



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.

A61B 5/055 (2006.01)

(45) 공고일자

2007년08월02일

(11) 등록번호

10-0745834

(24) 등록일자

2007년07월27일

(21) 출원번호

10-2006-0041204

(65) 공개번호

(22) 출원일자

2006년05월08일

(43) 공개일자

심사청구일자

2006년05월08일

(73) 특허권자

고려대학교 산학협력단

서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내

(72) 발명자

오칠환

서울 강남구 일원동 716 목련타운 103-1501

오창현

서울 강남구 개포동 1단지 현대1차아파트 103-401

최보영

대전 서구 월평동 무궁화아파트 202-207

박상용

서울 서초구 반포동 505

하승한

충북 청주시 상당구 석교동 48

류연철

서울 성북구 길음1동 삼성래미안1차아파트 110-1703

(74) 대리인

양부현

윤여강

이문섭

(56) 선행기술조사문헌

JP2003144409 A

US20030222648 A1

심사관 : 유창용

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 평면형의 RF 코일과 평면형의 경사자장 코일을 포함하는 고해상도용 MR 시스템

(57) 요약

본 발명은 평면형의 새로운 RF 코일과 Gradient 코일을 포함하는 MR 시스템에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, 현재의 기존 MR 기술보다 고해상도의 MR을 개발하기 위한 방법으로 고자장(3Tesla) 하에서 새로운 고해상도용 Radio Frequency coil(RF coil)과 고해상도용 평면 gradient coil을 설계 제작하였으며, 최종 개발된 고해상도 MR 현미경을 이용한 수분 함유량을 측정하는 영상처리 기법을 개발하여 피부각질층 및 표피의 수분 변화를 측정할 수 있다.

대표도

도 8

특허청구의 범위

청구항 1.

메인 마그네트(Main magnet), RF(Radio frequency) 코일 및 경사자장(Gradient) 코일을 포함하는 자기공명(Magnetic resonance, MR) 시스템에 있어서, 상기 RF 코일은 동일 평면상에 환형의 링구조를 갖는 평면형(planner type) Tx 코일과 상기 Tx 코일의 중앙부로부터 일정간격 위에 위치하는 Rx 코일로 구성되고, 상기 평면형 Tx 코일과 Rx 코일 사이에 시료수납부가 위치하고, 상기 경사자장 코일은 X gradient, Y gradient 및 Z gradient 패턴으로 구성된 다층(multi layer)의 평면형 코일인 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 RF 코일은 Tx 코일의 직경이 7~10 cm이고 Rx 코일의 직경이 9~50 mm인 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 RF 코일 아래에 Gradient 코일을 위치시켜, 양 코일이 동일 구조체내에 포함되도록 구성된 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 시료의 수소밀도(proton density)를 영상처리하여 시각화된 고해상도 MR 영상을 얻는 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 상기 고해상도 MR 영상은 40 ~ 150 μ m 대의 해상력을 갖는 3 테슬라(Tesla)급 고해상도인 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 MR 시스템은 피부 수분 측정용으로 사용되는 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 상기 피부 수분 계측은 각질층을 포함한 표피 및 피하지방층에서의 수분분석을 위하여 면적 분석방법(area based method)을 이용하고 피부표면으로부터 수직방향의 수분분석을 위하여 선형 분석방법(line scanning method)을 이용하여 영상을 처리하는 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 8.

제 6항에 있어서, 상기 MR 시스템은 피부 노화에 따른 수화측정용으로 사용하는 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 상기 MR 시스템은 각질층을 포함한 표피, 진피, 피하지방 및 근육의 형태학적인 영상정보를 얻기 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 MR 시스템.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 새로운 고해상도용 Radio Frequency coil과 고해상도용 평면형 gradient coil을 포함하는 MR 시스템에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 메인 마그네트(Main magnet), RF(Radio frequency) 코일 및 경사자장(Gradient) 코일을 포함하는 자기공명(Magnetic resonance, MR) 시스템에 있어서, 상기 RF 코일은 동일 평면상에 환형의 링구조를 갖는 평면형(planner type) Tx 코일과 상기 Tx 코일의 중앙부로부터 일정간격 위에 위치하는 Rx 코일로 구성되고, 상기 평면형 Tx 코일과 Rx 코일 사이에 시료수납부가 위치하고, 상기 경사자장 코일은 X gradient, Y gradient 및 Z gradient 패턴으로 구성된 다층(multi layer)의 평면형 코일인 것을 특징으로 하는 MR 시스템에 관한 것이다.

최근 많은 과학자들은 비침습적 방법을 사용하여 인체를 진단하기 위한 연구를 수행하고 있다. 하지만 질병의 최종 진단은 병리조직학적 접근 방법을 기초로 하고 있으며 따라서 조직생검과 같은 침습적인 방법을 사용하고 있다. 비침습적인 방법의 장점은 조직 또는 세포내의 분자단위의 생체 내 상호관계에 대한 정보를 실시간, in vivo 상태에서 과학적으로 분석할 수 있어 의생명 분야에서 시급히 개척해야 할 연구분야이다.

피부 보습상태를 계측하기 위해선 정량적으로 각질층의 수분량을 분석하는 것이 필수적이다.(Packer, K.J. et al. J. Chem. Soc. Faraday Trans. II 1978; 74: 1579) 현재 피부 보습상태를 측정하는 고전적인 비침습적 연구기법으로 corneometer®, cutometer®, evaporimeter®, desquame®과 같은 방법이 널리 이용되고 있으나 이들은 간접적인 계측 방식을 이용하기 때문에 각질층의 수분정도를 직접적으로 측정하는 것은 불가능하였다. 또한 초음파 현미경(high frequency ultrasound microscope) 같은 경우는 초음파를 이용하여 측정을 하기 위하여 탐촉자(probe)에 젤리를 바르는 과정에서 젤리에 의하여 피부보습 상태가 변화하여 피부의 수분상태의 연구에 영향을 줄 수 있다(G.P. Penney, et al. Medical image analysis, 2004: 8: 81-91).

본 발명자가 개발한 피부표면에 대한 삼차원 입체정보를 분석하기 위한 연구기법인 Stereoimage Optical Topometer (SOT)의 같은 경우는 보습제가 도포된 피부 상태와 보습제를 도포하기 전의 피부보습상태를 정량적으로 분석할 수 있는 계측 방법으로 연구된 바 있다(Sang-Yong Park, et al. Experimental Dermatology. 2004; 13: 223-228). MR은 수분과 지질이 뚜렷이 구별되는 특성을 이용하여 뇌질환, 척추질환 및 내장질환의 진단에 이용되고 있으며 이러한 MR 특성은 피부 각질층의 수분분석 연구에 매우 유리한 장점으로 이용될 수 있으나, 현재 기술 수준으로는 피부의 각질층을 계측할 수 있는 만족할 만한 해상도를 얻는 것은 매우 어려웠다(Andrew P. et al. Arch Dermatol. Vol 129, 1993).

현재까지 간접적인 접근 방법으로만 연구되어 왔던 피부의 수분 함유 상태에 관한 연구를 직접적으로 영상화 하여 정량적 분석을 할 수 있는 고해상도 MR 현미경(High Resolution Magnetic Resonance microscope)을 개발하여 각 피부층을 구

분하여 수분 분석을 연구하는 방법을 개발하는 것이 절실히 필요하다(M. Szayna, et al. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1998; 11: 122-128). 각질층과 표피의 다른층을 구분지어 계측하기 위하여는 최소 40-60 μ m의 해상력이 요구되며 이러한 해상력을 얻기 위해서는 새로운 MR 체계의 개발을 하여야 한다.

이와 같이 in vivo, non-invasive 접근법으로 피부 내 수분 함유 상태를 직접적이고 정량적으로 분석하는 새로운 MR 연구 기법 개발함으로써 피부의 생리 및 대사활동의 변화를 연구하여 인체 내 피부 보습상태 및 효과를 규명하는 것이 본 발명의 목적이다. 이를 위하여 본 발명에서는 현재의 conventional MR 기술보다 고해상도의 MR을 개발하기 위한 방법으로 고자장(3Tesla)하에서 새로운 고해상도용 Radio Frequency coil(RF coil)과 고해상도용 평면 gradient coil을 설계 제작하였으며(Jozsef Constantin Szeles, et al. Magnetic Resonance Imaging 2001; 19: 1235-1238), 최종 개발된 고해상도 MR 현미경을 이용한 수분 함유량을 측정하는 영상처리 기법을 개발하여 피부각질층 및 표피의 수분 변화를 연구하였다.

또한 고전적 의공학 연구기법들 및 피부표면의 3차원 입체정보를 계측하는 Stereimage Optical Topometer(SOT) 등의 연구기법들과 새로 개발된 고해상도 MR 현미경을 이용한 피부수분 변화에 관한 연구결과들 간의 비교연구를 통하여 고해상도 MR 현미경의 신뢰도를 증명하는 연구를 수행하였다.

이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 평면형의 Tx 코일과 Rx 코일로 구성된 RF 코일과 평면형의 Gradient 코일을 포함하는 자기공명(Magnetic resonance, MR) 시스템의 경우, 현재 이용되는 MR 기술보다 고분해능(40-55 μ m)으로 각 피부층의 미세 해부학적 구조를 연구할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 주된 목적은 피부 각층의 미세구조를 분석할 수 있는 새로운 고해상도용 Radio Frequency coil과 고해상도용 평면형 gradient coil을 포함하는 고해상도 평면형 MR 시스템을 제공하는 데 있다.

발명의 구성

본 발명의 한 양태에 따르면, 본 발명은 평면형의 Tx 코일과 Rx 코일로 구성된 RF 코일과 평면형의 Gradient 코일을 포함하는 자기공명(Magnetic resonance, MR) 시스템을 제공한다. 구체적으로는 본 발명은 메인 마그네트(Main magnet), RF (Radio frequency) 코일 및 경사자장(Gradient) 코일을 포함하는 MR 시스템에 있어서, 상기 RF 코일은 동일 평면상에 환형의 링구조를 갖는 평면형(planer type) Tx 코일과 상기 Tx 코일의 중앙부로부터 일정간격 위에 위치하는 Rx 코일로 구성되고, 상기 평면형 Tx 코일과 Rx 코일 사이에 시료수납부가 위치하고, 상기 경사자장 코일은 X gradient, Y gradient 및 Z gradient 패턴으로 구성된 다층(multi layer)의 평면형 코일인 것을 특징으로 하는 MR 시스템을 제공한다.

본 발명의 MR 시스템에 있어서, RF 코일 시스템은 Tx coil과 Rx coil로 구성된다. Tx coil은 spin 시스템의 여기에 있어서 자기장(B1 field)의 회전을 발생시킨다. 그리고 Rx coil은 processing magnetization을 전기 신호로 바꿔준다. RF coil은 일정한 자기장(B1 field)와 높은 민감성을 높여줄 수 있다. 평면형 gradient coil은 각 coil의 다층(multi layer)으로 구성되었고 피부과적 적용을 용이하게 하기 위하여 RF coil과 gradient coil을 동일 구조체 내에 위치하도록 구성된 고해상도 MR 현미경 coil system을 구성, 설계 하였다(도 8). 개발된 RF coil은 9cm 의 직경을 갖는 Tx coil과 9mm 의 직경을 갖는 Rx coil로 구성된 평면형이며(도 9), RF coil과 gradient coil set의 전체 크기는 300×300×50mm³이었다. 기존의 Volume Type Gradient Coil을 이용하여 MR Imaging을 할 경우 Gradient의 strength에 한계가 있으며, Skin을 영상화하기 위하여는 수십 micrometer의 해상도를 갖는 Gradient Coil의 개발이 필요하다. Skin의 특징상 Imaging은 평면 형태의 Coil 구조가 필요하고, RF Coil은 위의 조건을 고려한 Gradient Coil에 맞추어 개발되었다. 또한 RF Coil은 수십 micrometer의 resolution을 갖는 Pulse Sequence에도 충분한 신호 대 잡음비(signal to noise rate, SNR)를 제공하여야 하므로 그에 적합한 Geometrical dimension들을 Simulation을 통하여 얻었다. 기존의 Tx용 RF Coil은 Skin용이 아니라 일반적인 Head Imaging에 적합하도록 Design 되어있으며, 여기서 말하는 기존의 Tx Coil 역시 본 발명을 통하여 개발된 Coil이다. 그러나, 현재까지 Skin Imaging만을 위한 Tx Coil은 개발되어있지 않다. Tx Coil은 시료를 포함하는 공간에 원하는 주파수의 RF Field를 형성하는 역할을 하는데 기존의 Head Coil용 RF Coil을 사용할 경우 원하는 영역 이상의 범위에 RF Field를 형성하여 Power의 불필요한 소모가 있으며 이 RF Power는 영상의 대상이 되는 생체에 흡수되게 됨으로 이를 줄이는 것이 안전을 고려하였을 때 바람직하다. 설계된 Gradient Coil의 형태적 특징 때문에 얇은 공간에 설치되어 충분한 Field를 형성하도록 설계되었다. Coil은 Active Detune 방법을 이용하여 RF Field를 Tx 할 때만 동작하도록 설계되어졌다.

본 발명의 RF 코일에 있어서, Tx 코일과 Rx 코일로 구성되는 상기 RF 코일은 바람직하게는 Tx 코일의 직경이 7~10cm 이고 Rx 코일의 직경이 9~50mm 인 것이 좋으나, 가장 바람직하게는 Tx 코일은 9cm이고 Rx 코일은 9mm인 것을 특징으로

로 한다. 본 발명에서는 사전 연구를 수행하여 각기 다른 직경을 갖는 Rx coil을 제작하여 해상력의 차이를 비교하였으며 그 결과를 보여주는 영상이 도 20(a), (b), (c)이다. 세 영상 모두 해상력 측정용 phantom을 사용하였으며 같은 sequence 하에서 영상을 취득하였다. 첫 번째 conventional MR의 Tx, Rx coil 겸용 Head coil을 이용한 도 20(a)는 신호 대 잡음비가 14이었고, Tx coil과 Rx coil이 16 rod birdcage coil과 5cm circular coil로 제작된 도 20(b)는 신호 대 잡음비가 22이었다. Tx coil을 16 rod birdcage coil으로 하고 Rx coil을 1cm circular coil로 직경을 줄여 제작한 도 20(c)에서는 신호 대 잡음비가 225이었다. 이 영상들은 제안된 작은 직경의 Rx coil(1cm circular)이 더 높은 신호 대 잡음비를 보이므로 고해상도 영상획득에 적합한 특성을 갖는다는 사실을 확인하였다.

