

[물리]

과학고 R&E 결과보고서

테라헤르츠 전자기파를 이용한 위-식도 역류질환 연구

연구기간 : 2013. 5. 1 ~ 2013. 12. 31

연구책임자 : 오승재(연세대 생공연메디컬융합연구소)

지도교사 : 최대중(세종과학고 물리과)

참여학생 : 최상범(세종과학고 1학년)

박준환(세종과학고 1학년)

김재영(세종과학고 1학년)

안종혁(세종과학고 1학년)



한국과학창의재단

Korea Foundation for the Advancement of Science & Creativity

요 약 문

| | |
|-------------|---|
| 사업목표 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 위-식도 역류질환 조직의 테라헤르츠 신호 분석을 통한 식도염 조직의 특성 이해 |
| 사업추진내용 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 흰쥐의 해부 실습 ○ 테라헤르츠 전자기파의 이해 및 실험, 분석 방법 학습 ○ 산성 용액을 이용한 위-식도 역류질환 조직 재현 ○ 식도염 조직의 조직 염색을 통한 부식상태 분석 ○ 식도염 조직의 부식 상태에 따른 테라헤르츠 신호 획득 및 광학상수 분석 ○ 식도염 조직의 조직 염색과 테라헤르츠 신호와의 상관관계 분석 |
| 사업추진실적 및 성과 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 동물 실험에 대한 윤리교육 및 동물모델의 해부실습으로 학생들의 동물실험 윤리의식 고양 및 동물 실험 기회 제공 ○ 테라헤르츠 전자기파에 대한 이론 및 측정원리를 학습하고, 모델을 이용한 영상 실습 및 데이터 분석 방법 학습 및 실습 ○ 위-식도 역류질환을 모방하기 위해 산성 용액을 제조하고, 산성 용액을 이용하여 식도염 역류질환 조직의 특성 재현 ○ 만들어진 식도염 모델 조직을 조직염색하여 부식상태 확인 ○ 만들어진 식도염 모델 조직의 테라헤르츠파 반사신호를 획득하고 이 조직의 광학상수 분석 ○ 조직염색된 영상에서 얻은 정보와 테라헤르츠파의 신호에서 얻은 신호를 분석하여 상관관계 분석 및 테라헤르츠를 이용한 위-식도 역류염 진단 가능성 탐구 |
| 중심어 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 테라헤르츠 전자기파, 위-식도 역류염, 동물모델, 광학상수 |

제 1 장 연구개요

제 1 절 연구의 필요성

1. 위-식도 역류질환 환자의 증가

가. 최근 식생활 습관이 서양화되고, 각종 스트레스 등의 원인으로 인해 위-식도 역류질환의 꾸준한 증가 [건강보험심사평가원, 질병통계, 위-식도역류병, http://www.hira.or.kr/rdd_disease.do?method=listInfoSick&pgmid=HIRAA020044020000]

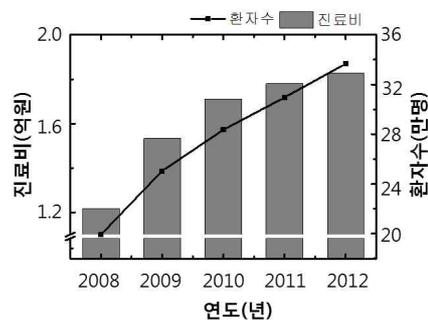


그림 2 최근 5년간 위-식도 역류질환의 증가추이
[건강보험심사평가원, 질병통계, 위-식도역류병]

2. 질환의 위험성

가. 합병증 발생 위험이 높고, 삶의 질이 저하되는 질환이며, 질환이 진행되어 바렛식도(Barrett esophagus)를 거쳐 암 발생 가능성이 있음

3. 질환 진단법의 한계 [대한소화관운동학회지, 11(3) 5(2005)]

가. 내시경 검사 : 가장 범용적으로 사용되나 진단 경험에 의존하며 진단의 시간 일치도가 낮음

나. 24시간 식도 pH 검사 : 민감도가 낮고, 양성으로 나오더라도 증상과의 연관성만 의미할 뿐 인과관계를 증명할 수 없음

다. 식도내압검사 : 식도의 운동을 평가하는 방법으로 관계성에 반론이 있음

라. 그 외 임피던스 측정법, 무선식도 pH 검사법, 보행성 담즙역류 검사, 위산 분비 억제제 투여법 등이 시도되고 있으나 추가 연구가 필요함

4. 새로운 연구의 필요성 및 가능성

가. 위-식도 역류질환의 경우 식도의 세포조직이 중층편평상피조직(stratified squamous epithelium)에서 원주상피조직(columnar epithelial)으로 변화하는 질환[Disease of the Esophagus, 20, 372(2007)]으로 이를 이용한 진단법은 조직검사(biopsy)가 있으나 고통을 수반하는 방법으로 광학적 조직검사(optical biopsy)법을 개발하면 고통 없이 실시간으로 진단할 수 있음

제 2 절 연구개요

1. 테라헤르츠 전자기파의 정의와 특징

- 가. 테라헤르츠 전자기파(terahertz electromagnetic wave, 테라파)는 0.1 ~ 10 THz의 주파수를 갖는 빛으로서 적외선과 마이크로파 사이에 존재함
- 나. 이 테라파는 물질에서 직진성이 좋고, 물에 민감하여 의생명 연구에 가능성을 평가 받고 있으며 암진단 등의 연구보고가 꾸준히 이어지고 있음 [Joo-Hiuk Son, J. Appl. Phys. 105, 102033 (2009)]
- 다. 테라파 시간축 분광분석법은 테라헤르츠 영역에서 대상물질의 광학상수를 구하는 방법으로 대상물질의 고유한 광학계수를 측정할 수 있음

2. 테라파를 이용한 위-식도 역류질환의 가능성

- 가. 중층편평상피조직(stratified squamous epithelium)과 원주상피조직(columnar epithelial)은 조직의 형태와 기능이 달라 광학상수가 다름
- 나. 광학상수의 변화를 이용하면 테라파의 반사의 변화를 구할 수 있으며 영상법을 이용해 적절한 병변 크기와 위치를 구할 수 있음

