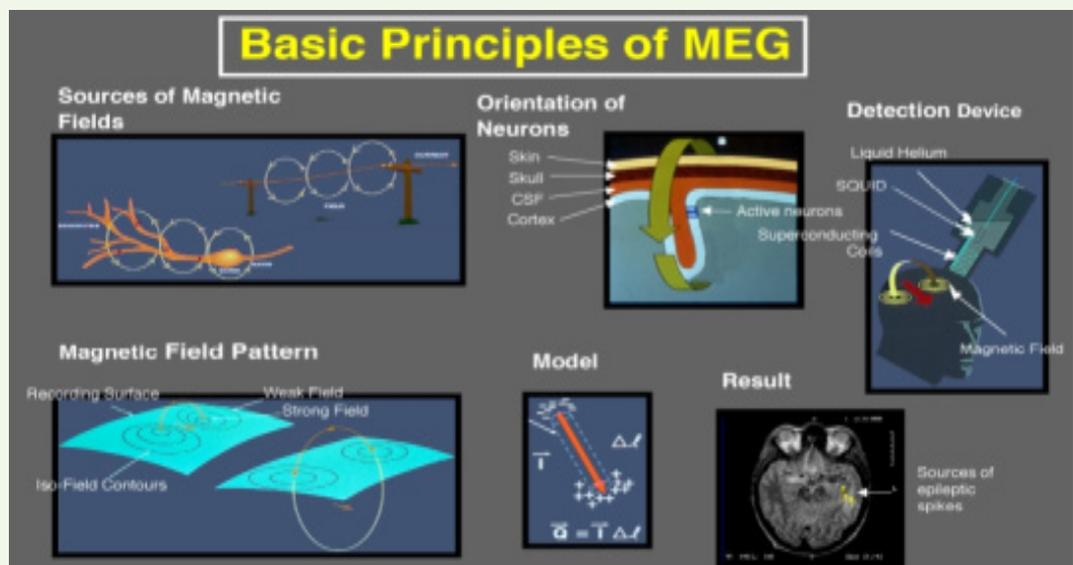
구분	2014년		2013년		2012년	
	환자수	진료비	환자수	진료비	환자수	진료비
C71 뇌종양	12,512	75,342,916	10,258	67,871,367	10,086	67,101,790
G40 뇌전증	138,277	62,091,930	135,944	57,750,476	137,901	57,905,226
F06 뇌손상 및 뇌기능 이상	120,941	33,757,677	102,213	30,096,422	77,286	23,606,164
합계	271,730	171,192,523	248,415	155,718,265	225,273	148,613,180

- 환자수 : 입원 및 외래 전체 환자수

2. 의료기술의 상세 설명

2.1. 뇌자도 검사

뇌자도(Magnetoencephalography, MEG)는 뇌파검사(Electroencephalography, EEG)와는 달리 뇌자도 센서에 접선으로 존재하는 피질 고량의 추체 신경세포에 의해 만들어진 자기장을 가장 잘 인지하며, 두개 내 전기활동의 근원으로 해당량 전류 쌍극자(Equivalent Current Dipole, ECD)를 국소화(localization) 할 수 있다. 고해상도 자기공명영상에 쌍극자의 위치를 표시하여 자기근원 영상(magnetic source image)을 만들 수 있다⁵⁾.



〈그림 1〉 뇌자도 장치의 기본 원리⁶⁾

뇌자도 데이터의 해석은 파형 분석과 활동전류의 국지화로 나눌 수 있다. 파형 해석은 간질파의 검출, 유발반응의 잠복기가 지연되거나 진폭변화 또는 파형의 극성변화로부터 뇌병변의 존재 또는 기능장애를 정량적으로 진단할 수 있다.

전류원 국지화는 ms단위의 짧은 시간동안의 뇌신경전류의 변화를 표시하는 것으로 주된 임상 응용분야는 간질 발생부위의 위치 추정, 수술 전 대뇌피질의 기능 매핑, 정신질환의 진단이다. 수술 전·후의 뇌기능 매핑으로서는 체성감각 유발자장 측정이 가장 많이 사용되고 있고 청각유발자장은 측두엽 부위에 병변이 존재하는 경우 청각기능의 진단에 사용되며 이명환자의 진단에도 사용된다⁷⁾.

2.2. 뇌자도 검사방법^{8),9)}

뇌자도 검사의 절차는 다음과 같다.

- 머리위치 지시용 전극과 안전도를 두부에 붙이고, 목표 근육에 근전도 측정을 위한 전극을 부착한 후 앉은 자세로 뇌자도 장비의 듀어에 피험자의 두부를 위치시킨다.
- 머리위치 정도를 뇌자도 장비에 입력한다.
- 피험자는 뇌활동을 알고자 하는 운동근육을 최대 힘의 약 20% 정도의 세기로 정적으로 수축시켜 반응을 얻는다.
- 측정된 근전도와 뇌자도 신호에서 잡음을 제거한다.
- 근전도에서 검출된 근육활동의 정점에 대하여 뇌자도 신호를 평균화한다.
- 평균화된 신호를 3차원 위치분석을 통하여 운동영역을 매핑한다.
- 매핑된 영역을 자기공명영상 또는 컴퓨터단층촬영에 올려 운동영역을 표시한다.