본 발명의 MR 시스템에 있어서, 상기 RF 코일아래에 Gradient 코일을 위치시켜, 양 코일이 동일 구조체내에 포함되도록 구성된 것을 특징으로 한다. 평면형 gradient coil은 각 coil의 다층(multi layer)으로 구성되었고 피부과적 적용을 용이하게 하기 위하여 RF coil과 gradient coil을 동일 구조체내에 위치하도록 구성된 고해상도 MR 현미경 coil system을 구성, 설계 하였다(도 8). 도 8에서 Gradient coil은 Epoxy로 고정 되어있으며, 불투명한 케이스에 들어있고, 위쪽의 RF coil은 투명한 케이스 내에 들어있어서 위치를 파악할 수 있다. RF coil은 imaging하려고 하는 대상시료에 가장 가깝게 위치하도록 설계되어있으며, 이는 고해상도의 영상을 얻기 위하여 coil의 sensitivity가 가장 효과적으로 동작되는 위치를 고려하였으며, Planner type 특성상 대상시료의 접근이 용이함을 보여준다.

본 발명의 MR 시스템에 있어서, 상기 시료의 수소밀도(proton density)를 영상처리하여 시각화된 고해상도 MR 영상을 얻는 것을 특징으로 한다. 수분의 함량을 직접적으로 반영하는 영상의 수소밀도 차이를 선형 분석방법(line scanning method)과 면적 분석방법(area based method) 등의 영상분석법을 이용하여 비교분석할 수 있다.

본 발명의 고해상도 MR 영상에 있어서, 상기 MR 영상은 40~150 μ m 대의 해상력을 갖는 3 Tesla 급 고해상도 MR 영상을 특징으로 한다. 바람직하게는, 피부각질층을 분석할 수 있는 40~55 μ m 의 해상력을 가짐으로써 각질층을 포함한 피부 미세 구조를 분석할 수 있는 MR 시스템을 제공할 수 있다.

본 발명의 MR 시스템에 있어서, 상기 MR 시스템은 피부 수분 계측용으로 사용되는 것을 특징으로 한다. 본 발명에서는 보습제 도포전과 도포 3시간 후로 구분하여 피부 보습에 관한 직접적이고 정량적인 분석을 고해상도 MR 현미경을 이용하여 비교연구를 진행하였고 또한 고전적인 의공학적인 방법들과 고해상도 MR 현미경 간의 비교연구를 수행하였다. 연구결과 같은 관찰부위에서 고해상도 MR 현미경 영상과 조직학적 소견 간의 비교시 각질층, 표피층, 진피층 간의 구분으로 확실한 연관성이 있는 것을 확인하였다.

본 발명의 피부 수분 계측에 있어서, 공학적인 방법중, 영상처리(signal processing)에 근거하여 두가지 계측 기법을 개발 하였다. 이는 회색조 영상에서 선형과 면적형에 해당하는 관심부위의 회색조 intensity를 계측하는 기법으로 1H(proton)의 분석에 근거를 둔 고해상도 MR 현미경을 이용하여 획득된 proton density 영상의 회색조 값(gray scale intensity)은 곧 수화(hydration)을 의미한다. 그리하여 선형 분석 방법(line scanning method)은 피부 최외곽층(설정에따라 최외곽층에서부터 시작을 하지 않아도 무방함)에서 깊이방향으로 수직의 피부수화 상태를 분석할 수 있는 기법이고 면적 분석방법(area based method)은 관심영역의 수화됨을 분석할 수 있는 기법으로 비침습적이고 직접적으로 인체 피부 수화를 분석할 수 있는 방법이다. 이러한 공학적인 시도로 접근하여, 상기 각질층을 포함한 표피 및 피하지방층에서의 수분분석을 위하여 면적 분석방법(area based method)을 이용하고 피부표면으로부터 수직방향의 수분분석을 위하여 선형 분석방법(line scanning method)을 이용하여 영상을 처리하는 것을 특징으로 한다. MR 영상은 일반적으로 conventional 하게 얻어지는 영상획득법과 동일한 프로그램으로 얻어진다. MR 영상처리를 위하여 Image Pro Plus 소프트웨어를 사용하였으며, 결론적으로 MR영상은 보습효과 측정을 위한 최초의 raw data인 것이다.

본 발명의 피부 수분 계측에 있어서, 상기 MR 시스템은 피부 노화에 따른 수화측정용으로 사용하는 것을 특징으로 한다. 피부노화는 피부장벽 기능이 퇴화가 주된 요인 중의 하나인데, 이러한 피부장벽기능은 피부의 외곽층인 표피의 각질층에서 발생이 된다. 본 발명에서 언급한 영상처리기법(gray scale의 histogram의 기법을 이용한 선형 분석방법(line scanning method), 면적 분석방법(area based method))을 이용하여 피부의 수분함량을 분석함으로써 인하여 피부노화를 정량적 분석이 가능하다.

본 발명의 MR 시스템에 있어서, 상기 각질층을 포함한 표피, 진피, 피하지방 및 근육의 형태학적인 영상정보를 얻기 위해 사용되는 것을 특징으로 한다. 본 발명에서 피부층은 MR 영상의 proton density(수소밀도)에 의하여 각각 다르게 구분이 되었으며 이를 영상화하여 시각적으로 증명이 되었고, 영상처리 기법(gray scale의 histogram의 기법을 이용한 선형 분석 방법(line scanning method), 면적 분석방법(area based method))을 이용하여 분석이 피부 각층의 형태학적 영상정보를

정량적으로 획득하는 것이 가능하였다. 따라서, 본 발명에서는 피부의 보습효과를 위한 각질층을 분석하는 것과 마찬가지로 proton density(수소밀도)에 의하여 근육도 또한 분해(분석)이 가능하므로 동일한 방법을 이용하면 정량적인 영상정보를 획득할 수 있다.

이하 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

해부학적으로 피부의 구성은 표피(0.07mm~0.12mm), 진피(1mm~4mm), 피하지방층으로 세 부위로 구분할 수 있으며, 이 중 표피는 기저층(basal layer, stratum basale), 유극층(stratum spinosum), 과립층(stratum granulosum), 투명층(stratum lucidum), 각질층(stratum corneum) 등 5개의 층으로 구성된다. 이 중 표피의 각질층은 보습 정도 및 건조증의 여부를 판가름하는 임상적으로 중요한 해부학적 구조물의 하나로서(Luis monteiro Rodrigues, et al. Skin Research and Technology 2004; 9: 24-30) 외부 환경과 직접적으로 접해있는 피부의 가장 바깥 층이다. 각질층은 외부 환경으로부터 피부를 보호하고 내부 표피층의 생리활성을 유지시키는 역할을 하며 박테리아나 곰팡이 번식을 억제하고 유해물질에 대해 저항력이 강하다(Irwin M. et al. Dermatology in general medicine, Sixth edition, volume I, 58-98).

각질층은 피부장벽(skin barrier)으로서의 역할을 하여 피부의 수분분포를 유지시키는 기능을 한다(Montagna W., The anatomy and physiology of the Skin, Academic Press, New York, 1964). 피부장벽은 친수성 성분(hydrophilic component: eg. keratin), 소수성 성분(hydrophobic component)으로 구성되어 있어 다량의 수분을 함유할 수 있으며 체외 수분 소실에 대한 장벽의 역할 뿐만 아니라 체외로부터 외부 물질이 흡수되는 것을 막는 역할을 한다(Forslind, B., Acta Derm-Venereol.(Stockh.), 1994; 74: 1). 습진이나 건선 등의 피부질환에서는 비정상적으로 증식된 두꺼운 각질층으로 인하여 피부장벽의 기능장애를 발생시켜 피부가 건조해지고 균열이 발생하게 되는것이 이들 질환의 병인과 직접적인 관련이 있다는 주장도 있다.

피부 수분 분포 분석을 위한 의공학적인 연구들은 다양한 연구기법을 응용하여 진행되어지고 있다. 예를 들면, 각질층의 보습 상태와 손상된 피부 사이의 연관성에 관한 연구를 위해 피부정전용량을 계측하는 Corneometer®, 피부탄력을 측정하는 Dermaflex®를 이용하고 있다(Jemec, G.B.E., Serup J., Acta Derm-Venereol.(Stockh.), 1990; 70: 245). 그러나 이러한 연구 기법들은 각질층 외의 깊은 표피 및 진피 부위까지의 수분함유 상태까지 반영하기 때문에 각질층만의 피부 보습 상태를 정확히 반영하기에는 불충분하다(Blichman C. and Serup J., Acta Derm-Venereol.(Stockh.) 1988; 68: 284). 또한, 장벽으로써 피부의 선택적, 활동적인 보습 및 탈수 현상을 밝히기 위하여 viscoelasticity skin analyzer(VESA)와 shear wave propagation(SWP)의 기법들을 이용하여 피부의 역학적 특성들이 갖는 보습 상태에 대한 영향을 분석하고자 하였으나 명쾌한 결과를 보여주지는 못했다(Serup, J. and Jemec, G.B.E., Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1995). Evaporimeter®, pH-meter®, D-squame® 등을 이용하여 피부 경표피 수분 소실량을 계측하거나 피부의 pH 농도를 측정하여 피부의 산성도 및 염기도를 계측, 피부 각질층의 각질상태를 분석하는 연구가 수행되었으나 Evaporimeter®의 경우 각질층, 표피에 관련된 피부질환을 위한 피부장벽을 회복하는 정도를 분석하는 데에는 효능이 있는 것으로 밝혀졌지만 피부수분 분석 면에선 만족스런 결과를 보여주지 못했으며 pH-meter®를 적용한 연구에서도 pH 농도가 피부수분 상태를 직접적으로 반영하지 못할 뿐 만 아니라 또한 어느 층까지 계측대상인지에 대한 여부를 결정할 수 없는 단점이 있다(Buras, E.M. and Dorogi, P.L., Wiley-Interscience, New York, 1988; 2625-2631).

그리고 고려대학교에서 개발한 피부표면의 3차원 입체분석을 통하여 보습상태를 계측, 분석하는 SOT는 연구결과 통계적으로 유의있게 보습제 도포후 피부거칠기(roughness)가 감소하였다.

이와 같이 피부보습 상태를 고전적으로 연구하는 경우 사용되어지는 기존 의공학적 기법(corneometer®, Evaporimeter®, pH-meter®, VESA®, SWP®, D-squame®)들은 피부 수분상태의 직접적인 분석이 어려웠다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 고해상도 MR현미경을 이용하여 수분량을 직접적으로 분석할 수 있는 연구방법의 개발이 절실히 필요하다.

1970년 후반부터 의학적으로 사용되기 시작한 MRI(magnetic resonance image)는 인체의 구조를 in vivo, 비침습적으로 분석할 수 있어 임상적 진단 기법으로 널리 사용되어지고 있다. MRI의 최대 장점은 수분과 지질 성분을 선택적, 직접적, 정량적으로 분석할 수 있다는 점이다. MRI는 뇌 연구분야 등에서 유용하게 응용되고 있으나 현재 MRI의 기술수준으로는 표피 내 각질층 등의 미세구조를 측정할 만큼 만족할 만한 수준이 아니다.

위와 같이 피부보습에 있어서 가장 중요한 역할을 하는 각질층의 수분상태를 직접적인 방법으로 계측하기 위하여 고해상도 MR 현미경을 개발하였고, 이에 필요한 장치적 요구사항인 고해상도 3T 용 평면형 코일 시스템(RF coil, Gradient coil)을 개발하였다. 본 발명에서 이용된 MRI system은 크게 main magnet, gradient system, RF system으로 구성되었다(도 33).

Conventional MRI의 경사자계 강도는 2.5G/m이나 본 발명에서는 영상의 해상도를 높이기 위한 강한 경사자계 강도를 얻기 위하여 평면형의 local 전용 gradient를 제작하여 경사자계 강도를 10G/cm으로 높여 4배 증가된 강도로써 고해상력의 출력영상을 얻기에 충분한 신호 대 잡음비를 얻을 수 있었다.

RF system은 Tx coil과 Rx coil로 구성된다. Tx coil은 spin 시스템의 여기에 있어서 자기장(B1 field)의 회전을 발생시킨다. 그리고 Rx coil은 processing magnetization을 전기 신호로 바꿔준다. RF coil은 일정한 자기장(B1 field)와 높은 민감성을 높여줄 수 있다. RF coil은 MR 영상획득을 위하여 solenoid coil, saddle coil, birdcage coil, 그리고 surface coil 등 서로 다른 모양/형태와 크기의 RF coil이 있다(Jean-Christophe Ginefri, et al. Magnetic Resonance in Medicine 2001; 45: 376-382). 본 발명에서는 신호 수신시 민감도를 극대화하기 위하여 초소형(9mm) RF coil을 개발하여 해상도 높은 MR 체계를 구축하였다.