제 3 절 연구목표와 연구범위

1. 연구목표

- 가. 위-식도 역류질환 조직의 테라헤르츠 신호 분석을 통한 식도염 조직의 특성 이해

2. 연구범위

가. 흰쥐의 해부 실습

- (1) 실험 전 동물실험윤리 교육을 통한 생명의 존엄성에 관한 소양 함양
- (2) 흰쥐의 해부를 통한 실험대상에 대한 이해 및 식도 적출

나. 테라헤르츠 전자기파의 이해 및 실험, 분석 방법 학습

- (1) 테라헤르츠 전자기파에 대한 이론 학습
- (2) 테라파 시간축 분광분석법의 이해 및 실습, 데이터 처리 방법 이해

다. 산성 용액을 이용한 위-식도 역류질환 조직 재현

- (1) 위액의 성분을 조사하여 샘플에 영향을 줄 수 있는 용액 제조
- (2) 용액에 따른 식도조직의 변화 유도

라. 식도염 조직의 조직 염색을 통한 부식상태 분석

- (1) 식도조직의 조직염색을 통해 실험조건과 조직염색의 연계 분석

마. 식도염 조직의 부식 상태에 따른 테라헤르츠 신호 획득 및 광학상수 분석

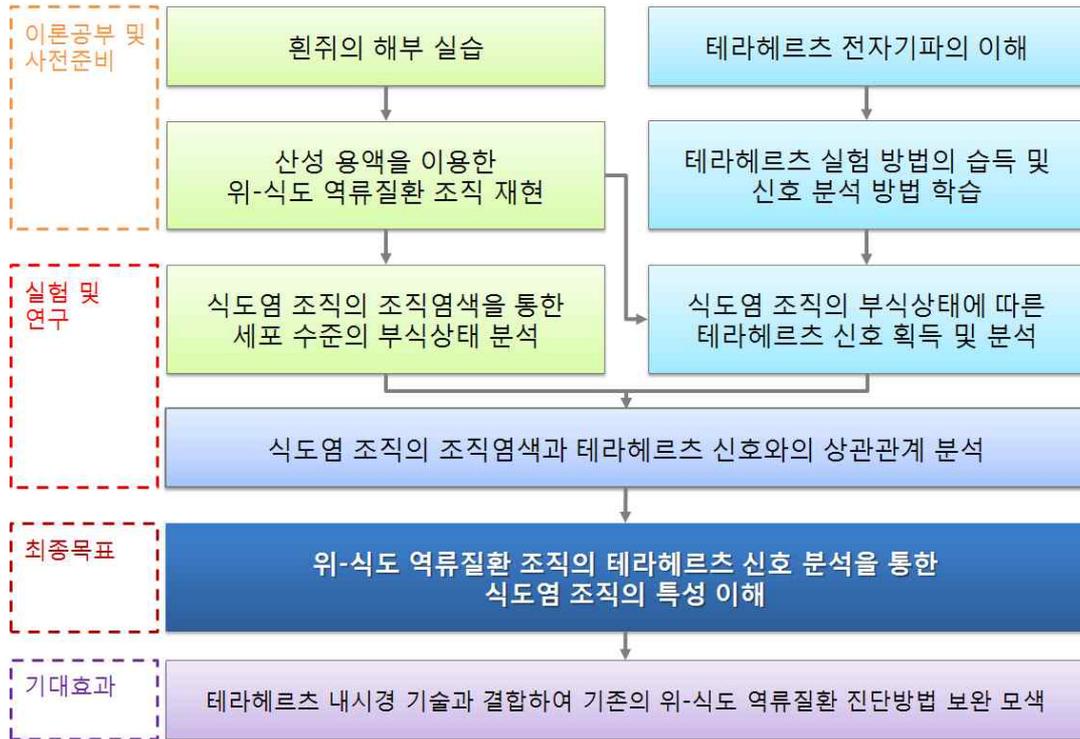
- (1) 식도조직의 테라파 시간축 분광분석 시행 및 광학상수 분석

바. 식도염 조직의 조직 염색과 테라헤르츠 신호와의 상관관계 분석

- (1) 식도의 조직염색 사진과 테라파 광학상수 비교를 통해 상관관계 분석
- (2) 테라파 영역에서 식도의 정상조직과 위-식도 역류염 조직의 특성이해

제 2 장 사업 추진전략 및 방법

제 1 절 추진전략



제 2 절 추진체계 및 연구방법

1. 위-식도 역류질환 조직의 재현
 - 가. 식도에 영향을 주는 위액의 재현 및 이를 통한 질환 조직의 재현에 중점을 둠
 - 나. 질환 조직의 특성 중에서 테라파와 반응하는 특성을 탐구하고 고려함
2. 반사형 테라파 분광분석 및 영상
 - 가. 일반 식도조직과 질환 식도조직의 테라파 분광분석법 시행
 - 나. 신호 후처리에 있어서 두 조직의 차이점을 극대화하는데 중점을 둠
 - 다. 상피세포 뿐만 아니라 내부조직의 특성 분석을 고려함
 - 라. 영상을 통해 질환 조직의 병변을 구분해 냄
3. 위험요소 분석 및 대응
 - 가. 질환 조직의 재현 및 효율적인 테라파 분광분석을 위해 피드백을 거쳐 최적의 조건을 구현함

제 3 장 사업추진 내용 및 수행 결과

제 1 절 학습 및 실습 내용

1. 실험용 동물의 해부 및 식도 채취

가. 실험용 동물을 해부하고, 식도를 채취함



그림 4 실험용 동물의 해부모습. 차례대로 마취, 복부 절개, 관류, 식도채취 및 재구성된 소화기조직

2. 테라헤르츠 전자기파 이해 및 실험, 분석 방법 학습

가. 테라헤르츠 전자기파의 정의 및 특성 학습



그림 5 전자기파 스펙트럼에서 테라헤르츠파의 위치

나. 테라파 시간축 분광분석법에 대해 이해하고 실습으로 교통카드의 IC칩을 영상함

다. 장비 셋업을 이해하고, 간단한 프로그램 사용법을 배움

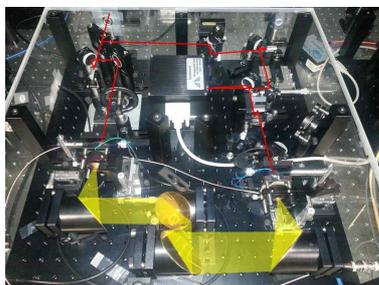


그림 6 테라헤르츠파 반사형 실험 셋업의 내부구조. 붉은색이 레이저빔 경로, 노란색이 테라파 경로

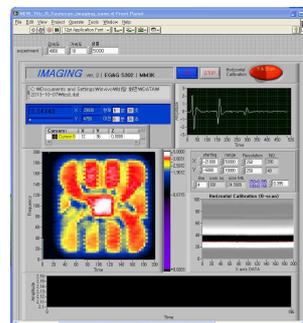


그림 7 테라파 영상을 위한 Labview 프로그램

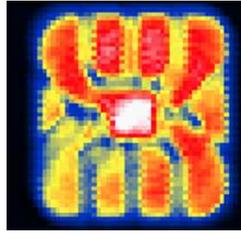


그림 8 학생들이 실습한 테라파 영상

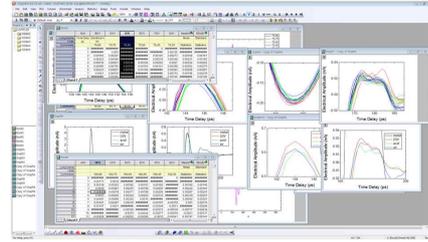
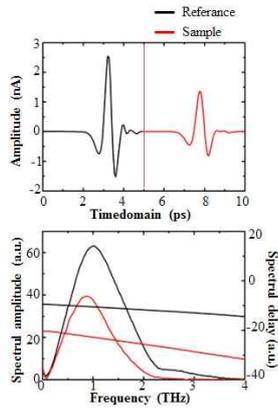


그림 9 데이터를 분석하기 위한 Origin 프로그램

다. 테라파 시간축 분광분석법에서 얻은 데이터를 이용해 굴절률과 흡수계수를 구하는 이론을 배움



$$O(\omega) = I(\omega) \exp\left(-\frac{d\alpha(\omega)}{2}\right) \exp\left(i\frac{2\pi}{\lambda} n_1(\omega)d\right)$$

$$n_1(\omega) = 1 + \frac{\phi_1 - \phi_0}{2\pi d} \lambda_0 \quad \alpha(\omega) = -\frac{2}{d} \ln\left(\frac{O(\omega)}{I(\omega)}\right) = \frac{4\pi n_2}{\lambda_0}$$

$$n(\omega) = n_1(\omega) - in_2(\omega)$$

$$\epsilon = \epsilon_1 + i\epsilon_2 = n(\omega)^2$$

$$\sigma(\omega) = c\alpha(\omega)n_1(\omega)\epsilon_0$$

where
 $O(\omega)$: signal through sample, $I(\omega)$: reference signal,
 $\alpha(\omega)$: power absorption, $n(\omega)$: complex index of refraction,
 $\epsilon(\omega)$: complex dielectric constant, $\sigma(\omega)$: real conductivity