2.3. 고감도 SQUID 방식의 한국형 MEG 시스템¹⁰⁾

생체 자기측정기를 이용한 자기뇌파 검사는 초전도양자간섭장치인 스쿼드(Superconducting Quantum Interference Device, SQUID)로 신경원의 세포 내 전류(intracellular current)에 의해 발생하는 두개 외 자기장(extracranial magnetic field)을 측정한다.

스쿼드는 초전도 현상을 이용하여 미세한 자기장을 측정하는 센서로서 저주파 자기센서 중 가장 우수한 검출감도를 가지며, 뇌자도를 비롯한 생체자기를 측정하기 위하여 필수적이다. 한국형 뇌자도 시스템의 스쿼드 센서수는 152개이며, 검출코일은 직경 20mm의 원통형으로 기저시점이 50mm 인 미분계이다¹⁰⁾.



임상시설에 설치된 한국형 뇌자도 자기차폐실 내부 피험자 측정 준비 상태(왼쪽)

임상시설에 설치된 한국형 뇌자도 장치 시스템(오른쪽)
 (a) 고감도 스쿼드 자기센서, 스쿼드 냉각장치, 스쿼드 구동회로, 차기차폐실,
 (b) 시스템 구동 및 제어 소프트웨어, 자극 인가용 소프트웨어/하드웨어

<그림 2> 스쿼드 센서의 한국형 뇌자도 장치 시스템¹⁰⁾

2.4. 생체자기측정을 통한 뇌자도 검사

뇌신경의 흥분으로부터 발생하는 전기활동이 두개골의 낮은 전도율로부터 크게 왜곡되는 뇌전도와는 달리, 인체는 자기장에 대해 투명하므로 신경전류 주위로부터 발생하는 자기장을 측정함으로써 정확한 뇌기능을 측정할 수 있는 기술이다. 최근에는 고차 인지기능의 측정, 수술 전 뇌기능 매핑, 간질발생부위 추정 등에 뇌자도가 적극적으로 활용되고 있다. 하지만, 뇌신경전류로부터 발생하는 자기장의 크기는 자극유발신호의 경우 매우 미약하여, 초고감도 자기장 센서로만 측정이 가능하다¹¹⁾.

• 뇌파자기공명(Brainwave Magnetic Resonance)¹²⁾

- 뇌파자기공명은 뇌파가 발생시키는 진동자기장이 뇌 속의 양성자를 직접 공명시키는 것을 말하며, 일반 기능적 자기공명영상(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)은 지구 자기장보다 낮은 자기장에서 뇌파 발생으로 인한 진동자기장이 뇌 속의 양성자를 직접 공명하는 방식으로 뇌의 여러 기능을 이어주는 뇌파가 뇌파 발생부분의 양성자를 공명시키고 이를 영상화하는 기술이다¹²⁾.
- 뇌파자기공명 방식은 뇌기능을 담당하는 특정 주파수영역의 뇌파가 진동하는 부분을 직접 영상화하기 때문에, 뇌의 각 부분이 뇌파에 의해 연결되어 통신하는 상태인 뇌기능 연결성을 직접 파악할 수 있다. 반면 뇌의 혈액 산소소모를 통해 연결성을 알 수 있는 기능적 자기공명영상의 경우, 수 초이상의 시간차가 있어 빠르게 변화하는 뇌기능 연결성을 파악하는데 한계가 있다.
- 특히, 이러한 뇌파자기공명방식은 낮은 자기장에서 뇌기능 연결성에 대한 측정이 가능하다는 장점이 있다. 뇌파자기공명에서 사용하는 자기장의 세기는 일반 기능적 자기공명영상에 비해 백만분의 일 수준이다.