본 발명에서는 도포전과 도포 3시간 후로 구분하여 피부 보습에 관한 직접적이고 정량적인 분석을 고해상도 MR 현미경을 이용하여 비교연구를 진행하였고 또한 고전적인 의공학적인 방법들과 고해상도 MR 현미경 간의 비교연구를 수행하였다. 연구결과 같은 관찰부위에서 고해상도 MR 현미경 영상과 조직학적 소견 간의 비교시 각질층, 표피층, 진피층 간의 구분으로 확실한 연관성이 있는 것을 확인하였다. 평면형 RF coil과 gradient coil system을 적용시킨 고해상도 MR 현미경의 영상분석 중 line scanning method(intensity profiling) 방법에 의한 연구결과 보습제 도포전과 도포 3시간 후 수분함량의 차이가 각질층은 도포전 41.06 ± 4.84 에서 도포 3시간 후 134.11 ± 9.53 으로 3.3배정도 증가하였으며 각질하 표피에서도 104.99 ± 3.90 에서 143.72 ± 10.53 으로 수분의 함량이 증가하였다. 그러나 상부 진피층, 하부 진피층, 진피층 및 표피층과 진피층을 합친 영역에서는 도포전과 도포 3시간 후 간 비교시 통계적으로 유의 있는 변화를 보이지 않았다. 피부 수분함량의 변화를 계측하기 위하여 회색도(수소밀도의 변화)를 이용하여 발명한 또 다른 MR영상처리 방법인 선형 분석방법(line scanning method), 면적 분석방법(area based method)을 적용시킨 방법론의 결과 각질층에서는 보습제 도포전 (41.29 ± 3.87)과 도포 3시간 후(127.86 ± 6.41) 간의 비교시 3.1배정도 통계적으로 유의있는 증가를 보였으며 표피층에서는 보습제 도포전 (103.65 ± 3.72)보다 도포 3시간 후(144.61 ± 3.69)에 통계적으로 유의있게 증가하였다. 그러나 상부진피와 하부진피에서는 도포전, 도포 3시간 후 간 통계학적으로 유의 있는 변화를 보이지 않았다.

본 발명에서는 고해상도 MR 현미경을 이용하여 직접적으로 피부 수분함유량을 계측하는 방법으로 수소 밀도(Proton density)를 선형 분석방법(line scanning method)과 면적 분석방법(area based method) 등 두 가지 방법론으로 분석 연구한 결과 각질층을 포함한 표피의 각 층을 구분할 수 있었으며 보습제 도포전과 도포 3시간 후 간의 비교시 도포전보다 도포 3시간 후에 각질층에서 수분 함유량이 많게 분포되었으며 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 또한 “상관관계 분석” 통계기법을 이용하여 고해상도 MR현미경과 기타 고전적 의공학기법 간의 상관관계를 분석한 결과 보습제 도포전과 도포 3시간 후 모두에서 고전적 의공학적 장치 및 3차원 형태 분석법(SOT)과 고해상도 MR현미경 간의 높은 연관관계를 갖고 있었다.

결론적으로 conventional MRI의 경우는 상대적으로 각질층을 분해하기에는 불충분한 해상력($156 \mu\text{m}$)을 갖기 때문에 각질층의 보습상태를 계측하기가 불가능하였으나 본 발명에서 새로 개발된 고해상도 MR 현미경을 이용하여 피부 수분상태의 연구시 가장 중요한 피부의 표피층인 각질층 내의 수분상태를 분석하는 것이 가능하게 되었다.

기존의 일반적인 의공학적 계측 방법에 의한 피부보습 상태 연구에서는 D-squame®에 의한 연구에서 탈락지수(Desquamation Index; DI)와 인설지수(Scale Index; SI)가 보습제 도포 후 통계적으로 유의있게 감소하였고, Evaporimeter®에서 경표피수분소실량(Transepidermal water loss; TEWL)이 통계적의의는 없었다. 또한 피부표면의 삼차원 계측(SOT방법) 연구의 5가지 parameter (Sa, Sz, SA, SV, SL) 중 Sa를 제외한 parameter에서 피부표면의 거칠기가 감소되어 보습효과를 직접적으로 확인할 수 있었다. Corneometer®와 pH-meter®의 연구결과 피부정전용량 및 피부의 pH 농도가 증가하였다. 또한 고해상도 MR 현미경 기법과 고전적 의공학적 기법, 그리고 3차원 형태분석법간의 상호 연관성에 관하여 통계적 기법 중 상관관계 분석기법을 사용하여 고해상도 MR 현미영상을 이용한 피부보습상태 관찰에 관한 효용성을 입증하였다. 이들 피부의 수분 분포 상태를 계측하는데 이용되고 있는 고전적인 의공학적 방법에 의한 연구결과와 본 발명에서 개발된 고해상도 MR 현미경의 연구결과와 비교 시 상호 연관성이 높은 결과를 얻어 MR연구의 신뢰성 및 유효성을 증명하였다.

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

통계처리 방법

고해상도 MR 현미경과 일반 의공학 연구기법들 및 SOT를 이용하여 피부수분을 정량화하여 분석한 결과값을 비교하는 통계적 기법을 이용하여, 피부의 수분을 비교분석하고 도포전과 도포 3시간 후 간의 비교 결과 간에는 student t-test로 통계처리 하고 새로 개발된 고해상도 MR 현미경과 다른 의공학적 장치들에대한 효용성은 “상관관계 분석기법 (correlation)”으로 통계처리하여 기존의 고전적 의공학 연구기법과 고해상도 MR 현미경을 이용한 연구결과 들을 통계학적으로 비교, 검증하여 고해상도 MR 현미경의 유용성 및 우수성을 검증하였다. (NCSS®, NCSS Inc., Kaysville, Utah, USA)

실험대상

건강한 대한민국 여성 20명(대상군: 50-65세, 평균연령 58세)을 대상으로 자원자의 동의하에 본 발명을 시행(Om P. Gandhi. Annu. Rev Biomed. Eng. 2002; 4: 211-34)하였으며 실내온도 22℃, 상대습도 40%의 항온 항습상태에서 30분 안정시킨 후 연구를 수행하였다(Serup, J. et al. CRC Press, Boca Raton, FL, 1995). 피부 각질층의 수분분포를 분석하기 위하여 좌측 손바닥 엄지두덩(thenar) 안의 2.5cm×4.5cm 크기의 일정부위에 활성성분이 포함된 보습제(4% Urea)를 소형 도포장치를 이용하여 50μl를 도포였다. 보습제 도포전과 도포 3시간 후 피부각질층의 수분상태의 변화에 관한 연구를 새로 개발된 고해상도 MR 현미경과 기존의 의공학적 기법을 이용하여 실시하였고, 고해상도 MR 현미경과 기존 의공학적 연구결과 간을 비교하여 상관관계 분석 및 고해상도 MR 현미경의 신뢰도 검증을 실시하였다(도 1).

실험방법

본 발명은 3 Tesla 급의 해상력을 갖는 고해상도 MR 현미경에 필수적인 RF coil을 개발하고 평면 gradient coil의 개발을 통하여 얻어진 영상을 분석하는 영상처리 기법을 개발하였다. 개발된 고해상도 MR 현미경을 이용한 피부수분의 분포를 분석한 결과와 고전적인 기존 의공학 기법, 그리고 3차원 피부 표면을 측정하는 방법에 의한 수분분석 결과의 비교연구를 통하여 고해상도 MR 현미경의 신뢰도를 검증하는 연구를 수행하였다(Luis monteiro Rodrigues, et al. Skin Research and Technology 2004; 9: 24-30).

해상도와 직결되는 신호 대 잡음비를 증가시키기 위하여 RF coil의 감은 수를 증가시키고, coil의 직경을 감소시키고 코일의 민감도를 증가시켜 신호 대 잡음비를 증진시켜 noise를 줄일 수 있도록 하였다(Zhi-pei Liang, et al. IEEE PRESS, The institute of electrical and electronics engineering, Inc., New York., 2000. pp233-284) (도 2, 3). 또한 신호 대 잡음비는 공식(1)에서 정의하였고, 여기서 Bxy는 코일의 민감도를 의미하는 것으로 공식(2)에서 정의하였다.

Conventional MR의 RF coil 및 gradient coil은 임상적 관심부위에 맞게 제작되어 사용되지만 아직까지 고해상도용 RF coil과 gradient coil은 개발되지 않아 conventional MR용 coil을 피부에 적용시, 정위(localization)의 문제점 때문에 신호 대 잡음비(Signal to Noise Ratio; SNR)가 낮아져 각질층을 분석할 수 없는 해상력이 되므로 고해상도용 평면형 coil을 개발 및 제작하였다. 이를 위하여 50μm대 해상력을 갖는 3T 급의 고해상도 MR 현미경용 평면형 gradient coil과 고민감도 평면형 RF coil로 자체 제작하여 사용하였다. 또한 평면형 coil 시스템의 신뢰성을 높이기 위하여 사전연구에서는 conventional MR에 사용되는 RF coil로 birdcage coil을 transmit coil(Tx coil)와 receiver coil(Rx coil) 겸용으로 사용하였고 conventional MR의 head coil보다 높은 해상력을 위하여 각각 직경을 1cm, 5cm로 하는 Rx coil을 개발하였다. 또한 각각 제작된 Rx coil(1cm, 5cm circular coil)은 새로 제작된 Tx coil인 16 rod birdcage coil에 적용시켜 연구하였다. 그리고 Birdcage type의 Tx coil을 제작하여 실시한 사전연구에서 획득한 결과를 바탕으로 최종적으로 신뢰성 높은 평면형 coil 시스템을 제작하였다.

일반적인 Receive coil(Rx coil)의 모형이다. 코일의 길이(lcoil), 코일의 직경(dcoil)은 고해상도의 영상을 얻는데 중요한 역할을 하는 요인이다(도 3). 신호 대 잡음비와 코일 민감도(Bxy)는 다음과 같은 관계를 보인다. (공식(1), (2))

공식(1)

$$SNR \propto \frac{\omega_0 B_{xy}}{\sqrt{R}} \propto d_{coil}^{-3/2}$$

공식(2)

$$B_{xy} = \frac{n\mu_0}{d_{coil} \sqrt{1 + \left(\frac{l_{coil}}{d_{coil}}\right)^2}}$$

* ω_0 : Larmor frequency
 * B_{xy} : Coilsensitivity
 * R : Effective resistance

* n : Number of turns
 * μ_0 : Permeability of vacuum
 * d_{coil} : Diameter of coil
 * l_{coil} : Length of coil

실시에 1. 고해상도 MR 현미경 기법 개발

(1) 사전연구를 위한 Birdcage 형 RF coil의 제작

MR 현미경에서 해상도를 높이기 위하여 가능한 한 피부에 근접하여 측정될 수 있도록 RF coil을 설계, 제작하였으며 Rx coil은 높은 신호 대 잡음비를 얻기 위하여 그 특성에 맞게 제작 되었다.

사전연구에서 RF coil은 conventional MR 장치의 head coil용으로 Tx coil과 Rx coil 겸용으로 사용하였고, conventional MR 장치의 head coil보다 더욱 높은 해상력을 위하여 Tx coil은 ROI내에 같은 특성을 갖는 spin을 여기(excite)시키는 자기장(B1 field)이 이루어져야 하고 고해상력을 갖는 영상을 얻기 위하여 좁은 Field of View(FOV)가 필요하며 신호 대 잡음비를 증가시켜야 한다. 관심부위(Voxel of Interest; VOI)에서 spin을 여기시키기 위하여 전달(transmit) 기능만 갖는 high pass type의 16 rod birdcage coil을 설계하였다. 영상의 신호 대 잡음비를 개선하기 위하여 Rx coil은 가능한 작은 직경으로 설계하여 circular surface RF coil은 2바퀴 감은 1cm, 5cm의 직경을 각각 갖도록 하였고 전도율을 높이기 위하여 구리선을 재료로 사용하였다. Resonance frequency는 튜닝 capacitor에 의하여 조정되었다(C. N. Chen, et al. Journal of magnetic resonance. 1983; 54: 324-327)(도 4(a), (b)).

이 연구는 200 μ s의 rising time, 25 mT/m의 최대경사자계(maximum gradient amplitude)를 갖는 conventional 3.0 T MRI system(Magnum 3.0 T, Medinus Co., Korea)을 사용하였다. ROI에서 spin을 여기하기 위한 Tx coil을 16 rod birdcage type으로 제작하였다. 영상의 신호 대 잡음비를 증가시키기 위하여, Rx coil을 최대한 작은 직경으로 제작하였다(도 5(a), (b))(Zhi-pei Liang, et al. IEEE PRESS, The institute of electrical and electronics engineering, Inc., New York., 2000. pp6-7).

Coil의 직경과 신호 대 잡음비와의 연관관계는 코일의 직경이 감소할 때, 신호 대 잡음비는 기하급수적으로 증가하였다. "x"와 "y" 축은 log scale로 표현되었고, 실험결과는 위의 신호 대 잡음비의 연관성을 나타낸 관계식과 공식(1)에서 보여진 것과 같은 합당한 소견을 보였다(도 6). Gradient coil은 conventional MR 장치의 것으로 사용하였다(표 1).

표 1. 각 pilot study 에서 코일들의 구성요소

		Pilot study 1	Pilot study 2	Pilot study 3
RF coil	Tx coil	Conventional Head coil (birdcage type)	16 rod birdcage coil (manufactured)	16 rod birdcage coil (manufactured)
	Rx coil	Conventional Head coil (birdcage type)	5cm circular coil (manufactured)	1cm circular coil (manufactured)
Gradient coil		Conventional gradient coil	Conventional gradient coil	Conventional gradient coil

이 연구에서 RF coil은 손바닥 엄지두덩 부위에 위치하게 되고 피부영상은 피험자의 손바닥 엄지두덩 부위를 측정하였다. Rx coil은 motion artifact를 최소화하기 위하여 손바닥 엄지두덩 부위에 고정시켰다(Zhi-pei Liang, et al. IEEE PRESS, The institute of electrical and electronics engineering, Inc., New York., 2000. pp233-284)(도 7).

이 사전연구에 사용된 coil들(표 1)을 통한 연구결과는 Tx coil, Rx coil, 그리고 생체간의 정위(localization) 문제 때문에 본 발명에서 필요한 고해상도를 얻지 못하여 50 μ m의 두께를 갖는 각질층을 분석하기는 어려워 원하는 높은 해상도를 얻기 위한 평면형 coil 시스템을 개발이 필요성을 인식하여 새로운 RF coil 및 gradient coil을 실제 연구에서 설계하고 개발하였다(Anders stensgaard., Journal of magnetic resonance 1997; 125: 84-91).