그림 10 기준신호와 샘플에 반응한 신호를 이용하여 복소광학상수를 구하는 식. 이를 통해 굴절율과 흡수계수를 구할 수 있음

3. 산성 용액을 이용한 위-식도 역류질환 조직 재현

가. 위-식도 역류염에 의한 식도 내벽의 변화를 이해하고, 염색사진을 통한 조직의 변화를 이해함

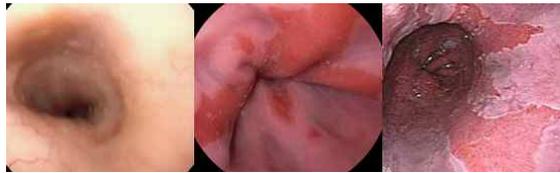


그림 11 차례로 정상식도와 위-식도 역류염 식도, 바렛식도[자료사진]

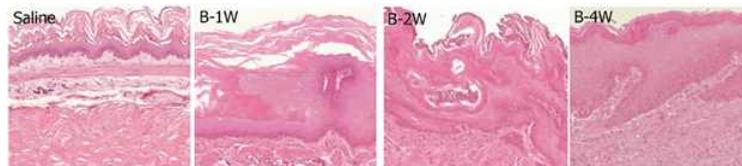


그림 12 동물모델을 이용한 위식도 역류염 질환의 재현 모습[Yan Li *et. al.* Disease of the Esophagus, 20, 372(2007)]

나. 위액을 재현하는 용액 제조 (성분 : NaCl 2.0g, purified pepsin 3.2 g, HCl 7.0 mL, 물 1000 mL이상(pH : ~ 1.2)) [E. Galia *et. al.* Pharmaceutical Research, 15(5), 698(1998)]

제 2 절 연구내용 및 결과

1. 위-식도 역류염 모델 제작

- 가. Balb/c 누드마우스의 식도 채취 후 Distilled water(DW), 제작된 위액, 공기를 채우고 위, 아래를 봉합
- 나. 24시간 후 용액을 제거하고 DW로 세척, 거즈로 습기제거

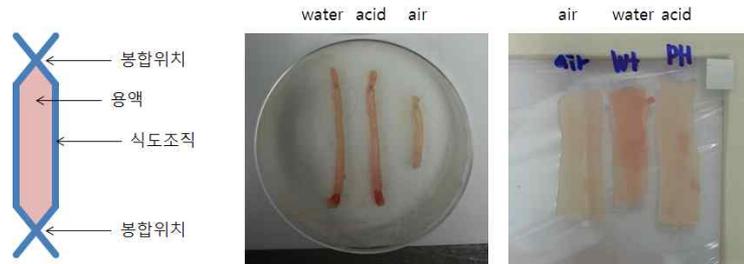


그림 13 위-식도 역류염 모델 조직을 제작하는 모습. 왼쪽부터 차례로 제작 개념도, 세 가지 물질로 제작하는 과정, 제작 후 펼쳐진 식도 모습

2. 위-식도 역류염 모델의 조직염색

- 가. 조직을 제작한 다음 H&E 조직 염색을 실시함
- 나. 물로 처리한 식도에 비해 위액용액으로 처리한 식도의 경우 표피가 더 얇고, 케라틴이 부풀어져 있는 것을 확인할 수 있음 <그림12>
- 다. 공기로 처리한 식도는 상대적으로 케라틴의 정렬이 깔끔한 것을 볼 수 있음 <그림12>

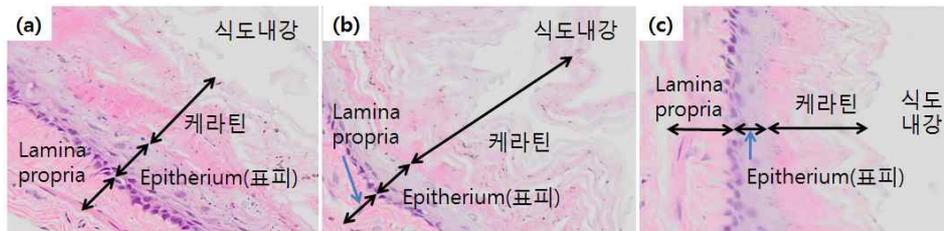


그림 14 식도의 조직염색 사진. (a) 물로 처리한 식도. (b) 위액용액으로 처리한 식도 (c) 공기로 처리한 식도

3. 위-식도 역류염 모델의 테라파 분광신호 및 영상

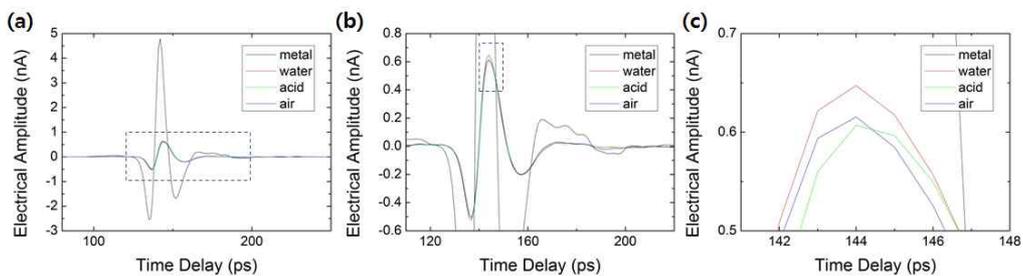


그림 15 테라파 시간축 신호. 신호를 확대하면 물에 담근 조직이 가장 신호가 크고, 그 다음이 공기, 염산에 담근 조직의 신호가 가장 작다는 것을 알 수 있음

- 가. 식도염 조직의 테라파 반사신호를 측정하고, 이를 간축 분광분석법으로 분석함
 나. <그림11>의 오른쪽 그림과 같은 상태로 테라파 반사신호를 측정함
 다. 임의의 점에서 반사신호를 시간축에서 확인하면 세가지 물질로 처리한 식도조직의 신호가 각기 다른 것을 확인 할 수 있음 <그림13>
 라. 각 샘플 별로 6개 지점의 시간축 신호를 분석함. 시간축 신호의 최고점과 최저점, 그리고 이들의 거리를 측정한 결과 물로 처리한 조직의 신호가 가장 크고, 위액용액으로 처리한 신호가 가장 작음. 그 중에서 <그림13(d)>에서 보면 최고점 신호의 차이가 가장 큰 것을 확인 할 수 있음

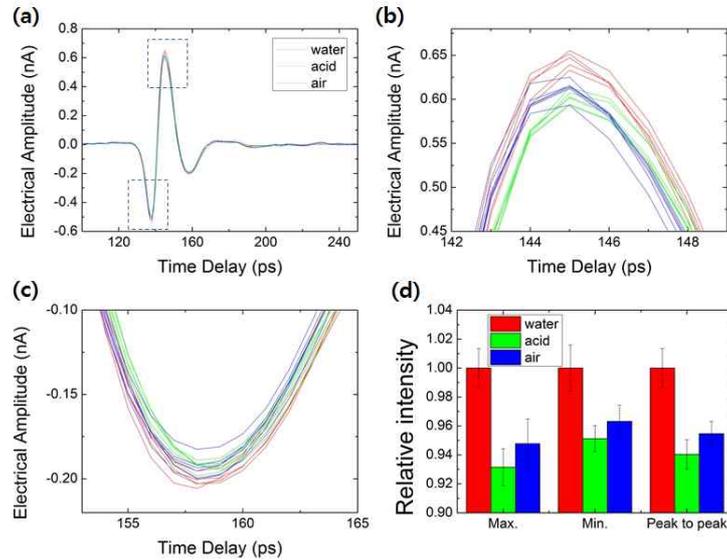


그림 16 각 조직의 6개 지점에서 획득한 반사신호 (a) 시간축 펄스 (b) 시간축 펄스의 최고점 확대사진 (c) 최저점 확대사진 (d) 물로 처리한 조직의 신호를 기준으로 계산한 상대값 그래프