〈표 3〉 뇌파자기공명과 기능적 자기공명의 비교¹²⁾

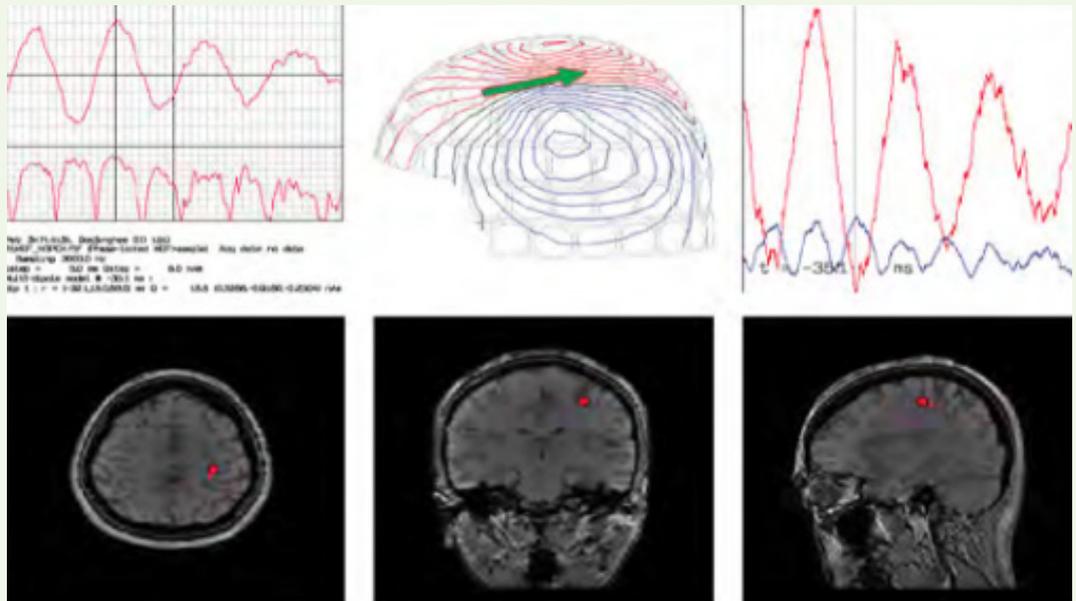
뇌기능 영상장치	뇌파자기공명(BMR)	기능적 자기공명(fMRI)
측정 원리	직접 측정 (신경 전기활동에 의한 주변 양성자의 공명현상 측정)	간접 측정 (신경세포가 활동하면 소모하는 혈액 속의 산소변화에 따른 양성자의 이완효과 측정)
영상화	활동하는 신경세포영역이 영상화	활동하는 신경세포 근처의 혈관이 영상화
측정현상의 속도	빠름 : 초 당 수백 회 이상	매우 느림 : 2~3초 이상 지연
자기장 세기	백만분의 1 테슬라	수 테슬라
뇌기능 연결성 영상	가능	매우 제한적(느린 현상)

• 뇌기능 매핑(Human Brain Mapping)^{9),13)}

- 뇌기능 매핑은 주로 양전자 단층촬영과 기능적 자기공명영상을 이용하여 시행되어 왔으며, 양전자 단층촬영검사로 시각, 청각과 같은 단순 지각과 관련된 뇌 부위를 매핑할 수 있고 기능적 자기공명 영상검사로 뇌기능 작동 이벤트와 관련된 뇌부위를 영상화 할 수 있다. 기존의 대표적인 뇌기능 영상인 기능적 자기공명영상과 Positron Emission Tomography(PET) 검사는 1~5mm정도의 뛰어난 공간적 해상력에도 불구하고 신호영상을 획득하는데 수초~수분 동안의 뇌신경 활동을 정지된 한 장의 사진으로밖에 얻지 못한다. 또한 신경활동에 수반되는 혈류산소량을 측정하기 때문에 뇌신경 활동의 간접적인 측정법이다.



- 기존의 뇌기능 영상장치의 경우에는 환자가 방사선이나 강한 자기장에 장시간 노출된다는 단점을 가지고 있다. 기능적 자기공명영상은 자기장 세기의 제곱에 비례해서 해상도가 높아지기 때문에 관련 업계에서는 보다 높은 자기장을 지닌 장비가 계속해서 개발되고 있으며, 그 만큼 장비가격이 높아지고, 강한 자기장과 전자기파에 노출로 인한 인체 유해성 논란이 존재한다.
- 뇌신경의 전기생리활동을 측정하는 뇌파는 수천분의 일초의 단위로 매우 빠르게 변화하는 뇌신경 활동의 측정이 가능하지만, 전도성이 낮은 두개골을 통과하기 때문에 신호 강도의 저하와 왜곡이 발생해 공간적 정밀도가 떨어진다. 뇌자도에서 자기 신호는 전류와 달리 두개골 등의 인체조직에 관계없이 투명하게 전달되므로 신호해석에 왜곡이 없어 뇌신경 활동 영역을 정밀하게 검사할 수 있다. 또한 전기적 활동을 실시간으로(최대 10kHz) 기록하여 고해상도 실시간 뇌기능 영상을 얻을 수 있다¹⁴⁾.



〈그림 3〉 뇌자도를 이용한 운동 중추 매핑 사례¹⁴⁾

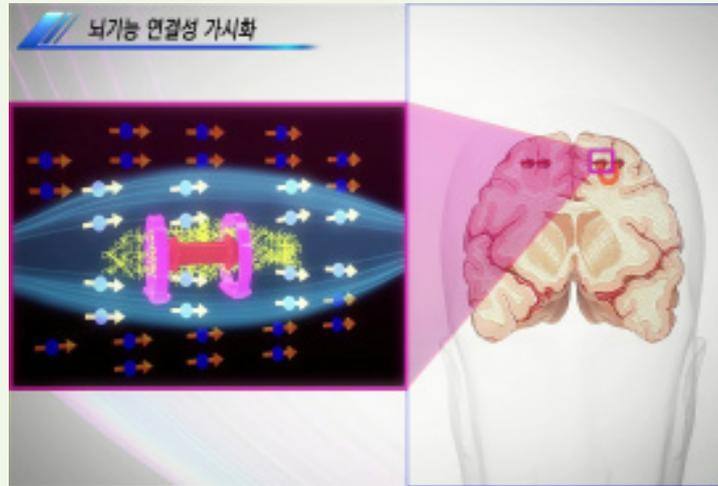
최근 뇌자도와 기능적 자기공명영상을 사용하여 동일한 환자군에 대해 체성감각유발 및 운동유발에 의한 뇌활성화 부위를 측정된 결과에 따르면 두 검사 간의 결과가 체성감각자극의 경우에는 평균 15mm, 운동유발의 경우에는 평균 10mm 정도 위치 차이가 나는 것이 보고되었다. 이는 세포전류를 직접 측정하는 뇌자도와 2차적인 화학적 변화를 측정하는 기능적 자기공명영상이 신경생리학적 과정이 서로 다르기 때문이다.