(2) 고해상도를 얻기 위한 평면형 Gradient Coil과 RF Coil의 구성

Conventional MRI의 경우 경사자계 강도(gradient field strength)가 2.5G/cm이다. 영상의 해상도를 높이기 위한 강한 경사자계 강도를 얻기 위하여 경사자계 강도를 10G/cm로 높여 경사자계 강도를 4배 증가시킴으로서 고해상력을 얻기에 충분한 신호 대 잡음비를 얻었다. 그리고 신호 수신시 고해상도의 신호를 위하여 민감도(sensitivity)를 극대화시킨 초소형(9 mm) RF coil을 개발하였다.

평면형 gradient coil은 각 coil의 다층(multi layer)으로 구성되었고 피부과적 적용을 용이하게 하기 위하여 RF coil과 gradient coil을 동일 구조체내에 위치하도록 구성된 고해상도 MR 현미경 coil system을 구성, 설계 하였다(도 8). 개발된 RF coil은 9cm의 직경을 갖는 Tx coil과 9mm의 직경을 갖는 Rx coil로 구성된 평면형이며(도 9), RF coil과 gradient coil set의 전체 크기는 300×300×50mm³이었다(Andrew P. Truhan, et al. Arch Dermatol. Vol 129, 1993.)(도 8, 10). 새로 제작된 Gradient coil은 x-gradient, y-gradient, 그리고 z-gradient pattern등 각각의 패턴으로 구성하였다(도 8, 10).

평면형 gradient coil과 RF coil을 이용하여 손바닥 엄지두덩의 고해상도 MR 현미경 피부 영상을 얻었다. 고해상도 피부 MR 영상을 획득하기 위하여 피부와 가까운 곳에 RF Coil을 위치하도록 고려하여 제작하였다 (도 11).

새로 제작된 Gradient coil과 RF coil을 사용한 실험적 영상을 얻기 위하여 micro phantom을 제작하였다. Micro phantom은 1mm 직경과 3mm 직경을 갖는 원통형으로 제작하였으며 여기에 CuSO₄ 용액을 채워 사용하였다(도 12).

실시예 2. 고해상도 MR 현미경을 이용한 피부보습 상태의 응용 연구

3T 피부용 고해상도 평면형 gradient coil과 고해상도 평면형 RF coil을 이용한 고해상도 MR 현미경의 보습제 도포전과 도포 3시간 후 사이의 수분분포 분석을 시행하여 보습효과를 비교하였다. 수분의 함량을 직접적으로 반영하는 영상의 수소밀도(proton density) 차이를 선형 분석방법(line scanning method)과 면적 분석방법(area based method)등 영상분석 방법을 이용하여 보습효과를 피부 보습효과를 비교분석하였다(Image pro plus®, Media Cybernetics, Inc. MD, USA) (Serup, J. and et al. CRC Press, Boca Raton, FL, 1995).

(1) 피부표면부터 수직방향 수분분석 연구방법(선형 분석방법(line scanning method))

고해상도 MR 현미경(평면형 gradient coil과 RF coil system)을 이용하여 획득된 영상을 분석하는 기법으로, 수소밀도를 회색도 히스토그램 기법을 바탕으로 line profiling으로 측정한 결과 각질층부터 진피층까지 회색도(수소밀도)의 정량적인 값들을 측정하여 피부 각 층별 수분분석을 수행할 수 있었다. 각 층의 회색도 히스토그램상에서 각질층을 포함한 피부 층이 구분됨을 확인할 수 있었다(B. Querleux, et al. Skin Research and Technology. 2002; 8: 118-124)(도 13).

(2) 관심부위에서 수분분포분석 방법(면적 분석방법(area based method))

고해상도 MR 현미경(평면형 gradient coil과 RF coil 시스템)을 통하여 얻어진 영상을 분석하는 기법으로 각질층을 포함한 각 피부층 간의 위치정보를 추적함으로써 피부 각 층의 수소 밀도의 변화를 측정하는 방법인 면적 분석방법(area based method)을 사용하였다. 일정한 피부층을 관심부위로 구분하여 영상처리 기법 중 하나인 수소밀도 히스토그램을 이용하여 수분함유량을 측정하여 피부의 수분함유 상태를 직접적으로 측정할 수 있었다 (Fakhreh Mirrashed, et al. Skin Research and Technol. 2004;10:14-22)(도 14).

실시예 3. 고전적 의공학 연구기법을 이용한 피부 보습상태 연구방법

D-squame®(Cuderm, USA), Evaporimeter®(Dermalab, Cortex technology, Denmark), Corneometer CM 825® (Courage-Khazaka, Germany), pH-meter PH900® (Courage-Khazaka, Germany) 그리고 입체시 삼차원 표면 계측기 (stereoimage optical topometer) 등의 고전적 의공학 연구기법을 사용하였다(J.B. Cabin, et al. Magnetic resonance imaging. 1999; 17(8): 1183-1191). 상기 고전적 의공학 연구기법을 연구 시 3회 반복 측정 후 평균값으로 하였다.

(1) D-Squame®(Cuderm, USA)

직경 22mm의 접착제가 균일하게 표면에 덮힌 얇은 원판인 D-Squame® tape로 각질층의 최외층 즉, 탈락되는 각질세포들을 얻어 피부 건조의 정도(severity)를 평가하여 피부 각질 탈락 정도를 정량화 할 수 있는 연구 기법이다. D-squame tape을 피부에 균일하게 압력을 가해 부착한 후 3초 후에 떼어 탈락된 피부 각질층의 분포 및 밀도를 분석하기 위하여 영상비디오 촬영기(Pulnix Tm-7CN, Pulnix America Inc., US)를 이용하여 RGB monitor(Sony co., PVM 1342Q)에서 영상을 얻었고, 이 영상 신호를 Image analyzer(AIC Inc., GA)로 분석하여 다음과 같은 공식을 이용하여 탈락지수(Desquamation index, DI)와 인설지수(Scaling index, SI)값을 계산하였다(Hongseok Yoon, et al. Skin Research and Technology 2002; 8: 250-254)(도 15).

공식(3). 탈락지수(Desquamation Index, DI)

$$D.I. = \frac{2A + \sum_{n=1}^5 Tn*(n-1)}{6}$$

*A: percent area covered by corneocytes

*Tn: percentage of corneocytes in relation to thickness

*n: thickness level (1~5)

공식(4). 인설지수(Scaling Index, SI)

$$S.I. = \frac{1}{(w \times h)} \times \sum_{x=1, y=1}^{x=w, y=h} \frac{D(x, y) - B(x, y) - [W(x, y) - B(x, y)] T\%}{W(x, y) - B(x, y) - [W(x, y) - B(x, y)] T\%}$$

*D(x,y): 각 pixel(x,y) 좌표의 D-squame image

*W(x,y): 각 pixel(x,y) 좌표의 white calibrate image

*B(x,y): 각 pixel(x,y) 좌표의 black calibrate image

*T: 10% threshold level

(2) Evaporimeter®(Dermalab, Cortex technology, Denmark)

피부를 둘러싸고 있는 직경 12mm의 탐침(probe)을 측정부위의 피부에 수직으로 접촉하면 피부 표면과 주위 공기 간에 "water vapor gradient"가 존재하게 되는데 evaporimeter의 탐침 내에 있는 상하 2개의 습도 센서가 두 부위의 상대습도

차이를 계측하고 이 차이를 기초로 경표피 수분 소실량 (transepidermal water loss: TEWL)이 산출되며 같은 부위에서 3회 반복 시행하여 평균값을 취하였다(Luis monteiro Rodrigues, et al. Skin Research and Technology 2004; 9: 24-30)(도 16).

(3) Corneometer CM 825® (Courage-Khazaka, Germany)

피부표면의 정전 용량(electrical capacitance)을 이용해서 피부표면수분을 측정하는 기구다. 두 개의 절연된 금속판이 절연된 매질 내에 있는 것이 콘덴서인데, 배터리가 연결되면 전자의 흐름이 발생하여 한쪽은 양성 전하가 생기고 다른 쪽은 음성 전하가 발생한다. 이러한 조건은 배터리가 제거되어도 변하지 않고 남아 있는데 이러한 전기적 부하의 양을 정전 용량이라고 한다. 이러한 원리로 피부의 수분 함유량에 따라서 정전 용량의 차이가 발생하게 된다.

직경 16mm의 탐침(probe)을 측정부위에 일정한 압력으로 피부에 수직으로 닿게 한후 접촉하는 곳의 정전용량(electrical capacitance)을 계측하여 피부 표면의 수분 함유량을 측정할 수 있으며 본 발명에서는 3회 시행하여 평균값을 취하였다(A. Bornkessel, et al. Skin Research and Technology 2005; 11: 53-60)(도 17).

(4) pH-meter PH900® (Courage-Khazaka, Germany)

pH-meter Ph 900은 피부의 pH 변화를 측정하는 기구이다. 즉, pH-meter를 이용하여 피부에 산성과 염기성도의 분포를 측정하는 기구이다. 직경 10mm의 탐침(probe)을 측정부위에 일정한 압력으로 피부에 닿게한 후 접촉하는 곳의 산/염기도를 계측하여 피부 표면의 수분 함유량을 측정할 수 있으며 본 발명에서는 3회 시행하여 평균값을 취하였다(Assaf E. Sagiv, et al. Skin Research and Technology 2003; 9: 306-311)(도 17).

(5) 입체시 삼차원 표면 계측기(stereoimage optical topometer)에 의한 평가방법

두 개의 CCD 카메라를 사용하여 한 쌍의 좌우 영상으로부터 3차원 정보인 disparity를 계산하여 3차원 정보를 추출하고 이로부터 3차원 피부 표면에 대한 parameter를 추출했다. 디지털 영상의 모든 요소(pixel)의 disparity를 영상의 형태로 구성한 것을 disparity map 이라 하고이 map이 간접적으로 3차원 좌표의 정보를 포함하고 있다(Nicholas Ayache, Vision and Multisensory Perception (1991)).

SOT의 기본 구성은 digital stereo image를 stereo 현미경에 의해 획득하고 이로부터 stereo matching algorithm에 의해 disparity map을 계산 하고 다시 이로부터 3차원 좌표계에서 피부표면의 디지털 영상의 모든 pixel 단위로 3차원 좌표를 추출하였다(Sang-Yong Park, et al. Experimental Dermatology. 2004; 13: 223-228)(도 18).

피부보습효과를 평가하기 위한 방법론을 이용하여 3차원적으로 보습제 도포전/후의 피부 표면 거칠기(skin roughness)를 5개의 변이계수(Sa, Sv, SL, SA, SV)를 통하여 정량적으로 분석할 수 있었다. SOT를 이용하여 정상 피부에서 얻은 한 쌍의 피부주름의 스테레오 영상(skin furrow stereoimage)은 다음과 같다(Min-Gi Kim, et al. Journal of Dermatological Science. 2004; 35: 125-131)(도 19). 그리고 SOT의 변이계수로 Arithmetic mean deviation of surface(Sa), Ten points height of surface(Sz), Three dimensional length(SL), Three dimensional area(SA), Three dimensional volume(SV) 등 5가지를 산출 하였으며, 피부의 길이, 면적, 체적에 해당하는 크기를 3차원 적으로 계측하여 피부표면의 거칠기를 정량적으로 분석하였다.

실험결과 1. 고해상도 MR 현미경 기법 개발

본 발명은 3T 급의 고해상력을 갖는 고해상도 MR 현미경을 위한 고해상도 평면형 RF coil의 개발, 고해상도 평면형 gradient coil의 개발을 통하여 얻어진 영상을 분석하는 영상처리 기법을 개발하여 고전적 의공학 장치들 및 3차원 피부 표면 보습 장치들과 비교연구를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

(1) 고해상력의 MR 영상을 얻기 위한 방법

사전연구를 위하여 세가지 형태의 RF coil을 사용하였다(표 1). 이 RF coil들을 이용하여 최적화된 Tx Coil의 개선 여부를 평가하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다. 먼저, 기존의 Tx, Rx coil 기능 겸용인 head coil (Birdcage type, 3.0 T conventional MRI System, Medinus. Korea)으로 영상을 촬영하고(도 20(a)) 개선된 16-rod birdcage coil(Tx: birdcage coil, Rx: 5cm, 1cm circular surface coil)을 이용하여 영상을 획득하였다(표 20(b), (c)).

고해상도 MR 현미경을 개발하기 위해서는 높은 신호 대 잡음비를 갖는 Rx coil을 개발하여야 한다. MR 시스템이 높은 신호 대 잡음비 값을 갖지 않는 경우에는 영상획득시간이 길어져 in vivo 영상획득이 어려워지게 되어 높은 신호 대 잡음비를 갖는 RF coil의 개발은 본 발명에서 확인해야 할 가장 중요한 시스템 요소들 중의 하나이다(도 2). 본 발명에서 각기 다른 직경을 갖는 Rx coil을 제작하여 해상력의 차이를 비교하였으며 그 결과를 보여주는 영상이 도 20(a), (b), (c)이다. 세 영상 모두 해상력 측정용 phantom을 사용하였으며 같은 sequence하에서 영상을 취득하였다. 첫 번째 conventional MR의 Tx, Rx coil 겸용 Head coil을 이용한 도 20(a)는 신호 대 잡음비가 14이었고, Tx coil과 Rx coil이 16 rod birdcage coil과 5cm circular coil로 제작된 도 20(b)는 신호 대 잡음비가 22이었다. Tx coil을 16 rod birdcage coil으로 하고 Rx coil을 1cm circular coil로 직경을 줄여 제작한 도 20(c)에서는 신호 대 잡음비가 225이었다. 이 영상들은 제안된 작은 직경의 Rx coil(1cm circular)이 더 높은 신호 대 잡음비를 보이므로 고해상도 영상획득에 적합한 특성을 갖는다는 사실을 확인하였다.

Spin echo sequence를 이용한 phantom의 결과 영상에서 phantom 영상에 이용된 Repetition time(TR), Echo time(TE) 값은 각각 300ms, 17ms이었고 FOV(Field of view)는 $50 \times 50 \text{ mm}^2$ 이었다. Phantom 영상의 두께는 2mm, 총 scan 시간은 2min 33sec, 신호 대 잡음비는 225였다(도 21).