- 마. <그림 14>의 시간축 신호를 푸리에 변환을 통해 스펙트럼<그림15>과 위상 <그림16>신호로 변환하고 각 신호의 차이를 분석함
 바. 0.2 ~ 1.5 THz 영역을 적분한 것과 상대적으로 신호가 큰 구간인 0.5 ~ 0.9 THz 영역을 적분하여 분석함
 사. 시간축 신호와 마찬가지로 물로 처리한 조직의 신호가 가장 크고 공기와 위액용액으로 처리한 신호 순서인데, 0.5 ~ 0.9 THz 영역보다는 0.2 ~ 1.5 THz 영역으로 진단하는 것이 유리한 것을 볼 수 있음 <그림16>

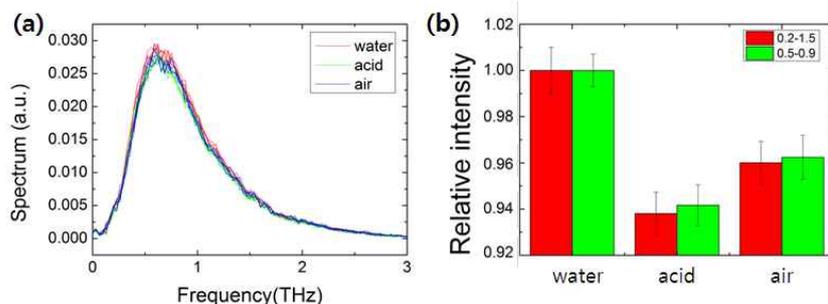


그림 17 테라파 스펙트럼으로 분석한 각 샘플의 신호

아. 위상지연으로 분석했을 때 각 샘플간의 신호차이가 거의 없어 이러한 방법은 진단에 유리하지 못한 것을 확인할 수 있음 <그림16>

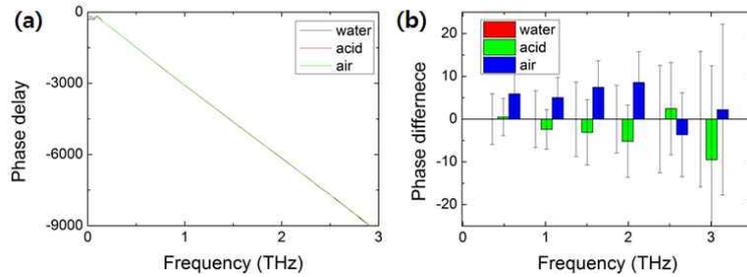


그림 18 테라파와 위상지연으로 분석한 각 샘플의 신호

- 자. 신호차이가 상대적으로 큰 시간축 펄스의 최대값과 스펙트럼에서 0.2 ~ 1.5 THz 영역을 적분하여 식도조직의 영상을 구현함
- 차. 스펙트럼 적분영상이 시간축 펄스 영상보다 상대적으로 대조도가 뛰어나 진단 영상에 적합한 것을 알 수 있음

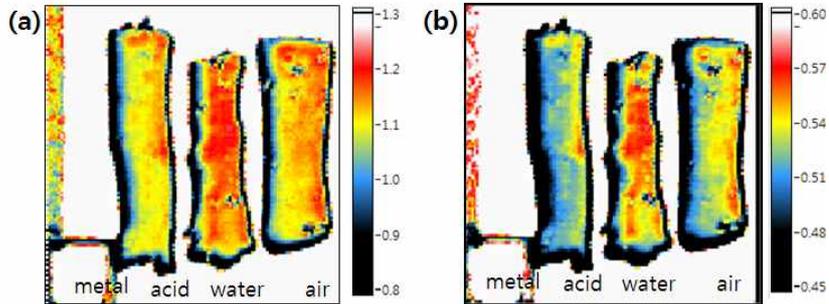


그림 19 식도 조직의 테라파 영상 (a) 시간축 펄스의 최대값으로 구현한 영상 (b) 스펙트럼에서 0.2 ~ 1.5 THz 영역을 적분하여 구현한 영상. 이 영상의 대조도가 뛰어난 것을 알 수 있음

4. 소화기 조직의 테라파 반사 신호 분석

- 가. 식도염 조직의 신호를 이해하기 위해 소화기 조직의 테라파 반사 영상을 획득함
- 나. 전위와 식도의 신호가 상대적으로 어두운데 비해 선위와 소장, 대장의 신호는 상대적으로 큰 것을 알 수 있음 <그림17>
- 다. 전위와 식도의 경우 최상층이 중층편평상피조직으로 이루어진데 비해 선위와 소장, 대장은 원주상피조직으로 이루어져 테라파 반사신호는 조직구조를 반영하는 것을 알 수 있음

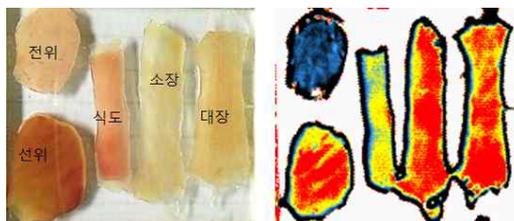


그림 20 소화기 조직의 사진과 테라파 반사 영상

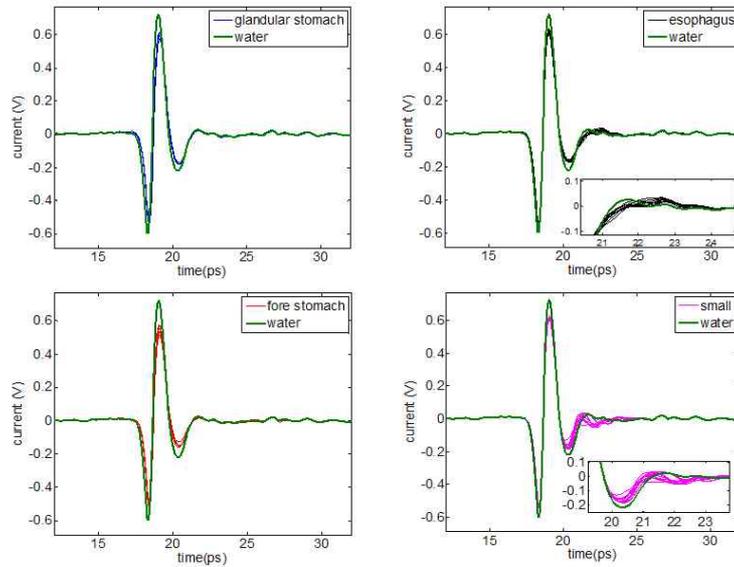


그림 21 각 소화기 조직에서 추출한 시간축 신호 비교

- 라. 소화기 조직의 테라파 반사신호를 추출하여 시간축에서 비교해 보았을 때 선위와 전위의 경우 신호가 거의 겹치는 것을 알 수 있으나 식도와 소장 의 경우 첫 번째 펄스는 매우 일치하나 두 번째 펄스가 매우 지저분한 것 을 볼 수 있음. 이것은 표피에서 나오는 신호 외에도 조직 내부에서 신호 가 나오는 것으로 볼 수 있음
- 마. <그림18>에서 광학상수 분석이 가능한 대장과 선위 전위의 광학상수를 구 하였음. 조직별로 고유한 광학상수를 가지는 것을 알 수 있음 <그림19>. 그러나 식도의 경우 반사신호에서 두 번째 펄스가 포함되어 광학상수 구 하는 것에 상당한 어려움이 있음