따라서, 뇌기능 진단의 정확성을 높이기 위해서는 뇌기능 측정방법을 동시에 적용하여 측정결과를 상호 비교하는 것이 바람직하다⁷⁾.

• 뇌기능 연결성 가시화 원리¹²⁾

- 대뇌 피질의 신경전류(붉은 화살표)가 뇌파를 발생시키고 전류주변의 진동하는 자기장(분홍색 화살표)을 발생한다.
- 마이크로테슬라 수준의 외부 자기장이 뇌에 걸리면, 자기장에 비례하는 주파수(마이크로테슬라당 42Hz)의 뇌파가 발생한 부분의 양성자(파란 구슬)들이 공명하여 기울어진다.
- 기울어진 양성자들을 자기공명영상방법에 의해 영상화한다.

- 같은 주파수의 뇌파가 발생된 부분들이 바로 영상화 되므로, 뇌기능연결성을 직접 보여준다 (서로 다른 영역의 뇌기능은 뇌파에 의해 연결됨).



〈그림 4〉 뇌파자기공명 원리를 이용한 뇌기능 연결성 가시화 원리¹²⁾

2.5. 국내·외 허가사항

- **국외 뇌자도검사의 허가사항⁹⁾**
 - 유럽의 CE 마크 승인을 받았으며, 미국 FDA의 510(K) 승인 하에 임상에서 상용화되어 사용하고 있다. 미국 FDA에서는 뇌자도를 Category-II 의료기기로 분류하였으나, 기존 프로그램을 응용하여 시판할 시에는 추가승인이 필요하지 않다^{2),15)}.
 - 미국의 임상에서 활용되는 뇌자도 의료기기로는 Whole-Cortex MEG System (VSM MedTech Ltd and its subsidiary, CTF Systems Inc, Port Coquitlam, BC, Canada), Magnes[®] WH MEG 2500 and 3600 Series (4-D Neuroimaging, formerly Biomagnetic Technologies Inc, San Diego, CA), MEGvision EQ1000C Series (Eagle Technologies, Santa Fe, NM, a subsidiary of Yokogawa in Japan), Neuromag TM (Elekta, AB, Sweden) 제품들이 있다^{9),14)}.
- **국내 뇌자도검사 관련 허가사항^{9),14)}**
 - 스웨덴의 Elekta Neuromag에서 EEG와 MEG 방식을 이용하여 뇌의 전기활동신호를 기록하기 위한 목적으로 개발된 ‘Neuromag VectorView’는 2005년 8월 19일 서울지방식품의약품안전처에서 수입허가를 받았다(수허 05-787호).
 - 현재 건강보험요양급여 비용목록에는 유사검사로 뇌자기파 지도화검사, 유발 뇌자기파 기능적 지도화검사(시각, 청각, 감각)로 등재 되었으며, 2015년 4월부터 선별급여가 적용되고 있다¹⁶⁾.
- **국내 초고감도 원자자력계 뇌자도 장치 개발 현황**
 - 기술완성도(Technology Readiness Level, TRL) 3단계 이상(실험실 규모의 기본성능 검증 완료)으로 인간의 청각유발신호 등에 대한 스쿼드 뇌자도와 원자 자력계 뇌자도 간의 비교연구를 진행하였으나¹³⁾, 원자 자력계 뇌자도의 경우 아직 상용화가 되지 않은 기술로서 국내에서 환자 대상으로 진행한 검사결과는 없는 상태이다.



3. 대체치료법 및 기등재 유사의료기술

3.1. 수술 중 신경계 감시(Intraoperative Neuromonitoring, INM)¹⁷⁾

수술 중 신경계 감시는 신경계 수술에 이용되어 신경계 손상을 조기에 찾아서 수술 합병증을 줄이고 고위험군 수술을 안전하게 하도록 도움을 준다. 수술 중 신경계 감시의 방법으로는 뇌파검사, 유발전위검사, 근전도검사, 신경전도검사 및 경두개 초음파검사가 있고, 수술방법에 따라 적절히 조합하여 이용할 수 있다. 중심구 주변병변에서 뇌수술 중에 중심구 위치를 확인하여 운동 및 감각 영역이 손상받지 않게 하는 것은 중요하다. 실제 흔히 이용되는 방법으로는 대뇌피질전기자극법과 유발전위법을 들 수 있다. 전기자극법은 시간이 오래 걸리고 힘들며, 환자를 깨워야 하기도 하고, 반응이 나타나지 않을 때 기능이 없다고 말하기 힘든 단점이 있다. 이에 반해 유발전위방법은 아주 쉽고 빨리 결과를 얻을 수 있다¹⁷⁾.