Gradient coil을 최적화하기 위하여 정상 피험자의 피부를 대상으로 실험한 결과 영상은 3D gradient echo에 의하여 획득되었으며 $156 \times 156 \times 1000 \mu\text{m}^3$ 의 voxel size를 나타내었다(도 22(a), (b)). 획득된 영상은 피부층이 확실하게 구분할 수 있는데, 도 22(a)에서와 (b)에서 나타낸 바와 같이 약간 회색을 띄는 "a" 층은 표피층이고 상대적으로 어두운 "b"는 진피층이다. 짧은 T1과 긴 T2 값으로 인하여 다른층들과 명백히 구분되는 피하지방층(subcutaneous fat)은 회색을 띄는 "c"이다. 그리고 "d"는 muscle 이었다(Andrew P. Truhan, et al. Magnetic Resonance in Dermatology, Arch Dermatol. Vol 129, 1993).

3D gradient echo의 총 scan 시간은 6min 16sec, TR과 TE 값은 각각 23ms, 11.6ms, slice의 두께는 1mm였고, 각 slice의 FOV는 $40 \times 40 \text{ mm}^2$ 이었다. 해부조직학적인 구조와 비교한 결과 거의 유사한 MR 영상을 얻었다(도 22(a)).

$156 \times 156 \times 2000 \mu\text{m}^3$ voxel size를 갖는 multi-slice gradient echo pulse sequence를 사용하였으며 TR과 TE 값은 400ms, 12ms 이었고 각각 총 scan 시간은 6min 49sec이었다. Slice의 두께는 2mm였고 FOV는 $40 \times 40 \text{ mm}^2$ 이었다(도 22(b)).

$156 \mu\text{m}$ 의 해상력을 갖는 conventional MR을 이용한 의학적 진단기법은 표피층과 진피층, 그리고 피하지방층을 구별하여 분석하는 것이 가능했으나 약 $40 \sim 60 \mu\text{m}$ 대의 두께를 갖는 각질층만의 수분계측을 위한 고해상도 MR 현미경 영상은 얻는 것은 불가능하였다. 그러므로 3T 고해상도 MR 현미경을 이용한 실험에서는 새로운 평면형 gradient coil과 RF coil을 개발하여 사용하여야만 각질층 중 각질층부위 만의 피부 수분 분석을 효과적으로 계측할 수 있었으며, 이 영상을 이용하여 피부의 보습상태를 분석하는 연구를 수행할 수 있었다. 결과적으로 새로 개발된 gradient coil과 RF coil을 이용하여 고해상도 MR 현미경으로부터 획득된 이미지는 사전연구시 이용된 RF coil(16 rod birdcage Tx coil, 1cm circular Rx coil)과 conventional gradient coil을 이용하여 얻은 영상들보다 훨씬 더 높은 해상력을 가져 피부각질층 내 수분연구를 가능하게 하였다(Zhi-pei Liang, et al. IEEE PRESS, The institute of electrical and electronics engineering, Inc., New York., 2000. pp223-226).

피부의 spin echo 영상은 560ms의 TR과 12.6ms의 TE값을 가진 spin echo sequence에 의하여 획득되었다. 평면형 gradient coil 시스템을 사용한 고해상도 MR 현미경의 획득된 phantom 영상 해상도는 $43 \times 51 \times 6000 \mu\text{m}^3$ 이다. 영상의 전체 scan time은 7min 10sec 였다(도 23).

Phantom을 이용하여 3D gradient echo에 의하여 획득된 영상에서 왜곡된 영상(도 24)을 얻었으며 이는 gradient coil의 동작 특성으로 인한 것으로, 영상 왜곡 자료를 기초로 하여 왜곡을 수정하는 과정을 수행하였다. 1.5mm의 아크릴 실린더로 제작한 phantom을 제작하였다. 3D gradient echo sequence의 TR, TE 값은 40ms, 9ms이고 flip angle은 40° 이었고 영상에서 측정된 FOV값은 $180 \times 180 \text{ mm}^2$ 이었다. 그러나 이러한 값은 경사자계의 왜곡에 의한 결과이므로 실제 FOV값이 보정 계산 되어야 하므로 1.5mm 실린더 아크릴을 중심으로 하여 실제 FOV 값을 산출하였다. 평면형 gradient coil과 RF coil set을 사용하여 획득한 영상의 해상도는 $40 \times 53 \times 1000 \mu\text{m}^3$ 이었고 총 scan 시간은 20min 48sec이었으며 획득된 신호 대 잡음비는 13이었다(도 24).

실험결과 2. 고해상도 MR 현미경을 이용한 피부보습 상태 연구결과

조직학적 영상(P. R. Wheater, et al. Functional histology, second edition, Churchill livingstone.)과 본 발명을 통하여 개발된 고해상도 MR 현미경(평면형 gradient coil, RF coil) 시스템을 통하여 획득된 영상을 비교하였다(도 25). 고해상도를 갖는 MR 영상과 조직학적 소견 간의 비교 시 각질층(stratum corneum), 표피층(epidermis), 진피층(dermis)이 각각 구분되었으며 같은 site에서 영상을 획득한 결과로써 피부표면의 형태학적 상태 및 분포가 두 영상에서 유사하였다(도 25).

(1) 피부표면부터 수직방향 수분분석 연구결과(선형 분석방법(line scanning method))

보습제 도포전과 도포 3시간 후 수분 함유량을 회색도(proton density)로 피부 수직 방향 분석 결과, 각 피부층의 수분분포의 변화를 관찰한 연구에서 피부 각질층은 도포전 41.06 ± 4.84 에서 도포 3시간 후 134.11 ± 9.53 으로 3.3배정도 증가하였으며 각질하 표피에서도 104.99 ± 3.90 에서 143.72 ± 10.53 으로 수분의 함량이 증가하였다. 그러나 상부진피층, 하부진피층, 진피층 및 표피층과 진피층을 합친 영역에서는 도포전과 도포 3시간 후 간 비교시 통계적으로 유의 있는 변화를 보이지 않았다. 또한 고해상도 MR 현미경 영상과 그 영상의 회색도 히스토그램을 이용하여 보습 효과 및 상태를 분석한 결과는 보습제 도포전과 도포 3시간 후 간의 비교시 각질층과 표피층에서 회색도의 intensity가 도포 3시간 후에 증가되었다(도 26, 표 2).

표 2. 선형 분석방법(line scanning method)에 의한 피부 각층에서 보습제 도포전과 후 수분함량의 결과

	pre treatment (mean±SD)	post 3hrs (mean±SD)
stratum corneum	41.06 ± 4.84	134.11 ± 9.53 [†]
epidermis	104.99 ± 3.90	143.72 ± 10.53 [†]
papillary dermis	54.77 ± 11.72	59.58 ± 12.75
reticular dermis	47.29 ± 10.57	50.29 ± 12.35
dermis	50.86 ± 10.92	54.85 ± 12.13
cutaneous layer	69.36 ± 20.96	71.65 ± 16.75

* Student T-test

[†]: P<0.05

(2) 표피, 상부진피, 하부진피의 관심부위(VOI)에서 수분분포 분석연구 결과(면적 분석방법(area based method))

수분 함량의 변화를 각질층, 표피층, 상부진피층, 그리고 하부진피층 내의 관심부위 내 수소 밀도 변화를 이용하여 연구한 결과, 각질층에서는 보습제 도포전(41.29 ± 3.87)과 도포 3시간 후(127.86 ± 6.41) 간의 비교시 3.1배정도 통계적으로 유의 있는 증가를 보였으며 표피층에서는 보습제 도포전(103.65 ± 3.72)보다 도포 3시간 후(144.61 ± 3.69)에 통계적으로 유의 있게 증가하였다. 그러나 상부 진피층과 하부 진피층에서는 도포전, 도포 3시간 후 간의 통계학적으로 유의 있는 변화를 보이지 않았다(도 27~32, 표 3).

표 3. 면적 분석방법(area based method)에 의한 피부 각층에서 보습제 도포전과 후 피부보습효과의 결과 비교

	pre treatment (mean±SD)	post 3hrs (mean±SD)
stratum corneum	41.29±3.87	127.86±6.41 [†]
epidermis	103.65±3.72	144.61±3.69 [†]
papillary dermis	54.54±12.61	59.16±15.52
reticular dermis	49.67±11.36	49.28±8.59
dermis	51.64±12.25	54.85±12.05

* Student T-test

[†]: P<0.05

실험결과 3. 고전적 의공학적인 연구기법을 이용한 피부보습 상태 연구결과

D-squame®에 의한 연구에서 탈락지수(Desquamation Index; DI)와 인설지수(Scale Index; SI)가 보습제 도포 3시간 후 통계적으로 유의있는 감소를 보였고, Evaporimeter®에 의한 연구에서는 보습제 도포 후 표피수분소실량 (Transepidermal water loss; TEWL)이 감소하였다. Corneometer®와 pH-meter®의 연구결과 피부 수분함량 및 피부의 pH 농도가 증가하였다 (표 4).

표 4. DI, SI, Evaporimeter, Corneometer 및 pH-meter를 사용하여 보습제 도포 전과 후 피부 보습 효과의 결과 비교

	D-squame®		Evaporimeter	corneometer	pH-meter
	DI	SI			
before moisturization	47.51±5.36	0.87±0.07	17.25±2.87	60.43±9.34	4.31±0.88
after moisturization	40.14±8.83 [†]	0.69±0.09 [†]	15.75±3.22	69.46±8.54 [†]	4.50±0.76

* Student T-test

† : P<0.05

그리고 피부표면의 형태학적 분석기법인 삼차원 계측(SOT) 연구기법을 이용하여 분석한 결과에서 5가지 parameter(Sa, Sz, SA, SV, SL) 중 Sa를 제외한 모든 parameter에서 피부표면의 거칠기가 감소되었다. 피부표면인 각질층의 거칠기 (roughness) 정도에 따라 parameter 값들의 증가와 감소가 나타나게 되어 보습상태를 판단할 수 있었다. (표 5).

표 5. SOT를 사용하여 보습제 도포 전과 후 피부 보습 효과의 결과 비교

	SOT				
	Sa	Sz	SL	SA	SV
도포전	2229.87 ±172.05	8500.25 ±337.12	1823.84 ±88.73	3044.80 ±149.09	5322.22×10 ⁵ ±338.14×10 ⁵
도포 3시간 후	2201.70 ±156.53	8303.78 ±330.96 [†]	1751.41 ±61.02 [†]	2960.89 ±74.97 [†]	5309.90×10 ⁵ ±1010.12×10 ⁵ [†]

* Student T-test

† : P<0.05

이들 피부의 건조 정도를 계측하는데 이용되고 있는 고전적인 의공학적인 방법에 의한 연구결과와 고해상도 MR현미경을 이용한 연구결과와 비교 시 유사한 결과를 얻어 고해상도 MR 현미경 연구의 신뢰성 및 유효성이 증명되었다.

실험결과 4. 고해상도 MR 현미경과 기존의공학적 연구기법간 연계성 분석결과

고해상도 MR 현미경과 기존 의공학적인 연구기법 간의 연계성을 연구하기 위하여 상호관계를 통계적으로 비교한 결과 Evaporimeter 및 pH-meter 이외의 연구기법들 간에 비교적 높은 상관계수를 보였다. 피부의 건조 정도를 계측하는데 이용되고 있는 고전적인 의공학적인 방법 및 3차원 형태분석 방법에 의한 연구결과와 고해상도 MR현미경을 이용한 연구결과와 비교시 보습제 도포전과 보습제 도포 3시간 후에 모두 높은 상관관계를 보여 고해상도 MR 현미경 발명의 신뢰성 및 유효성이 증명되었다(표 5, 6).

표 6. 고해상도 MR과 다른 의공학적인 방법사이에서 상관관계의 결과

		High resolution MR microscope				Conventional bioengineering tools					SOT				
		Line S.C	Area S.C	Line Epi	Area Epi	D-square	SI	Evaporimeter	Corneometer	pH-meter	Sa	Sz	SL	SA	SV
						DI									
High resolution MR microscope	Line S.C	0.8345	0.7042	0.7605		0.8466	0.5841	0.9221	0.6451	-0.3743	0.8054	0.7292	0.7361	0.7063	0.8014
	Area S.C			0.9570	0.9781	0.9874	0.8497	0.9385	0.9129	-0.2866	0.9772	0.9224	0.9270	0.9141	0.9343
	Line Epi				0.9825	0.9467	0.9010	0.8814	0.9513	-0.1938	0.9592	0.9418	0.9541	0.9485	0.8995
	Area Epi					0.9734	0.9202	0.9174	0.9453	-0.2162	0.9501	0.9509	0.9584	0.9483	0.9469
Conventional bio-engineering device	DI						0.8647	0.9394	0.9215	-0.3384	0.9714	0.9445	0.9405	0.9223	0.9636
	D-square														
	SI							0.8187	0.9786	-0.1615	0.8245	0.9130	0.9099	0.9422	0.8994
	Evaporimeter								0.8549	-0.2896	0.9115	0.8885	0.8981	0.8847	0.9180
	Corneometer									-0.1769	0.8898	0.9475	0.9454	0.9673	0.9312
	pH-meter										-0.3064	-0.2633	-0.1244	-0.1618	-0.2924
SOT	Sa											0.9218	0.9274	0.9191	0.9011
	Sz												0.9939	0.9213	0.9648
	SL													0.9248	0.9559
	SA														0.8948
	SV														

발명의 효과

이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면 본 발명을 통하여 개발된 평면형 coil system으로 구성된 3T 고해상도 MR 현미경을 이용하여 각질층 수분함량의 직접 측정이 가능해져 현재 이용되는 MR 기술보다 고분해능(40-55 μ m)을 갖는 각 피부층의 미세 해부학적 구조를 연구할 수 있게 되었다. 이와 같이 고해상도 MR 현미경을 이용한 각질층 내 수분변화에 대한 새로운 객관적이고 정량적인 분석법을 연구 개발하는 것은 피부과학 뿐만 아니라 화장품 공학분야에서 획기적인 과학적 진보를 가져오리라 기대된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 피부 보습 상태 측정을 위한 관심 부위를 나타낸다.