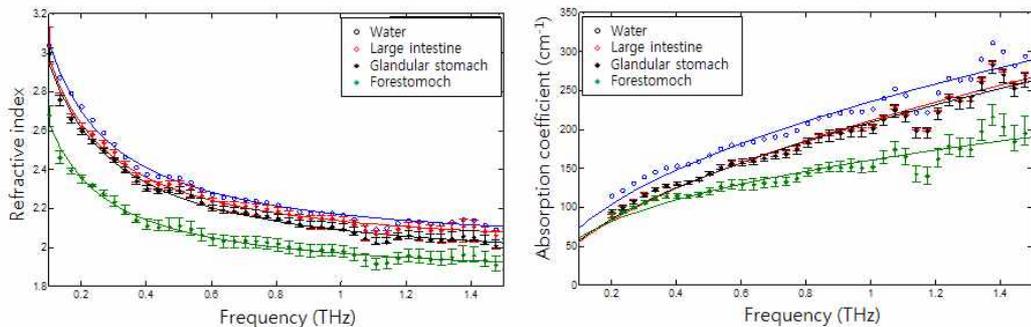


그림 22 대장, 선위, 전위 조직의 광학상수

- 5. 정상 식도 및 위-식도 역류염 조직의 테라파 신호차이 확인
 - 가. 물과 위액용액, 공기로 처리한 식도 조직의 테라파 신호를 확인함
 - 나. 이것은 식도 조직의 표면에 형성된 다양한 구조를 반영하는 것을 알 수 있음
 - 다. 특히, 다른 소화기 조직과 비교하였을 때 이는 표피의 상태를 민감하게 반 영하는 것을 알 수 있음

제 4 장 성과 및 활용계획

제 1 절 성과

1. 교육 성과

가. 동물실험 윤리의식 함양

나. 동물실험 - 광학셋업 - 데이터 처리에 이르는 융합연구 과정 체험

2. 연구 성과

가. 소화기조직의 테라파 신호를 세계최초로 획득

나. 테라파 영역에서 소화기 표피 조직의 흡수계수 및 굴절률을 획득

다. 눈으로 보이지 않는 소화기 표면의 미세변화를 측정이 가능

라. 소화기 조직의 특성분석 및 질환진단에 새로운 기법 개척

제 2 절 활용계획

1. 실제 질환조직이 구현된 동물 위-식도 역류염 모델을 도입하여 질환진단의 구체성 확보 및 테라파를 이용한 병변 영상

2. 암을 포함한 다양한 소화기 질환으로 연구 확대

2. 테라파 신호 분석을 통한 질환 조직의 새로운 물리적 특성 분석

3. 내시경 개발 및 최적화를 통한 임상연구 진입

제 5 장 결론

1. 위액용액을 이용하여 동물식도조직의 표면 변화를 유도

2. 표면 처리된 동물 식도 조직의 테라파 신호 및 테라파 영상을 획득

3. 테라파 신호 분석을 이용하여 식도조직의 표면 변화를 분석

4. 소화기 조직의 테라파 측정을 통해 조직별 테라파 광학상수를 획득

5. 조직염색 사진과 테라파 영상을 분석하여 상관관계 분석

제 6 장 참고문헌

1. 건강보험심사평가원, 질병통계, 위-식도역류병, http://www.hira.or.kr/rdd_disease.do?method=listInfoSick&pgmid=HIRAA020044020000

2. Joo-Hiuk Son, J. Appl. Phys. 105, 102033 (2009)

3. 이풍렬, 대한소화관운동학회지, 11(3), 5(2005)

4. Yan Li *et. al.* Disease of the Esophagus, 20, 372(2007)

5. E. Galia *et. al.* Pharmaceutical Research, 15(5), 698(1998)

제 7 장 부록

테라헤르츠 파를 이용한 식도염 관찰

최상범(세종과학고 1학년, danelcsb@naver.com)

박준환(세종과학고 1학년, likenetwon@naver.com)

김재영(세종과학고 1학년, evs9000@naver.com)

안중혁(세종과학고 1학년, angelworld77@naver.com)

지도교사: 최대중(세종과학고, 물리전공, jdj220@gmail.com)

지도교수: 오승재(연세대학교 연의-생공연 메디컬융합 연구소, issac@yuhs.ac)

I. 서론

1. 연구 배경

R&E를 통해 고등학교 내에서 할 수 있는 연구보다 심화적인 연구가 가능할 것이라 생각하였고 테라파의 직접적인 활용방안에 대해 생각해 보던 중 다음과 같은 연구 주제를 선정하게 되었다. 현재 의학 분야에서 구분이 불명확하던 위-식도 역류질환을 수분 함유율의 차이점으로, 테라파를 이용하여 분석할 수 있다는 가설을 설정한 후 연구를 진행하게 되었다.

가. 위-식도 역류 질환

위-식도역류질환은 다양한 합병증이 발생할 위험이 있고, 심해질 경우 압 전이 상태인 바렛식도(Barrett esophagus)로 진행될 수 있다. 동양보다는 서양에서 발생빈도가 높은 질환이지만 최근 식생활 습관이 서양화 되면서 동양에서도 위-식도 역류질환이 꾸준히 증가하고 있음을 알 수 있었다.[Fig. 21]

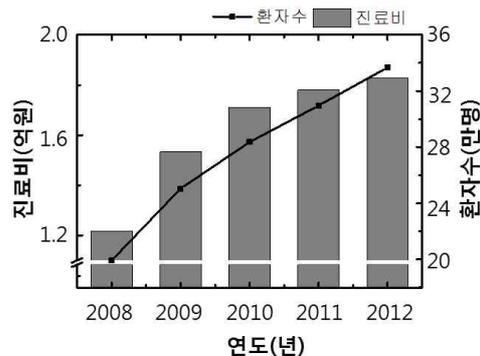


Fig. 23. 최근 5년간 위-식도 역류질환의 증가추이
[건강보험심사평가원, 질병통계, 위-식도역류병]

나. 위-식도 역류질환 진단법과 그 한계 - <대한소화관운동학회지, 11(3) 5 (2005)> 참조
- 일반적으로 사용되는 내시경 검사의 경우 의사의 주관적 진단 경험에 의존하는 경우가 많고, 표준화된 LA 분류(1994년 LA에서 열린 세계소화기병학회에서 제안됨)의 경우 너무 복잡하고 진단의사간 일치도가 낮음