3.2. 운동유발전위(Motor Evoked Potential, MEP)¹⁸⁾

자극부위에 따라 두개강 위, 척추에서 검사할 수 있으며, 대뇌 운동피질, 척수에서도 검사할 수 있다. 또한 자극 양상에 따라 자기 또는 전기자극을 할 수 있다. 운동유발전위를 하는 경우는 척추 및 척수 수술, 두개강 내 또는 대동맥 혈관질환, 뇌종양의 뇌실질질환을 들 수 있다¹⁷⁾.

수술 중 운동유발전위의 변화와 수술 후 환자의 예후와의 관계는 운동유발전위의 영구적 소실이 발생하면 영구적 운동결손이 발생하는 상관관계가 있다고 보고하였다. 모니터링 시 일시적인 운동유발전위의 변화가 발생하면 70%에서는 운동상태의 변화가 발생되지 않으며 30% 미만에서는 일시적인 운동결손이 발생한다. 유발전위의 변화가 없는 경우에는 일시적인 운동상태의 변화가 발생할 수는 있지만 결코 영구적인 고도의 운동장애는 발생되지 않았다. 흥미로운 것은 유발전위의 변화가 없었던 경우에도 약 2%에서 경도의 영구적인 운동결손이 발생할 수 있어 2%의 위음성률이 있다고 보고하였다¹⁸⁾.

3.3. 자기공명영상-뇌활성화 기능영상¹⁹⁾

손발을 움직이게 하거나 감각자극 또는 시각자극을 주거나 고위 대뇌기능을 수행하게 하면, 이를 관장하는 대뇌피질의 혈류 및 대사가 국소적으로 증가한다. 이러한 생리적 변화를 이용하여 활성화된 부분을 영상화하는 것이 기능영상(functioning imaging)이다.

이러한 기능영상은 기초의학 분야에 널리 활용되고 있으나 임상적용은 초보단계에 있다. 대뇌의 운동피질이나 감각피질 또는 언어중추에 인접해 있는 종양을 수술로 치료하고자 계획할 때, 수술 전에 이들 기능부위의 정확한 위치를 파악하고, 기능부위와 종양과의 해부학적 상관성을 이해하며, 수술 후 이들 기능을 부분적으로라도 보존할 수 있는지를 평가하기 위하여 뇌활성화 기능영상을 시행한다. 국소적인 병소를 제거하는 뇌 수술을 할 때 중요한 뇌기능의 위치를 미리 파악함으로써 절제 범위를 결정하는 데에 도움을 주고 있으며, 수술로 인한 기능손상을 예측하는 데에 이용할 수 있다^{19),20)}.

4. 의료기술평가

국내에서 개발된 ‘초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 장치’에 대한 환자대상의 임상연구는 수행되지 않았으며, 검색어 ‘Atomic magnetometer와 Magnetoencephalography’를 PubMed에서 검색한 결과, 6건의 문헌이 검색(2015/07/20)이 되었다. 개발 중인 의료기술에 대해 임상적 안전성 및 유효성 평가가 불가하여 Magnetoencephalography 관련 종설논문, 국내 신의료기술평가 보고서, 수평탐색(Horizon Scanning) 등의 결과를 취합하여 안전성, 정확성, 유효성, 유용성에 대한 결과를 재구성하였다.

4.1. 안전성

뇌자도 검사는 환자의 두피에서 비침습적으로 생체자기를 측정하는 진단검사로 두 개내 전기 활동의 근원 전류의 쌍극자를 국소화하는 것으로서 추가적인 위험요소가 없어 안전성 문제는 없다고 보고되고 있다^{2),9),21)}.

4.2. 정확성

인간을 대상으로 실험실적 연구결과에서 기존의 뇌자도 시스템 기술과 비교 시에는 성능이 우수하고 원자 자력계 금속원자의 자화 방향에 따른 회전정도의 측정을 통해 문제가 발생한 위치를 정확히 찾아낸다고 보고하고 있으며¹¹⁾, 인간 청각유발신호 등의 기존 뇌자도 시스템과 비교한 연구문헌이 보고된 바는 있으나¹³⁾, 환자대상의 임상문헌과 근거는 확인할 수 없었다.

국내 신의료기술평가에서 ‘운동 유발 뇌자기 기능적 지도화’에 대해 기존의 뇌자도 시스템으로 보고된 총 6편의 문헌을 근거로 평가하였다. 지도화의 정확성을 평가한 결과, 총 3편의 문헌^{22),23),24)}에서 직접 대뇌피질 자극법과의 거리 차이 12.1~16.0mm 이내로, 경두개 자기 자극법과의 거리차이는 4.71~8.20mm로 보고되었다⁹⁾.