도 2는 SNR 증가를 위한 process를 나타낸다.

도 3은 receiver RF 코일의 간단한 개략도이다.

도 4는 예비연구용 RF 코일의 개략도; (a)는 Tx용 16 rod birdcage type 코일, (b)는 Rx용 receiver coil이다.

도 5(a)는 예비연구용 high-pass-type birdcage coil이고, (b)는 receiver-only coil이다.

도 6은 SNR과 코일 직경(mm)과의 관계를 나타낸다.

- 도 7은 transmit-only coil과 receiver-only coil의 위치로 RF coil상에서 인체의 관심부위와의 위치적 관계를 나타낸다.
- 도 8은 평면형의 RF 코일과 gradient 코일의 구조를 나타낸다.
- 도 9는 평면형 RF coil set; (a)는 receive-only coil이고, (b)는 transmit -only coil이다.
- 도 10은 새로 개발된 평면형 RF coil과 gradient coil set이다.
- 도 11은 imaging을 위한 평면형 gradient coil set와 RF coil set의 위치이다.
- 도 12는 microphantom의 구조이다.
- 도 13은 고해상도 MR 현미경 영상을 이용한 선형 분석방법(Line scanning method) 결과이다.
- 도 14는 고해상도 MR 현미경 영상을 이용한 면적 분석방법(Area based method) 결과이다.
- 도 15는 Desquamation system (DI, SI system)이다.
- 도 16은 Evaporimeter (TEWL)이다.
- 도 17은 Corneometer CM 825 와 Skin pH meter PH900 이다.
- 도 18은 3차원 표면 계측기(Stereimage optical topometer, SOT) 시스템이다.
- 도 19는 SOT를 이용하여 정상 피부에서 얻은 한 쌍의 피부주름의 스테레오 영상이다.
- 도 20(a)는 conventional MR의 Tx, Rx coil 겸용 Head coil을 이용할 경우 SNR이 14이고, (b)는 Tx coil과 Rx coil이 16 rod birdcage coil과 5cm circular coil로 제작된 경우 SNR이 22이고, (c)는 Tx coil을 16 rod birdcage coil로 하고 Rx coil을 1cm circular coil로 직경을 줄여 제작할 경우 SNR이 225인 phantom 영상이다.
- 도 21은 수분 phantom의 spin-echo 영상이다.
- 도 22는 pilot study로부터 MR 현미경의 출력영상이다.
- 도 23은 고해상도 MR 현미경을 사용한 피부의 spin-echo 영상이다.
- 도 24는 3D gradient echo sequence를 사용한 Micro CuSO₄ phantom 영상이다.
- 도 25는 동일한 피부표면의 고해상도 MR 현미경 영상과 H and E 염색를 이용한 조직학적 분석 영상 사이의 비교 이미지이다.
- 도 26은 선형 분석방법(line scanning method)을 사용하여 보습제 도포전과 후 간의 각질층에서 피하지방층까지의 고해상도 MR 현미경 영상과 그것의 히스토그램이다.
- 도 27은 면적 분석방법(area based method)을 사용하여 고해상도 MR현미경에서 얻은 보습제 도포전 각질층과 표피에서 관심부위와 히스토그램 결과이다.
- 도 28은 면적 분석방법(area based method)을 사용하여 고해상도 MR현미경에서 얻은 보습제 도포전 상부진피와 하부진피에서 관심부위와 히스토그램 결과이다.
- 도 29는 면적 분석방법(area based method)을 사용하여 고해상도 MR현미경에서 얻은 보습제 도포전 진피에서 관심부위와 히스토그램 결과이다.

도 30은 면적 분석방법(area based method)을 사용하여 고해상도 MR현미경에서 얻은 보습제 도포후 각질층과 표피에서 관심부위와 히스토그램 결과이다.

도 31은 면적 분석방법(area based method)을 사용하여 고해상도 MR현미경에서 얻은 보습제 도포후 상부진피와 하부진피에서 관심부위와 히스토그램 결과이다.

도 32는 면적 분석방법(area based method)을 사용하여 고해상도 MR현미경에서 얻은 보습제 도포후 진피에서 관심부위와 히스토그램 결과이다.

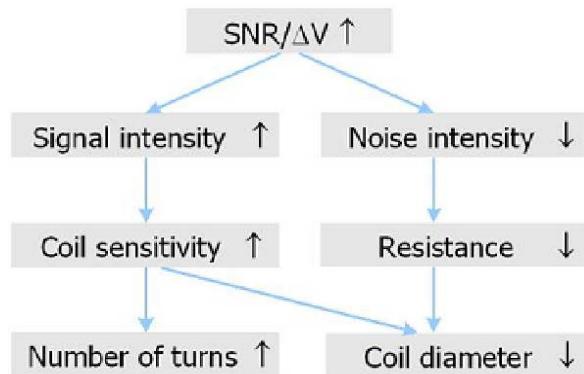
도 33은 전형적인 MRI 시스템의 블럭선도(block diagram)이다.