Fig. 2. 정상식도(좌), 위-식도 역류질환(중), 바렛식도(우)의 내시경 영상

- 24시간 식도 pH 검사는 가장 정확한 검사로 알려져 있음에도 불구하고, 역류성 식도염의 경우 민감도가 48 - 75% 이고, 비미관성 역류질환은 25 - 50%로 민감도가 매우 낮으며, 양성으로 나오더라도 증상과의 연관성을 의미할 뿐 인과관계를 증명할 수 없는 단점이 있음 (※ 민감도 : 양성상태를 양성으로 판정하는 비율)
- 식도내압검사는 식도의 운동 상태를 평가하는 방법으로 이는 위-식도 역류질환의 표지라는 보고도 있지만, 관련성이 과장되었다는 반론이 있음
- 최근 식도내의 임피던스를 측정하여 식도수축, 식피이동 등을 측정하고 역류의 성분을 구별할 수 있는 임피던스 측정법, 식도 점막에 캡슐을 부착하여 pH를 측정하는 무선 식도 pH 검사법, 위-식도 역류에 담즙과 취장 효소 등이 관여함이 밝혀져 분광계를 이용하여 이를 측정하는 보행성 담즙역류 검사 등이 개발되었으나 아직 임상연구 및 비용절감과 진단 효율을 높이기 위한 노력이 필요함
- 위산 분비 억제제(PPI)를 투여하는 방법의 민감도가 60 - 80%에 이르고, 간편하고 비침습적이며 비용이 저렴한 장점이 있어 서양에서 1차 진단에 사용되고 있으나, 특이도가 낮고, 결과 해석이 통일하지 않는 단점이 있음 (※ 특이도 : 음성상태를 음성으로 판정하는 비율)

다. 테라헤르츠 전자기파

- 테라헤르츠파는 0.1 - 10 THz(파장 3mm - 30um)의 주파수를 갖는 전자기파로서 마이크로파와 적외선 사이에 존재하는 빛임



Fig. 3. 전자기파 스펙트럼에서 테라헤르츠파의 위치

- 테라헤르츠파의 에너지는 물과 같은 작은 분자들의 진동에너지와 공명하므로, 물을 비롯한 단백질 등의 생체분자 연구에 뛰어난 장점을 보이고 있어 최근 암과 같은 질환 진단 및 영상 연구가 활발히 일어나고 있음

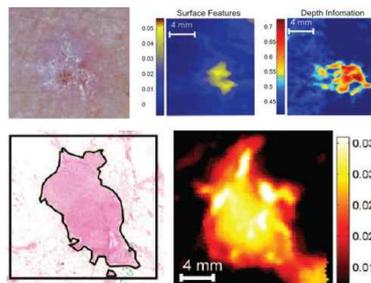


Fig. 4. 테라헤르츠파를 이용한 피부암과 유방암 진단영상. 피부암의 광학사진과 테라헤르츠파 영상(상) [Woodward *et al.*, J. Invest. Dermatol., **120** 12 (2003)], 유방암의 조직염색사진과 테라헤르츠파 영상(하) [Fitzgerald *et al.*, Radiology, **239**(2) 533 (2006)]

- 테라헤르츠 시간축 분광분석법은 테라헤르츠 영역에서 대상 물질의 흡수계수와 굴절률을 구하는 방법으로서, 세포 조직의 광학상수를 구할 경우 이 값들은 세포 조직의 특성을 반영하게 됨
- 이러한 방법을 이용하면 역류한 위액으로 인한 식도 조직의 손상을 테라헤르츠파로 측정할 수 있을 것으로 전망함
- 본 연구를 진행한 장소인 연의-생공연 메디컬 융합 연구소에서는 소화기 질환을 진단하기 위한 테라헤르츠파 연구를 수행하고 있고, 특히, 테라헤르츠파 내시경을 개발하여 임상실험을 준비 중에 있어, 이 연구로 인해 식도암의 테라헤르츠파 진단이 가능해지면, 내시경 기술을 적용할 수 있을 것으로 전망함

라. 테라헤르츠파를 이용한 진단의 장점

- 테라헤르츠파는 조직 내에서 산란율이 적은 마이크로파의 장점과 침투깊이가 깊은 적외선의 장점을 함께 갖추고 있으며, 에너지가 작아 인체의 세포나 조직에 무해하며, 비침습적인 측정이 가능하여 샘플을 파괴하지 않고 대상을 측정할 수 있음
- 테라헤르츠파는 온도에 따른 분자들의 진동을 측정하여 물질의 온도를 측정할 수 있으며, 이온성 용액의 성질을 반영하는 특성이 있어 생체조직액의 특성분석이 가능함

2. 달성목표

< 달성목표 >

위-식도 역류질환 조직의 테라헤르츠파 신호 분석을 통한 식도염 조직의 광학적 특성 파악

< 세부목표 >

- 흰쥐의 해부 실습
- 테라헤르츠 전자기파의 이해 및 실험, 분석 방법 학습
- 산성 용액을 이용한 위-식도 역류질환 조직 재현
- 식도염 조직의 조직 염색을 통한 부식상태 분석
- 식도염 조직의 부식 상태에 따른 테라헤르츠 신호 획득 및 광학상수 분석
- 식도염 조직의 조직 염색과 테라헤르츠 신호와의 상관관계 분석

II. 연구방법 및 이론

테라헤르츠 측정

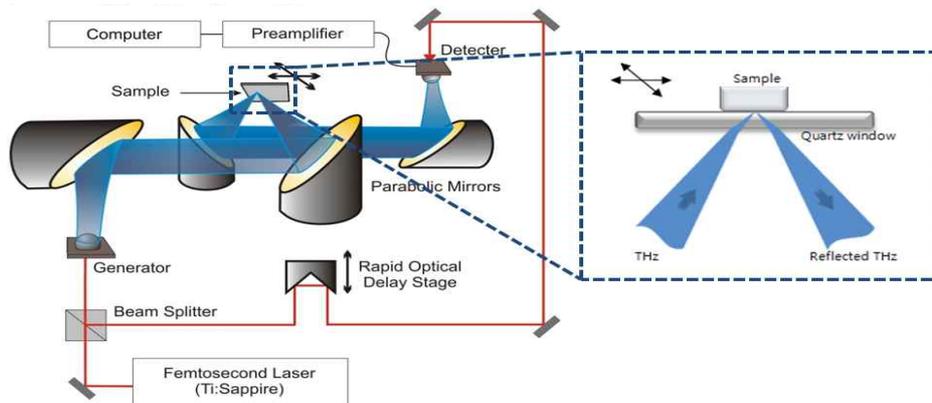


그림 27 테라파 반사 영상 셋업

테라헤르츠 측정에서는 순차적으로 기능들을 설명하겠다. Femtosecond Laser같은 경우 이 실험에서 필요한 테라헤르츠 파를 생성시키는 광원이라고 할 수 있다. Beam splitter에서는 전반사와 투과를 이용하여서 2가지의 파로 나뉘어 준다. 첫째로 Generator에 들어가는 파는 정상적으로 들어가는 빛이다¹⁾. Beam Splitter로 인해 나뉘어진 다른 파는 Rapid Optical Delay Stage를 향하게 되는데 이 역할은 향후 Generator에 들어간 파와 파장의 차이, 즉 $\Delta\lambda$ 를 조절하기 위한 장치이다. 두 종류의 파는 각각 Parabolic Mirrors에 들어가게 되는데 이 Parabolic Mirrors에 의한 반사에 의해 Quartz window에 들어가게 된다. Quartz window 위에 놓인 Sample에 파가 부딪히게 된다. 부딪힌 파들은 위상, 파장 등 여러 물리적 요소들이 바뀌게 된다. 반사된 파와 정보들을 중첩하여서 원하는 데이터들을 얻는 방식이다.