4.3. 유효성

국내 신의료기술평가(2014)⁹⁾에서 ‘운동 유발 뇌자기 기능적 지도화’에 대해 기존의 뇌자도 시스템이 의료결과 영향은 5편의 논문에서 보고되었다. 이 논문들에서 수술 후 신경학적 변화로 수술 후 약화나 결손, 마비가 없거나 신경기능이 향상된 경우가 85.71~100.0%로 보고되었다^{22),23),24),26),27)}. 또한, Pang 등의 1편의 논문에서는 지도화의 성공률이 93.9~95.2%로 보고되었다²⁸⁾.

스퀴드 기반의 뇌자도 장치는 임상연구 결과들을 근거로 미국에서는 뇌전증과 뇌종양 환자에서 뇌자도 검사의 적응증에 대해 제시하고는 있다²⁾.



4.4. 유용성

원자 자력계 뇌자도는 기존의 뇌자도와 생체자기를 측정하는 것이 같으므로 임상적 유용성은 유사할 것으로 예상된다. 기존의 스쿼드 센서방식의 뇌자도 검사를 실제 뇌수술을 진행하는 환자를 대상으로 국내 의료기관과의 공동연구에서 뇌기능을 매핑했을때, 기능적 자기공명에서 불분명하거나 맞지 않은 위치에 반응이 나온 환자에서 뇌자도로 정확한 위치의 기능 매핑 사례연구가 보고된 바 있다¹⁰⁾.

기능적 자기공명영상은 뇌 활동 이후에 산소요구량에 의해 변화되는 헤모글로빈 투자율 변화를 측정하는 것으로 신경보다는 혈관의 위치를 찍는 원리로서 매우 느리고 뇌자도와 비교한다면 시간 해상도 및 공간불일치도가 높다고 할 수 있다.

원자 자력계 기반의 뇌자도는 시간분해능과 공간분해능이 높아서 뇌신경 전류의 정확한 정보를 제공하여 뇌기능 진단에 유용하고 제작 공정이 간편하여 수율이 높으며, 저가의 시스템으로 제작 가능할 것으로 예상된다¹¹⁾.

5. 국내 외 비용 관련 정보

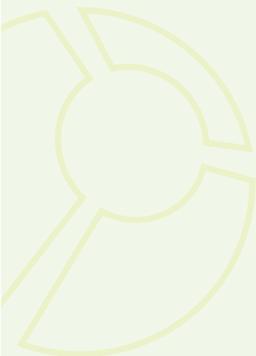
연구단계의 의료진단기기로서 기존의 뇌자도 검사를 이용한 검사로 항목은 ‘나-625 뇌자기파 지도화검사’와 ‘나-626 유발 뇌자기파 기능적지도화검사(시각, 청각, 감각)로 건강보험요양급여 비용 목록에 제시된 검사의 환자 부담 비용은 다음과 같다(표 4). 동 제품에 대한 기기 비용은 미정이며, 향후 검사의 적용대상과 검사항목에 변화가 있을 경우에는 실제 비용이 변경될 수도 있다.

〈표 4〉 환자 부담 비용 ¹⁶⁾

항목	환자 부담 비용 (원)	
	급여 전	급여 후
뇌자기파 지도화 검사, 선별급여 (본인부담률 80%)	610,000 ~ 4,300,000	540,000
유발 뇌자기파 기능적 지도화, 선별급여 (본인부담률 80%)	610,000 ~ 3,500,000	510,000

6. 현재 진행 중인 임상연구

임상시험 등록사이트인 WHO ITCRP²⁹⁾와 미국의 clinicaltrials.gov³⁰⁾에서 검색어 ‘Atomic magnetometer AND Magnetoencephalography’로 상세검색을 진행한 결과, 등록된 임상시험은 검색되지 않았다(2015/7).



7. 국내 개발연구진의 의견²⁵⁾

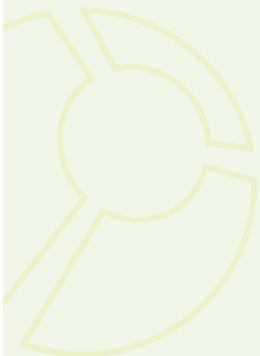
원자 자력계기반의 뇌자도 검사는 아직 상용화가 되지 않은 의료기술로서 환자를 대상으로 한 임상연구 검사 결과는 없는 상황이다. 단, 인간의 청각유발신호 등에 대한 비교연구결과는 2014년에 출판한 논문(Kiwoong, et al., Neuroimage 89(1), 2014)에서 제시되어 있다.

최근 하버드대학의 마티노스 센터의 Okada 교수가 원자 자력계기반의 뇌자도 검사의 우월함을 이론적으로 계산한 논문과 헬멧형태가 가변되는 특징으로 소아 뇌 진단에서의 검사의 장점을 주장하는 논문을 출판할 예정이다.

fMRI는 뇌의 활동이후에 산소요구량에 의해 변화되는 헤모글로빈의 투자율 변화를 측정하는 것으로 매우 느리고 신경보다는 혈관의 위치를 찍는 원리로서 뇌자도와 비교한다면 시간해상도 및 공간분해도가 높다고 할 수 있다. 반면, 뇌자도검사는 신경의 활동을 직접 고속(초당 1000매 이상)으로 측정하는 것이 가능하므로 가장 진보된 신경동역학 측정도구라고 볼 수 있다.