도면

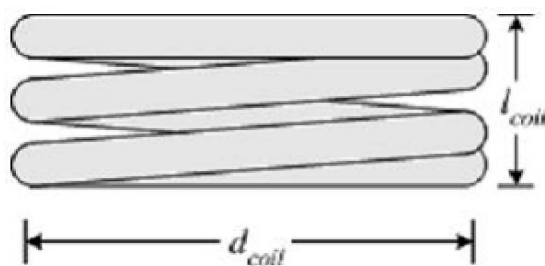
도면1



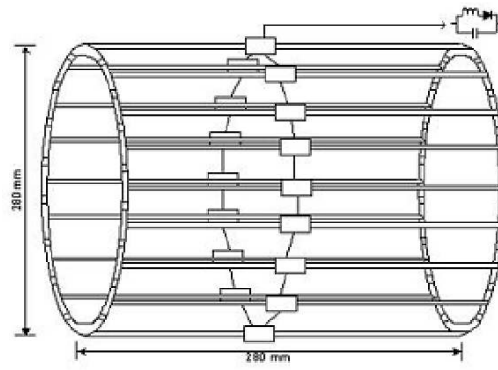
도면2



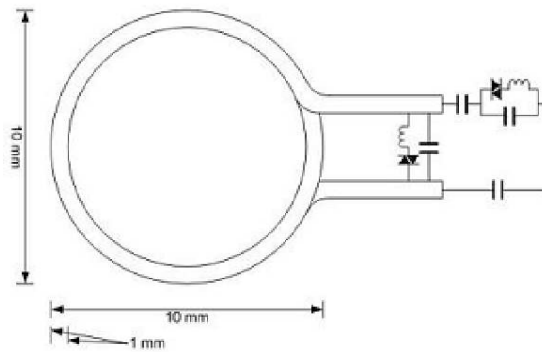
도면3



도면4a



도면4b



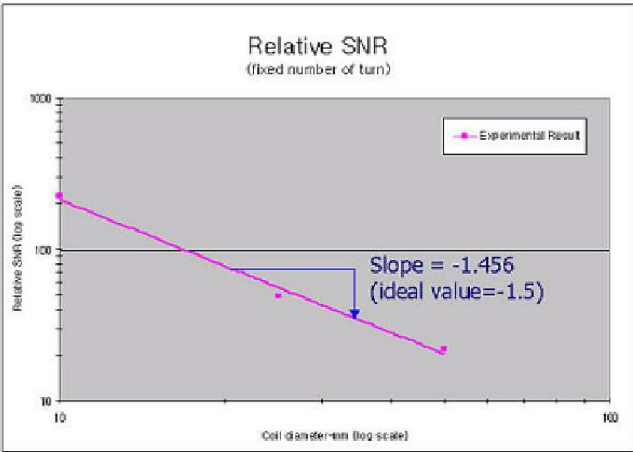
도면5a



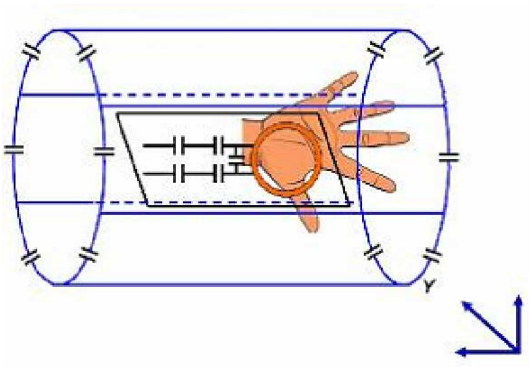
도면5b



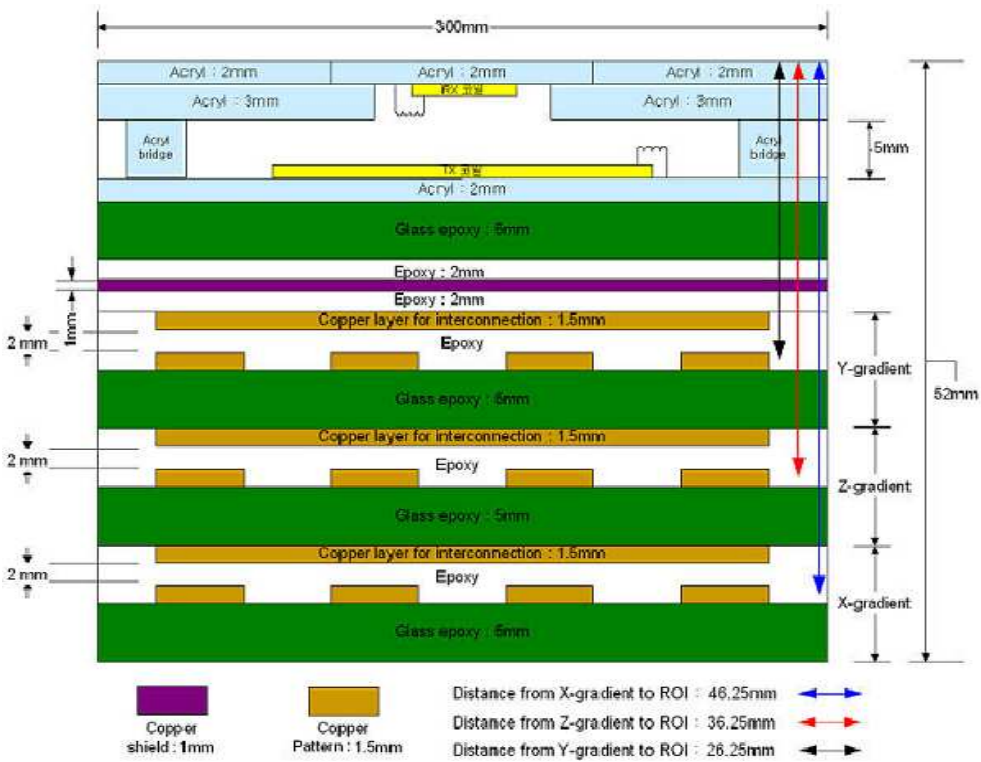
도면6



도면7



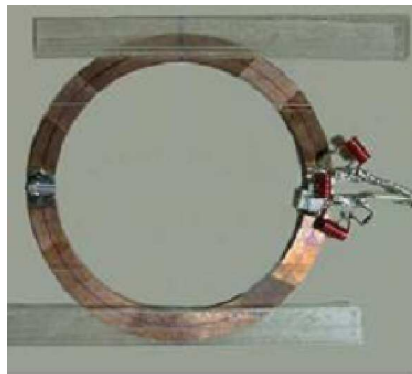
도면8



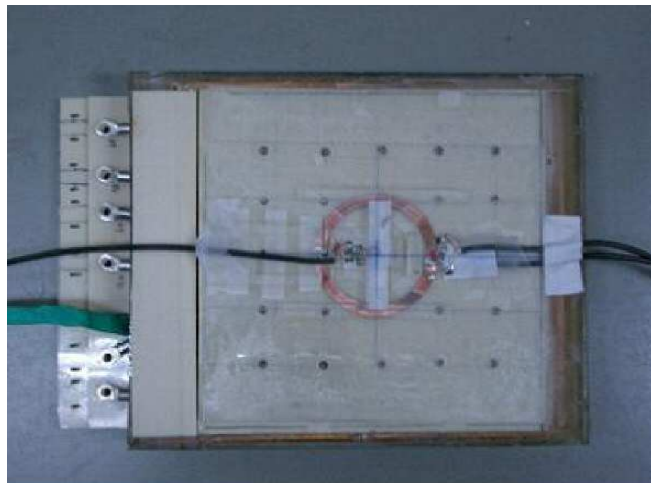
도면9a



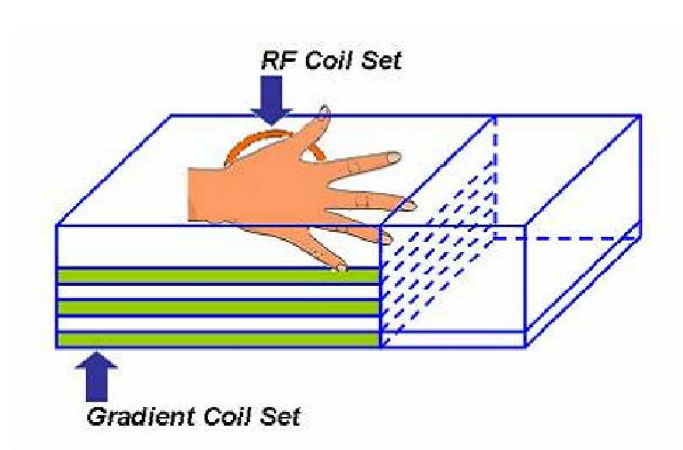
도면9b



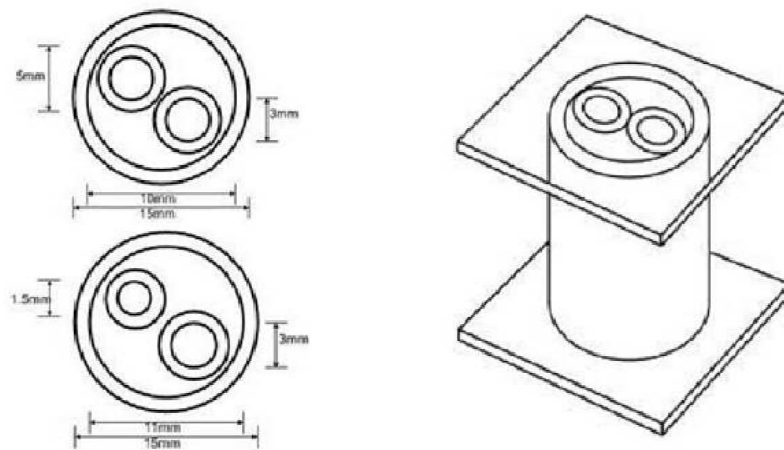
도면10



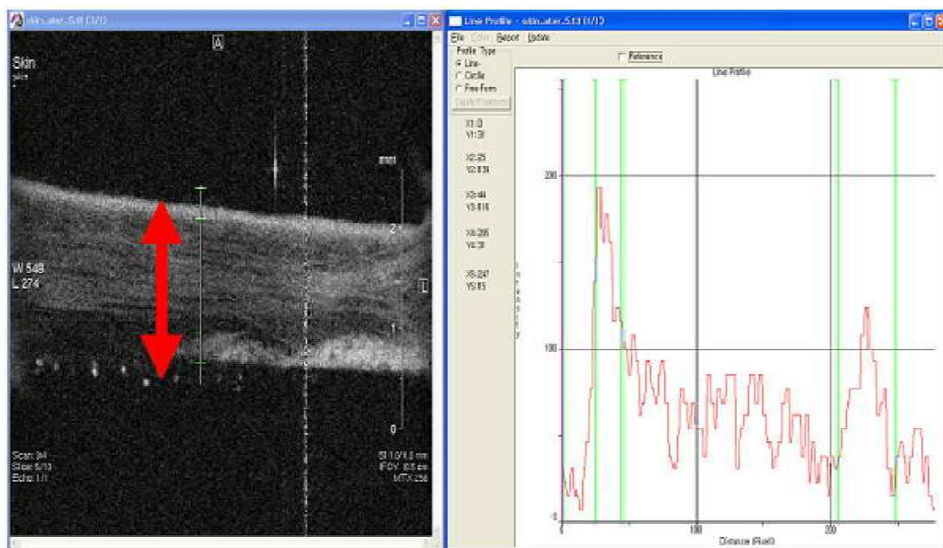
도면11



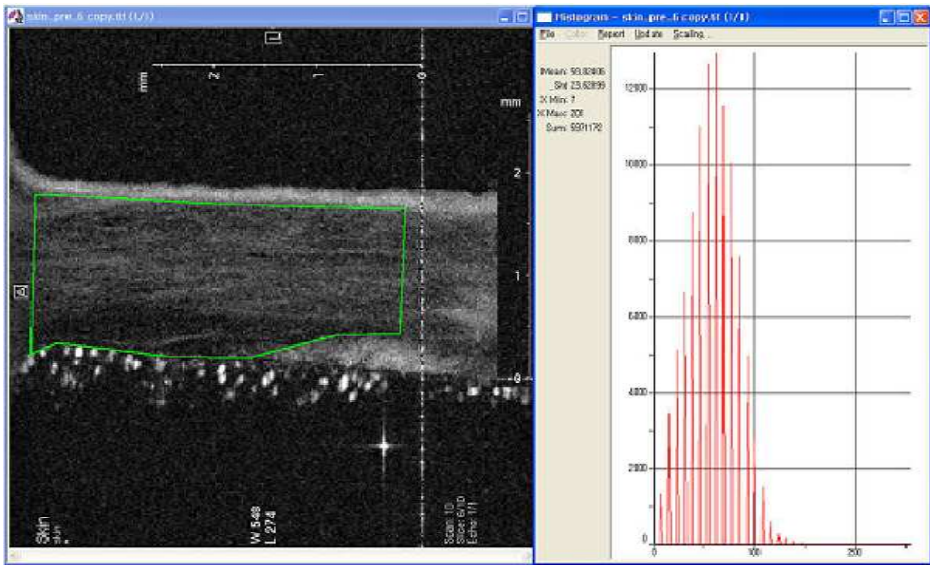
도면12



도면13



도면14



도면15



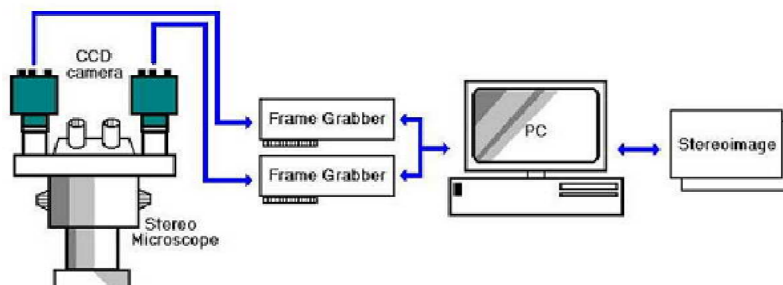
도면16



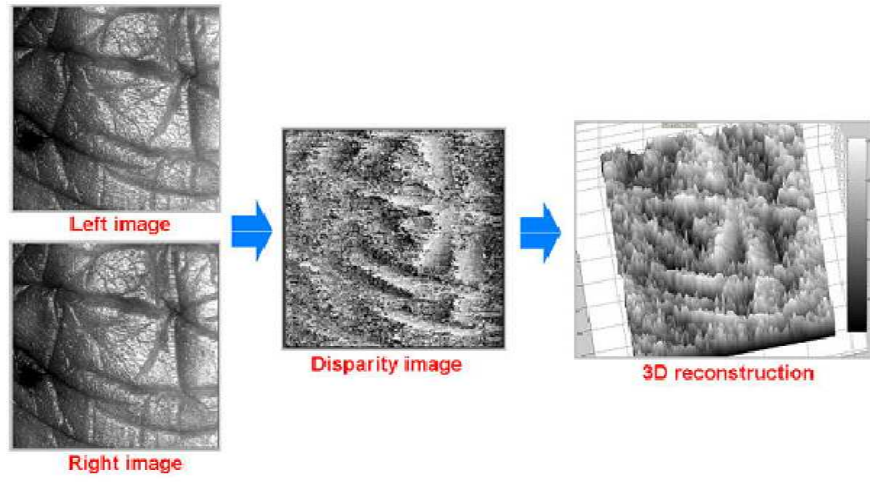
도면17



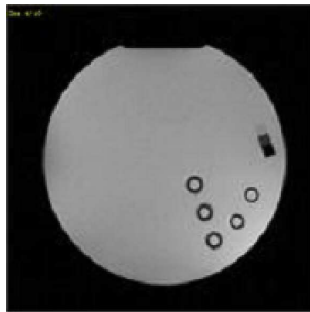
도면18



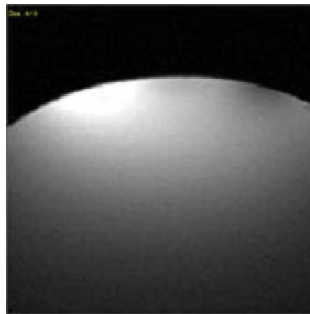
도면19



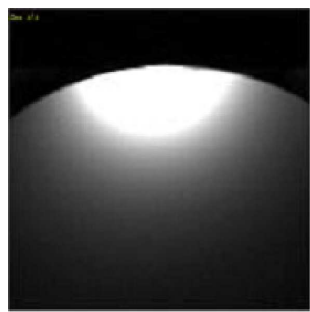
도면20a