1) 정상적인 빛이란 아무런 변화가 없다는 것을 의미

데이터 분석

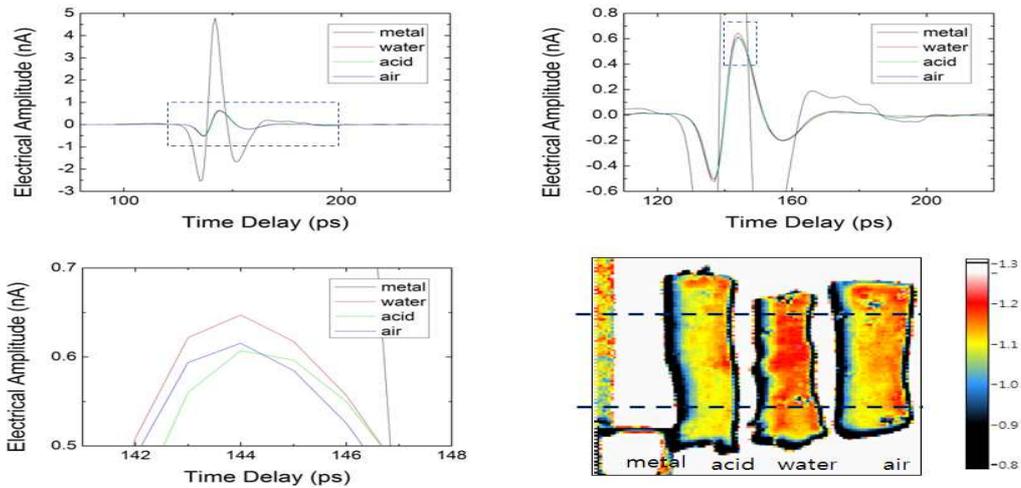


그림 28

위 그림²⁾에서 1, 2, 3번 같은 경우 Quartz window를 통하여 반사된 빛을 가지고 Electrical Amplitude와 Time Delay를 표현한 것이다. 1, 2, 3 순서대로 각 그림을 확대한 것이고 3번의 경우에는 비교적 으로 데이터들을 구분할 수 있다. 이러한 데이터들을 조합하여서 4번 그림과 같이 결과를 얻을 수 있다. 얻은 결과는 FFT¹⁾(fast Fourier transform, 고속 푸리에 변환)을 이용하여 그림으로 나타낸다.

실험 및 대조군 제작 과정

- Balb/c 누드마우스의 식도 채취
- Distilled water, acid solution³⁾, air로 각각 채운 후 위아래를 봉합
- 24시간 후 용액 제거 후 DW로 세척, 거즈로 습기 제거
- 세로로 절개하여 안쪽 면을 테라파로 측정
- 파라핀 고정, H&E염색하여 조직구조 사진 촬영

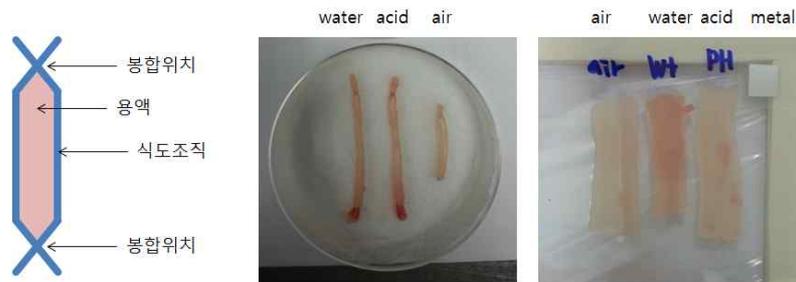


그림 29 샘플 제작과정

2) 상부 왼쪽, 상부 오른쪽, 하부 왼쪽, 하부 오른쪽 순서대로 1, 2, 3, 4로 배정

3) acid solution ph: 4.0

III. 연구결과 및 고찰

용액의 종류에 따른 변성도 측정

본 연구에서는 테라헤르츠 파가 세포 조직의 변성도를 측정하는데 사용될 수 있다는 연구 결과를 바탕으로 테라헤르츠 파를 사용하여 식도내의 용액에 따른 식도 조직 내벽의 변성도를 측정하는 목표를 설정하여, 테라헤르츠 파의 흡수도를 측정하여 용액이 식도 내벽의 변성에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다.

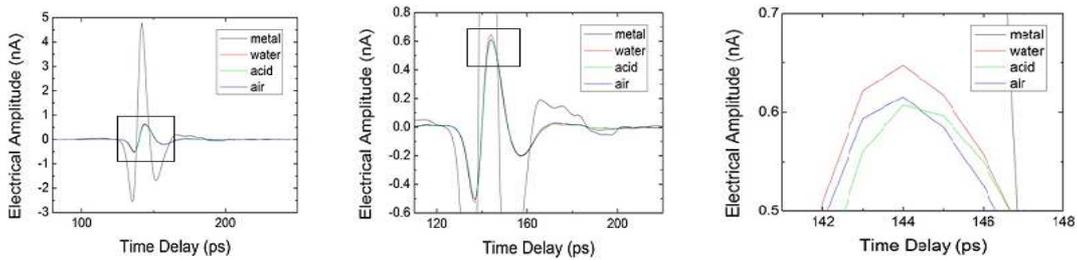


그림 30 샘플의 테라파 시간축 신호

위의 그래프는 시간의 차이에 따른 테라헤르츠파의 흡수 정도를 비교한 그래프이다. 위의 그래프를 보면 metal 시료는 흡수가 거의 되지 않았고, water, acid, air은 많은 양이 흡수되었다. 조직 자체에 있던 물에 의한 흡수가 중점적인 원인이라고 추측한다. 그래프들을 순차적으로 확대 해 보았다.⁴⁾ 그래프의 최고점을 분석하면, 테라헤르츠 파의 특성상 water의 흡수도가 가장 높았고, 그 다음으로 air, acid순으로 흡수도가 높았다. air 시료에서는 테라헤르츠파의 특성상 물의 흡수도 가장 관련이 깊은 관계로 물의 증발은 흡수도가 감소에 직접적 영향을 끼쳤을 것이다. acid 시료에서는 산성용액이 위의 식도 내벽을 손상시켜 조직 내의 물을 제거하였을 것이다.

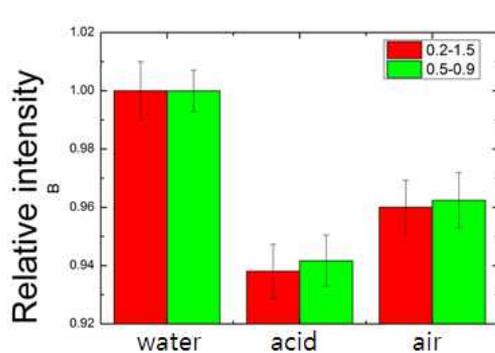


그림 31 적분 그래프

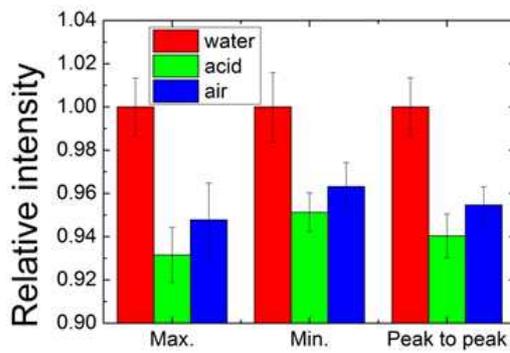


그림 32 실험군에 대한 변환 수치 그래프

위의 그림5는 분광에 따른 테라헤르츠 파의 흡수도를 비교한 것이다. 두 종류의 결과 값들이 나타나 있다. 각각 0.2-1.5와 0.5-0.9의 다른 적분 구간을 이용하여 적분 취하여 계산하였다. 적분 구간에 따라서 각 장점이 있다. 0.2-1.5같은 경우 세 실험군과 수치적 차이가 크기 때문에 쉽게 비교할 수 있다. 0.5-0.9의 경우 수치적 차이는 많이 나지 않지만 오차가 적어서 객관적 정보라고 할 수 있다. 수치적 비교를 쉽게 알기 위하여 마찬가지로 water를 기준으로 다른 두 실험값들을 나누었다. water 일 때의 흡수도가 가장 높고 그 다음으로 air,