연구개발 시제품의 완성도를 높여 병원에 장비를 설치하고 임상시험을 진행하려면 약 3년 정도 소요될 것으로 예상되며, 향후 사업화를 위하여 회사와의 연계를 통하여 의료장비의 식약청 승인절차를 진행해야 한다.

또한, 뇌자도 장치의 경우, 대형 의료기기에 해당되어 병원 내 검사실 설치가 마련되어야 하는데, 상급종합병원에서 검사실의 공간마련과 검사진행을 위한 인력지원 등은 의료기관의 경제적으 로 직결되는 사항으로 연구용 임상장비를 설치할 공간을 마련하는 부분이 임상도입을 위해 예상되는 제약점이다.



8. 전문가 자문을 통한 사회적 영향력

한국보건 의료연구원 의료기술평가 전문가풀 800여명 중 무작위로 선정된 해당 진료분야 전문가 4인의 의견임을 알려 드립니다.

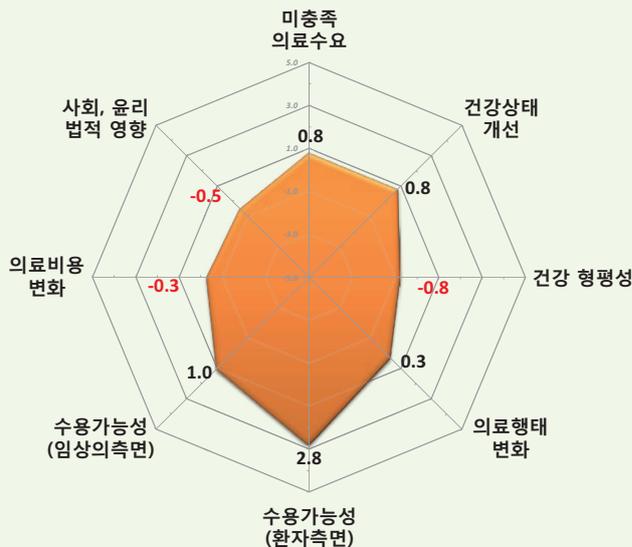
기존의 뇌자도검사는 고가의 의료장비로서 임상적용에 제한이 있고 의료기관 내에서 보편적으로 사용하기에는 제약이 많았다. 의료기관 입장에서는 기존 뇌자도검사와의 진단정확도에 차이가 없고 진단 의료기기로서 저비용으로 검사가 가능해지고 의료장비에 대한 유지비용이 적어진다면, 임상적으로 활용성이 높아질 수 있을 것으로 예상하였다.

뇌파자기공명 방식으로 개발된 이 뇌자도 검사는 기존 진단방법들과 비교하여 안전성 및 유효성을 확보해야 하는 개발 중인 의료기술로서 임상연구를 위한 개발투자가 필요한 단계이다.

국내 의료시장으로 국한할 경우에는 의료시장성이 적을 것으로 예상되며, 해외시장을 고려할 경우에는 임상연구단계에서의 기술개발과 지원에 현실적인 장벽이 많을 것으로 사료된다. 의료시장 도입을 위하여 임상연구 단계에서 뇌질환이 있는 적응환자를 대상으로 진단정확성, 유효성, 안전성 등의 임상적 측면에서 기존 진단방법과의 비교연구 결과를 확보해야만 한다.

따라서, 임상전문가들은 뇌파자기공명 방식의 뇌자도 검사에 대한 임상적 근거를 확보하기 위하여 고비용의 임상연구가 필요하며, 연구를 위한 지속적인 투자지원이 없다면 임상적 상용화가 진행되기에는 적지 않은 어려움이 예상된다는 의견을 제시하였다.

국내에서 새롭게 개발된 초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 검사가 임상적으로 그 유용성이 입증된다면, 뇌질환 진단에 있어서 기존의 EEG와 fMRI의 한계를 보완할 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 다양한 뇌질환에서의 임상적용이 확대될 수만 있다면, 임상적 활용가치가 높아져 새로운 의료장비의 개발과 도입을 기대할 수 있으리라 여겨진다.(종합점수: 1.3/5.0점)



<그림 5> 초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 장치의 잠재적 영향력 분석 결과

* <그림 5> 그래프는 해당 진료분야 전문가가 초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 장치에 대한 긍정적 또는 부정적인 잠재적 영향력을 7가지 지표별로 -5~+5점의 강도로 평가한 결과를 평균으로 제시한 것임.