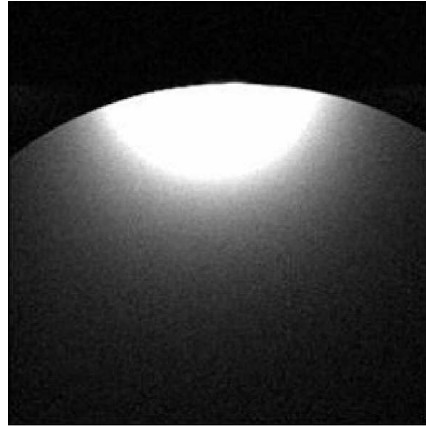
도면20b



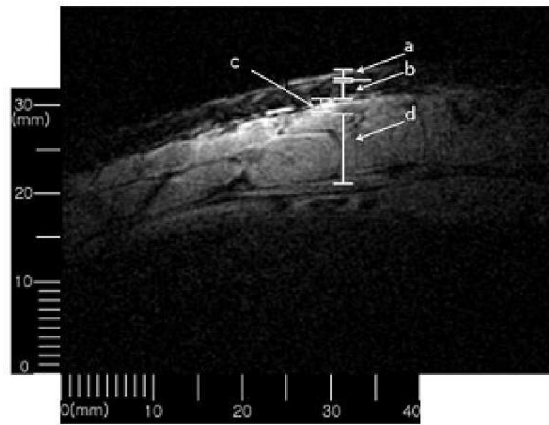
도면20c



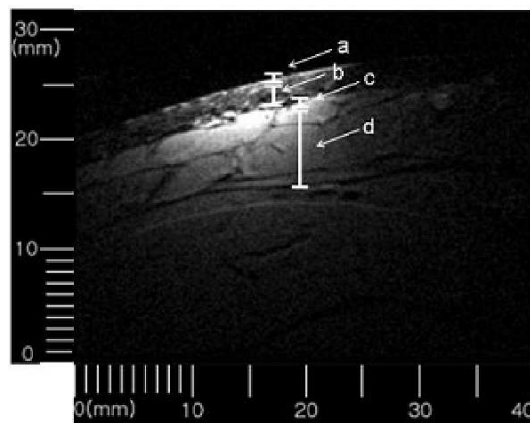
도면21



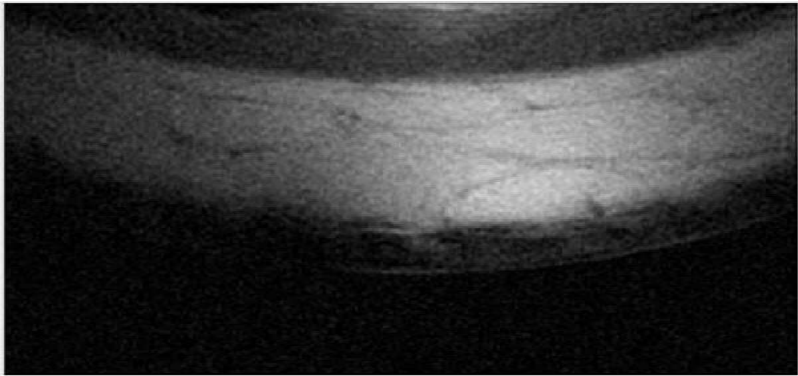
도면22a



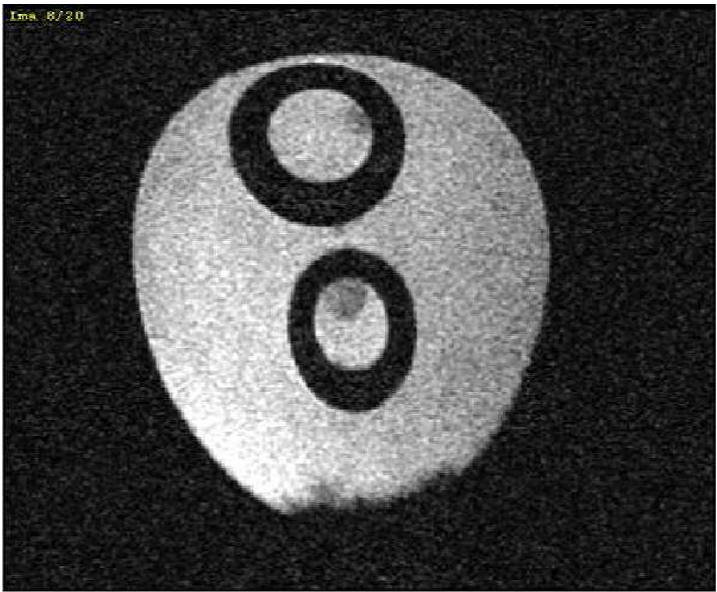
도면22b



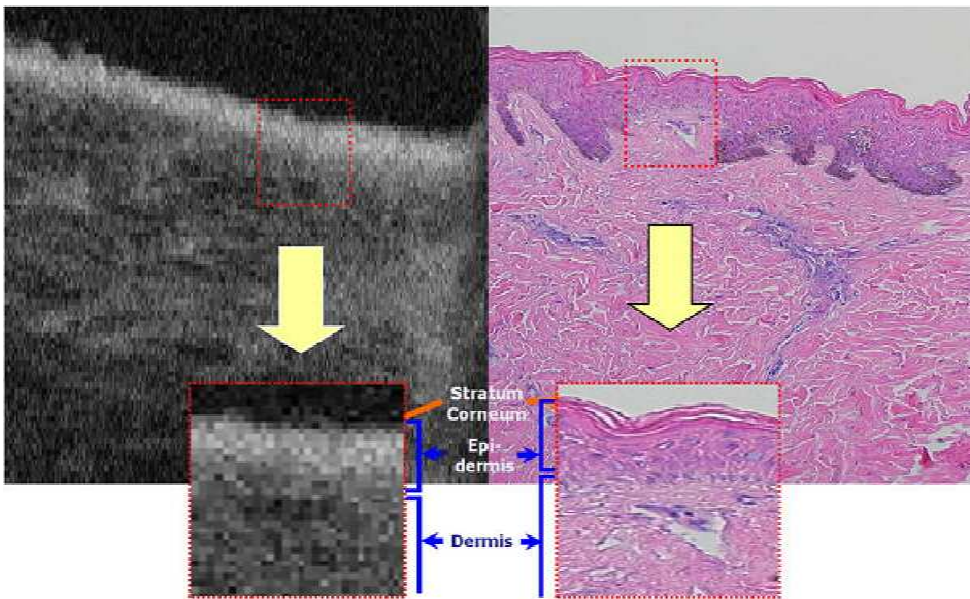
도면23



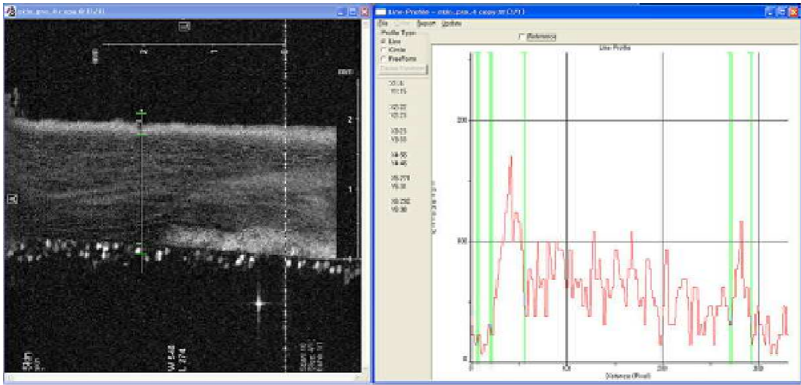
도면24



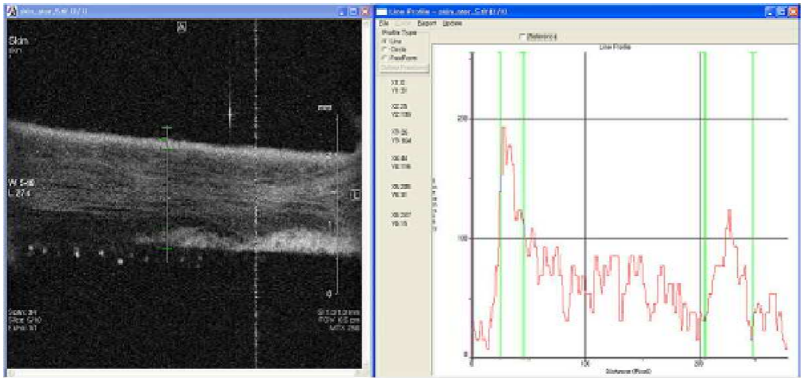
도면25



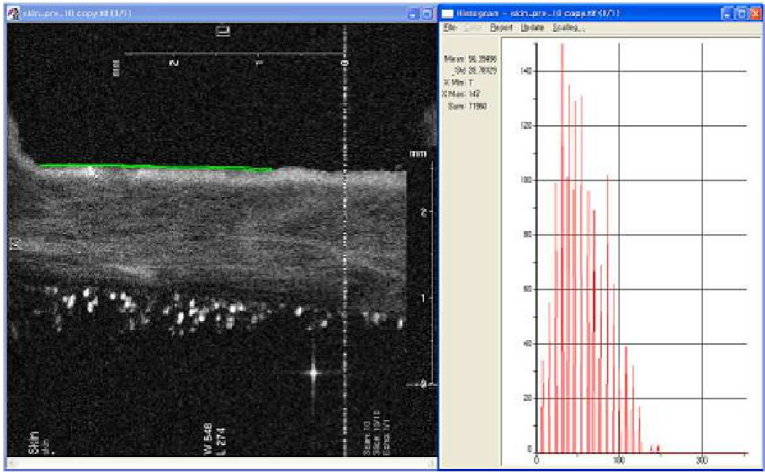
도면26a



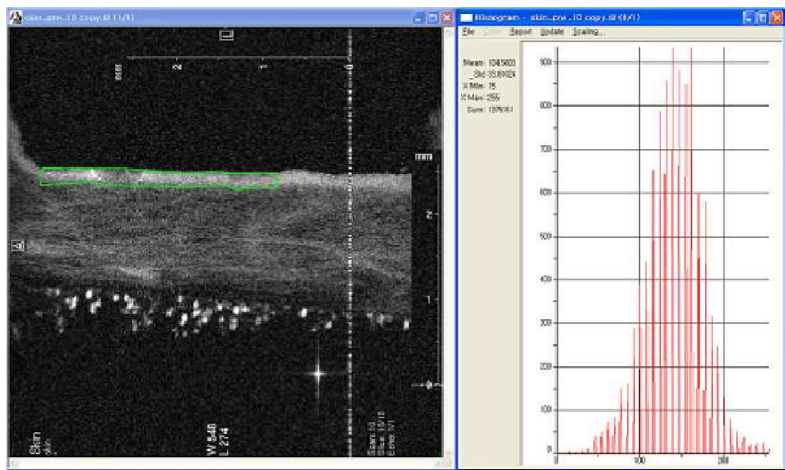
도면26b



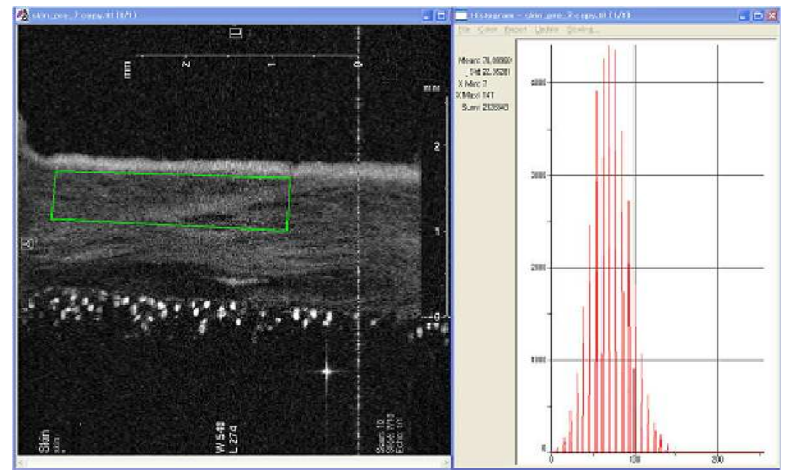
도면27a



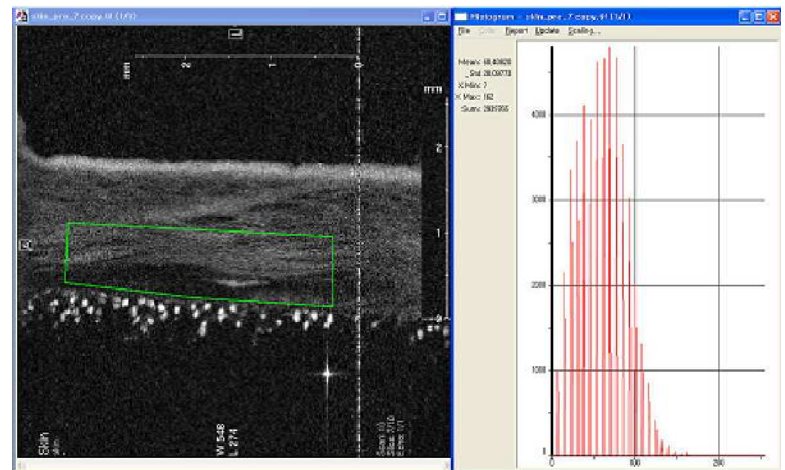
도면27b



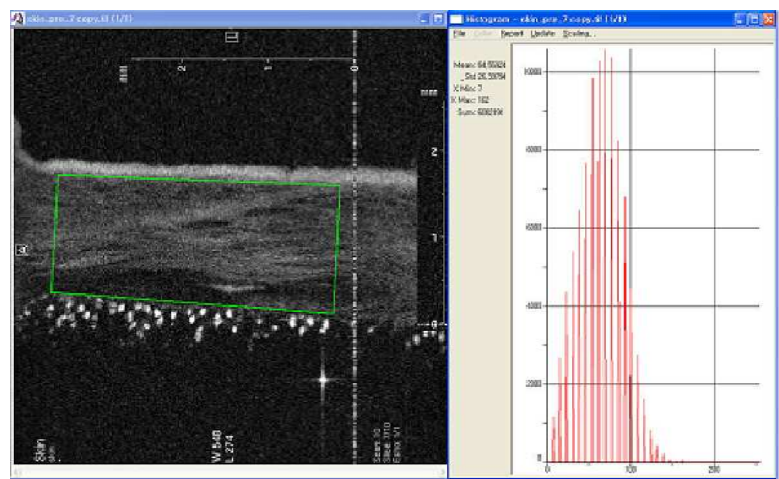
도면28a



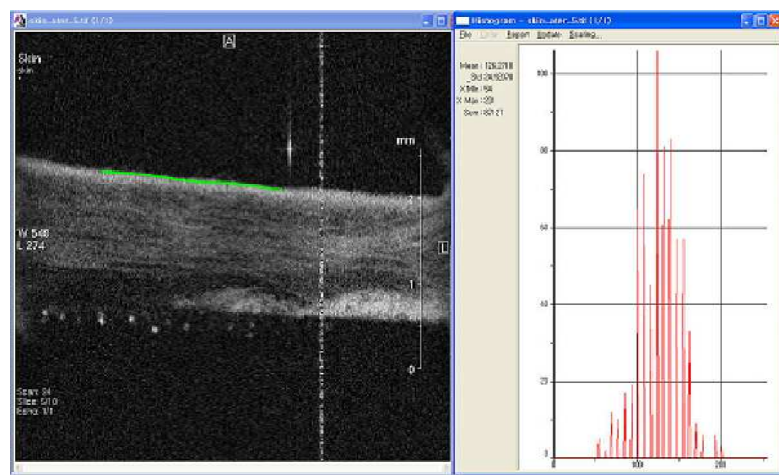
도면28b



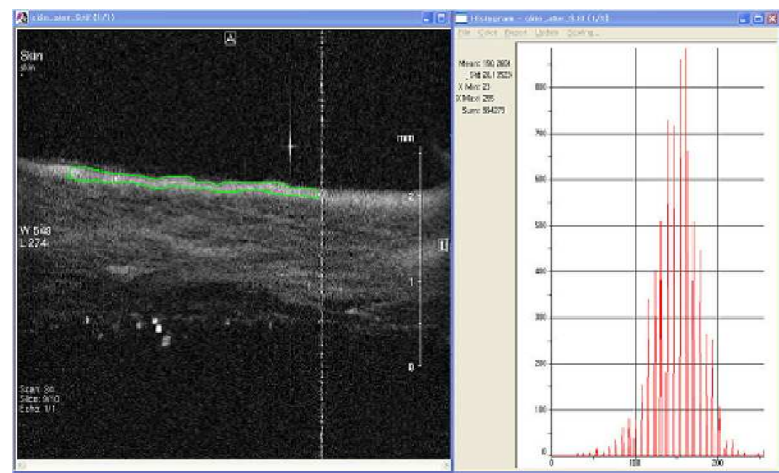
도면29



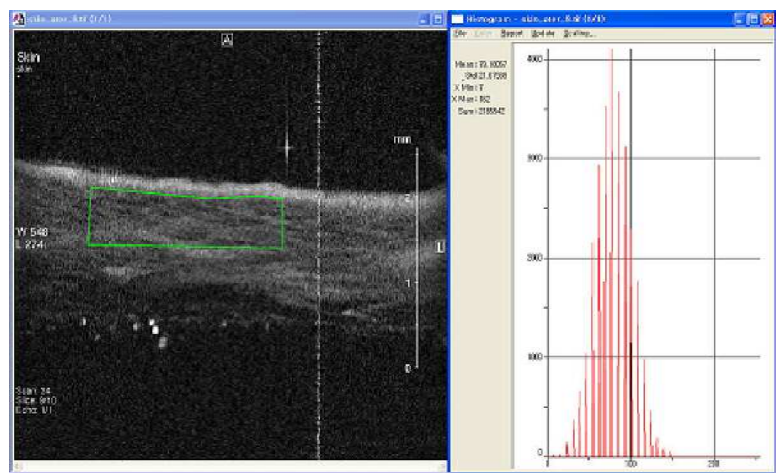
도면30a



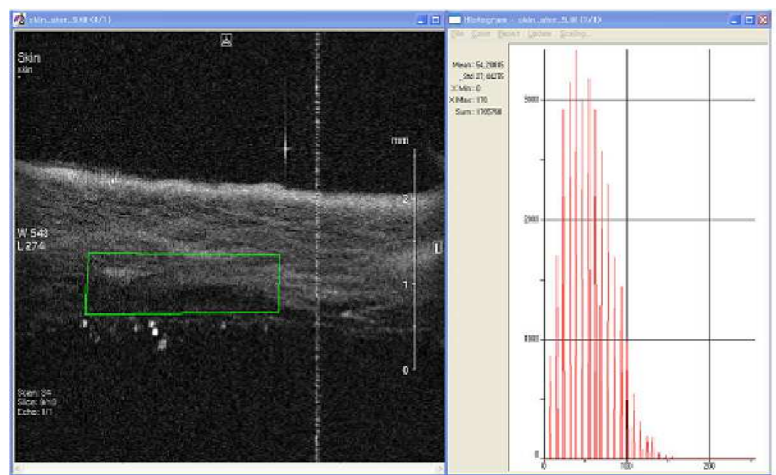
도면30b



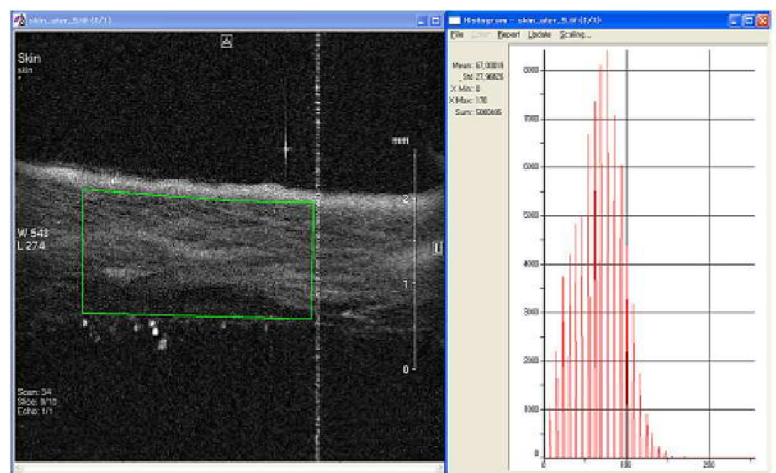
도면31a



도면31b



도면32



도면33