4) 각 그래프들의 작은 상자는 그 다음 그래프를 확대한 것

acid순으로 흡수 되었다. 즉 acid 시료에서는 산성용액에 의한 조직 내벽의 손상이 일어났다는 것이다. 그림6은 시료에 따른 각각의 최댓값, 최솟값, peak to peak를 나타낸 것이다. 위 그래프 중 peak to peak이 의미하는 것은 마루에서 골까지의 크기이다. 즉, 최댓값 그래프와 최솟값 그래프의 차이가 peak to peak이다.

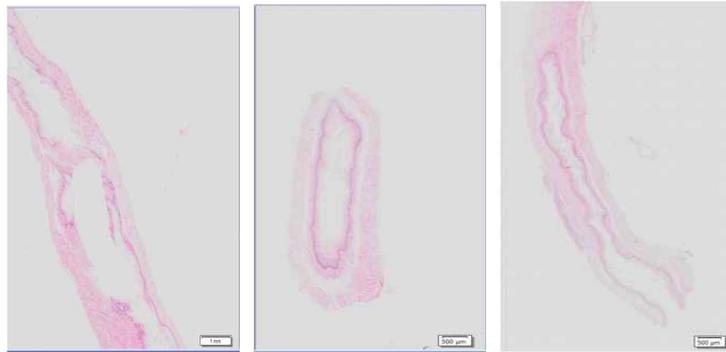


그림 33 water 그림 34 air 그림 35 acid

용액을 변화시켜서 H&E염색을 통하여 쥐의 식도내벽 조직변성도를 현미경을 통해 관찰한 것이다. 위의 그림 중 훼손정도는 water, acid, air순으로 훼손되었다⁵⁾. 그러나 우리가 관찰하고자 하는 것은 조직 내벽의 훼손정도를 알아보려고 하는 것이기 때문에 훼손된 정도를 객관적으로 알아보기 힘들다. 테라헤르츠파의 흡수도를 측정하여서 그래프화 시킨 후 조직 내벽의 훼손 정도를 비교하였다.

고찰

본 연구에서 미숙한 점은 현미경으로 측정된 쥐 식도조직의 손상정도가 water 시료에서 많이 손상되었다는 점이다. acid 시료에서는 쥐 식도조직의 내벽 부분에 주로 손상이 나타났지만, water 시료에서는 쥐 식도 조직의 내벽 보다는 쥐 식도 조직 전체에 걸쳐서 손상이 나타났다. 결과에는 테라헤르츠 파의 흡수 정도가 acid 시료에서 가장 적게 나타나 예상했던 결과 값을 얻었지만, 이 결과가 물리적 손상에 의해 생성되었을 가능성을 배제할 수는 없는 것이다. 추가 실험 때에는 water 시료에서 식도 전체의 손상이 나타나지 않도록 준비한 뒤에 실험할 필요가 있다. 이번 연구에서 대조군을 3개만 만들었던 점이다. 우리는 음식을 섭취할 때도 산성음식과 염기성음식을 모두 먹는데, 이때 이번 실험에서는 인간이 섭취하는 음식을 고려하지 않고, 단지 위액의 역류만 고려하여서 측정하였다. 추가 실험에서는 위액이 약간의 염기성을 띠 때에도 실험 하여서 더욱더 인간의 식도에 가까운 환경을 만들고 싶다.

이번에 사용했던 쥐의 식도는 인간의 식도와 매우 유사하였지만, 길이 같은 점에서 인간의 식도와는 차이점이 존재하였다. 후속 연구에서는 돼지의 식도 같은 더욱 인간과 유사한 동물의 식도를 사용하여서 식도의 부위에 따른 손상정도를 측정하여 정확성을 올릴 수 있다.

IV. 결론 및 논의

테라 헤르츠파의 흡수되는 정도를 그래프를 통해 알아본 결과 물에서 가장 흡수가 잘 되며⁶⁾ air pH 순으로 흡수가 잘 된다는 것을 알아낼 수 있었다.

본 연구의 목적은 어떻게 육안으로는 잘 보이지 않는 식도염을 치료할 수 있는냐가 목표였

5) “훼손되었다”의 정도는 본 정상적 식도에 비해 흐트러진 정도를 뜻한다.

6) metal 실험군은 제외

다. 쥐의 식도에 따라 테라 헤르츠파의 흡수도를 측정한 것과 마찬가지로 사람의 식도에서도 테라헤르츠 파의 amplitude 값을 얻어 그래프로 표현해보면 어느 부분에선 흡수가 왕성할 것이며 어느 부분에선 그에 못 미칠 것이다. 테라 헤르츠파의 흡수가 왕성한 곳은 물이 많이 분포한 부분일 것이고 왕성하지 못한 부분은 pH에 의해 손상되었을 식도염이 발병한 부분이라고 볼 수 있을 것이다. 흡수 정도의 차이를 통해서 이 사람의 식도가 pH에 손상을 받았는지 받지 않았는지를 확인할 수 있으며, 식도염의 발병위치 또한 쉽게 발견할 수 있게 될 것이다. 때문에 사람의 인간생활을 더욱 안정하며 평화롭게 살 수 있는 우리 미래의 사회에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것이다.

V. 인용문헌

1) 지구과학사전, 한국지구과학회, 북스힐 2009

부록

푸리에 변환[Fourier transform]

시간영역에서의 신호를 주파수영역으로 변환해서 각각의 합성신호를 분석하는 방법으로 각각의 신호의 주파수나 특성을 알 수 있다. 예를 들어 안테나에서 신호를 보내면 라디오에서는 주파수를 맞추어서 전파를 들을 수 있다. 물론 그러한 주파수를 맞춰놓으면 다른 주파수의 신호(전파)에 있는 필터가 다른 신호를 막는 역할을 한다. 이러한 필터를 만들기 위해 푸리에 변환을 하는 것이다. 비주기함수(주기가 무한대인)의 경우 푸리에 급수로 전개할 수 없고, 적분형의 관계식을 사용한다.

$$u(t) = \frac{1}{2\pi} \int U(w)e^{j\omega t}, U(w) = \int u(t)e^{-j\omega t} dt, \omega = 2\pi f$$

시간함수 $u(t)$ 를 주파수함수 $U(\omega)$ 로 변환하는 것을 푸리에 변환이라고 하고, 역으로 주파수함수 $U(\omega)$ 를 시간함수 $u(t)$ 로 변환하는 것을 역푸리에 변환이라고 한다. 또한 $u(t)$ 와 $U(\omega)$ 를 푸리에 변환쌍이라고 한다. 주파수영역 함수 $U(\omega)$ 는 복소수 형태로 나타나며, 진폭과 위상으로 표현할 수 있다. 관계식은

$$U(w) = R(w) + iI(w) = A(w)e^{i\theta(w)}, A(w) = \sqrt{R^2(w) + I^2(w)}, \theta(w) = \tan^{-1}[I(w)/R(w)]$$

로 표현된다.