참고문헌

- 1) Kiwoong Kim, et al, Multi-channel atomic magnetometer for magnetoencephalography: A configuration study, Neuroimage. 2014 Apr 1;89:143-51
- 2) United HealthCare Services (2015), Magnetoencephalography And Magnetic Source Imaging For Specific Neurological Applications: Medical Policy(06/01/2015)
- 3) 바이오신약·장기제품군별/주요질환별 세계 및 국내시장 현황과 전망분석('07.7), & 생명공학정책연구센터 기술보고서, 원자력계를 이용한 자성나노입자기반의 체외 생체분자 검출장치 개발
- 4) 건강보험심사평가원, 질병통계자료 (<http://www.hira.or.kr/rd/dissdic/infoSickList.do?sickType=1&pgmid=HIRAA020044020100>)
- 5) 강훈철, 이마이 가즈미, 아야코 오치, 히로시 오츠보. 소아 자기뇌파. 대한간질학회지 2006; 10: 78-86.
- 6) Basic Principles of Magnetoencephalography, <http://web.mit.edu/kitmitmeg/whatis.html>
- 7) 이용호, 권혁찬, 김기웅, 김진목, 박용기. MEG를 이용한 기능성 뇌질환 진단연구. 한국뇌학회지 2002; 2: 79-90.
- 8) Elekta website; (<http://www.elekta.kr/kr/home/>)
- 9) 한국보건 의료연구원, 신의료기술평가보고서 HTA-2014-15 운동 유발 뇌자기 기능적 지도화 (2014.3)
- 10) 김봉수, et al. 한국형 뇌자도 시스템을 이용한 유발 자계 측정 및 임상 응용. Journal of The Institute of Electronics and Information Engineers Vol, 2014, 51.10.
- 11) 한국표준과학연구원 의료계측연구단, 첨단 광학 및 광기술 해설, 원자력계를 이용한 생체자기측정, 광학과 기술, 13권 1호
- 12) 한국표준과학연구원(KRISS), 2014.5.27.(화) 보도자료, 보이지 않던 뇌의 작동원리를 밝힌다.-KRISS, 뇌 기능 연결성을 볼 수 있는 신개념 장치 개발.
- 13) Kiwoong Kim, et al, Toward a brain functional connectivity mapping modality by simultaneous imaging of coherent brainwaves, NeuroImage. 2014 May 1;91(Cover article of the issue):63-9
- 14) 서울대학교병원, 홈페이지, 의학정보실, 의료기기정보, 뇌자도(MEG), (http://www.snuh.org/pub/infomed/sub04/sub01/1177388_4044.jsp)
- 15) US. FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm>)
- 16) 메디칼타임즈 뉴스, <http://www.medicaltimes.com/News/1095027>
- 17) 서대원. 수술 중 신경계 감시. 대한임상신경생리학회지, 2008; 10: 1-12.
- 18) 대한신경과학회. 신경학. 군자출판사. 2010
- 19) 장기현, 김인원, 한문희. 신경영상의학. 일조각. 2011
- 20) Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, McAuliffe TL, Ulmer JL, Cox RW, Daniels DL, Haughton VM. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. American Society of Neuroradiology 1997; 18: 1311-1315.
- 21) Proudfoot M, et al. Magnetoencephalography. Pract Neurol 2014;14:336-343
- 22) Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. Journal of Neurosurgery 2012; 117: 354-362.
- 23) Nagarajan S, Kirsch H, Lin P, Findlay A, Honma S, Berger MS. Preoperative localization of hand motor cortex by adaptive spatial filtering of magnetoencephalography data. Journal of Neurosurgery 2008; 109: 228-237
- 24) Oishi M, Fukuda M, Kameyama S, Kawaguchi T, Masuda H, Tanaka R. Magnetoencephalographic representation of the sensorimotor hand area in cases of intracerebral tumour. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry 2013; 74: 1649-1654.
- 25) Kiwoong Kim (연구개발자)의 참고자료 및 의견 참조 (2015/07/20)
- 26) Zhang Z, Zhang J, Zhao H, Zhang P, Lin T, Zeng Y. Functional neuronavigation with magnetoencephalography in brain tumor surgery. Neurosurgery Quarterly 2010; 20: 268-272.
- 27) Gaetz W, Cheyne D, Rutka J, Drake J, Benifla M, Strantzas S, Widjaja E, Holowka S, Tovar-Spinoza Z, Otsubo H, Pang EW. Presurgical localization of primary motor cortex in pediatric patients with brain lesions by the use of spatially filtered magnetoencephalography. Neurosurgery 2009; 64: ons177-ons185.
- 28) Pang EW, Drake JM, Otsubo H, Martineau A, Strantzas S, Cheyne D, Gaetz W. Intraoperative confirmation of hand motor area identified preoperatively by magnetoencephalography. Pediatric Neurosurgery 2008; 44: 313-317.
- 29) WHO ICTRP web site; (<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>)
- 30) clinicaltrials.gov web site; (<https://clinicaltrials.gov>)

이 보고서는 국내·외에서 개발되는 유망의료기술에 대한 정보를 객관적으로 제공하기 위한 목적으로 제작되었습니다. 보고서의 내용은 동 기술 관련 연구문헌 및 의료기술평가 보고서를 참고하였으며 해당 의료분야의 전문가 자문을 통해 도출된 연구 결과물입니다.

한국보건 의료연구원 및 해당 집필 연구진은 특정 회사와 이해관계가 없음을 알려드립니다.



NECA H-SIGHT
한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색

-
- 발행인: 임태환
 - 발행처: 한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색연구팀
 - 주소: (100-705) 서울특별시 중구 퇴계로 173(충무로 3가) 남산스퀘어 7층
 - TEL: (02) 2174-2700
 - FAX: (02) 747-4918
- <http://www.neca.re.kr/hsight/>